

Amendment



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Nirogacestat

Dossierbewertung vom 15. Januar 2026

Datum des Amendments: 13. März 2026

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund.....	5
2 Fragestellung.....	6
3 Liste der verwendeten Quellen.....	6
4 Endpunkte.....	6
4.1 Veränderung des Tumorzvolumens.....	6
4.2 Desmoidtumor-bedingte Krankheitssymptome mittels PGIS.....	7
5 Ergebnisse	8
5.1 Desmoidtumor-bedingte Krankheitssymptome mittels PGIS.....	8
5.2 Sicherheit	9
Referenzen	10
Anhang	12

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	PGIS – Responderanalyse (Zeit bis zu jeglicher erstmaligen Verschlechterung/ Verbesserung um mindestens eine Kategorie); Studie DeFi (DB-Phase), ITT-Population (Datenschnitt: 07.04.2022).....	8
Tabelle 2:	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, Zeit bis zum ersten Auftreten; Studie DeFi (DB-Phase), Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 07.04.2022)	9
Tabelle 3:	Veränderung des Tumolvolumens zu Zyklus 7; Studie DeFi (DB-Phase), ITT-Population (Datenschnitt: 07.04.2022).....	12

Abkürzungsverzeichnis

CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
KI	Konfidenzintervall
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
N	Anzahl
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

1 Hintergrund

Nirogacestat ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren als Monotherapie, die eine systemische Behandlung erfordern.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 13. Oktober 2025 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie DeFi (NIR-DT-301) für die Nutzenbewertung herangezogen, eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie bei erwachsenen Personen mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Therapie erfordern.

Die Nutzenbewertung wurde am 15. Januar 2026 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 23. Februar 2026 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Als Reaktion auf die Kritikpunkte aus der Nutzenbewertung und offene Fragen reichte der pU im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens weitere Daten und methodische Informationen zur Studie DeFi ein.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine zusammenfassende Darstellung und Bewertung der eingereichten Auswertungen, Daten und Informationen. Hierunter fallen Daten zur Beobachtungsdauer der UE, die Ereigniszeitanalyse der SOC „Untersuchungen“ (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie die Ereigniszeitanalyse des PGIS. Ferner wurde um eine Darstellung des Endpunkts „Veränderung des Tumolvolumens“ gebeten.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 05.02.2026 durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nachgereichten Daten dargestellt und bewertet. Ferner wird der Endpunkt „Veränderung des Tumorzvolumens“, zu welchem Daten im Herstellerdossier eingereicht wurden, dargestellt.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Nirogacestat wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 05.02.2026 [10]
- Herstellerdossier zu Nirogacestat [3, 4, 5, 6]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischer Analyseplan der Studie DeFi mit Datenschnitt vom 07.04.2022 [7, 8, 9]
- Wortprotokoll der mündlichen Anhörung vom 23.02.2026 [1]
- Nutzenbewertung zu Nirogacestat [2]

4 Endpunkte

4.1 Veränderung des Tumorzvolumens

Die Veränderung des Tumorzvolumens gegenüber Baseline wurde anhand volumetrischer Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchungen des größten Zieltumors operationalisiert. Der Endpunkt wurde auf Anraten der „U.S. Food and Drug Administration“ (FDA) im Verlauf der Studie DeFi von einem sekundären zu einem explorativen Endpunkt herabgestuft. Der pU zieht diesen Endpunkt nicht zur Ableitung des Zusatznutzens im Dossier (Modul 4) heran. Hierbei handelt es sich um einen bildgebungs-basierten Parameter.

Die Erhebung des Endpunkts „Veränderung des Tumorzvolumens“ operationalisiert mittels bildgebender Verfahren wird nicht als unmittelbar patientenrelevant angesehen. Die Erhebung des Endpunkts erfolgt nicht in Zusammenhang mit einer für die Patientin / den Patienten spürbaren Symptomatik.

Ergänzend ist zu berücksichtigen, dass die dargestellten Effekte auf modellbasierten Schätzungen aus einem „Mixed Model for Repeated Measures“ (MMRM) beruhen. Die Aussagekraft solcher Schätzungen hängt wesentlich von den zugrunde gelegten Modellannahmen ab, insbesondere im Hinblick auf den Umgang mit fehlenden Werten. Das Modell setzt voraus, dass fehlende Messwerte hinreichend durch beobachtete Daten erklärt werden können („Missing at Random“). Ob diese Annahme im vorliegenden Kontext erfüllt ist, lässt sich anhand der vorgelegten Informationen jedoch nicht abschließend beurteilen, insbesondere vor dem Hintergrund, dass bildgebende Folgeuntersuchungen beispielsweise bei Studienabbrüchen, Progression oder anderen Ereignissen nicht geplant waren. Damit kann nicht ausgeschlossen werden, dass fehlende Daten mit dem Krankheitsverlauf in Zusammenhang stehen und die modellbasierten Schätzungen entsprechend beeinflussen. Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass die Tumorzvolumina bereits zu Baseline eine ausgeprägte Streuung aufweisen. In solchen Situationen können Mittelwertvergleiche sowie modellbasierte Schätzungen stärker durch einzelne große Werte beeinflusst werden, was die Interpretation der Ergebnisse zusätzlich erschwert.

Vor dem Hintergrund der genannten methodischen Einschränkungen und der fehlenden unmittelbaren Patientenrelevanz werden die Ergebnisse zur Veränderung des Tumorzvolumens im Anhang dargestellt.

4.2 Desmoidtumor-bedingte Krankheitssymptome mittels PGIS

Der PGIS wurde als explorativer Endpunkt erhoben. Es handelt sich um eine Einzelitem-Skala, die den subjektiven Eindruck einer Person in Bezug auf den Gesamtschweregrad der Desmoidtumor-bedingten Krankheitssymptome erfasst. Die Skala bezieht sich auf die letzten 7 Tage (Recall-Periode). Die Beantwortung erfolgt auf einer 4-Punkte-Skala von „keine“ bis „schwer“.

Der pU reicht Time-to-Event-Analysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung um mindestens eine Kategorie im PGIS ein. Die gewählte statistische Analyse sowie die Responderschwelle werden als adäquat eingeschätzt. Gemäß Anwendungsgebiet von Nirogacestat ist die Zielpopulation von fortschreitenden Desmoidtumoren betroffen. Eine Progression von mindestens 20 % innerhalb der letzten 12 Monate vor Studieneinschluss war gemäß der Einschlusskriterien obligat. Eine prädefinierte Symptomlast stellte in der Studie DeFi kein Einschlusskriterium dar. Aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet weiterhin zu erwartenden progredienten Krankheitsverlaufs, wird analog zum Vorgehen für die anderen PRO in der Nutzenbewertung, die Zeit bis zur Verschlechterung als relevante Auswertung angesehen. Anhand der Baseline-Werte für den PGIS zeigt sich, dass die Symptomschwere zu Studienbeginn in beiden Studienarmen bereits im mittleren Bereich lag (Median: 2 (min; max: 0; 3)) und somit ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten bereits höhere Schweregrade der Symptomatik aufwies. Für diese Personen ist eine weitere Verschlechterung um mindestens eine Kategorie nur eingeschränkt oder nicht möglich, sodass neben der Zeit bis zur Verschlechterung auch die Zeit bis zur Verbesserung um mindestens eine Kategorie dargestellt wird, um das patientenrelevante Veränderungsspektrum adäquat abzubilden (siehe Tabelle 1).

5 Ergebnisse

5.1 Desmoidtumor-bedingte Krankheitssymptome mittels PGIS

In Tabelle 1 werden die für den PGIS nachgereichten Ergebnisse der Responderanalyse (Zeit bis zu jeglicher erstmaligen Verschlechterung bzw. Verbesserung um mindestens eine Kategorie) dargestellt. Es zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Zeit bis zur Verbesserung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Nirogacestat ($p=0,002$). Die Proportional-Hazard-Annahmen wurden für beide Auswertungen mittels Grambsch-Therneau-Tests überprüft. Es lagen keine Verletzung der Proportional-Hazard-Annahme vor.

Das Verzerrungspotential wird analog zu den weiteren PRO in der Nutzenbewertung als hoch eingeschätzt. Maßgeblich für das hohe Verzerrungspotential sind eine potentielle Entblindung durch spezifische charakteristische UE, der hohe Anteil an fehlenden Werten aufgrund geringer Rücklaufquoten zu bzw. ab Zyklus 4 (< 70 %), mit fehlenden Angaben zu Zensierungsgründen, sowie die Nachbeobachtungszeit von lediglich 30 Tagen bei frühzeitigem Behandlungs-/Studienabbruch mit einer potentiellen Verzerrung durch informative Zensierung.

Tabelle 1: PGIS – Responderanalyse (Zeit bis zu jeglicher erstmaligen Verschlechterung/ Verbesserung um mindestens eine Kategorie); Studie DeFi (DB-Phase), ITT-Population (Datenschnitt: 07.04.2022)

Studie DeFi PGIS	Nirogacestat N = 70	Placebo N = 72	HR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾
Baselinewerte nach Kategorie			
keine, n (%)	4 (6)	6 (9)	-
mild, n (%)	26 (37)	28 (40)	
moderat, n (%)	23 (33)	23 (33)	
schwer, n (%)	17 (24)	13 (19)	
Zeit bis zu jeglicher erstmaligen Verschlechterung um mindestens eine Kategorie im PGIS			
Ereignisse (%)	20 (29)	29 (40)	-
Mediane Zeit (Monate) [95%-KI]	n. a. [n. a.; n. a.]	11,96 [6,64; n. a.]	0,58 [0,32; 1,03]; 0,03
Zeit bis zu jeglicher erstmaligen Verbesserung um mindestens eine Kategorie im PGIS			
Ereignisse (%)	49 (70)	34 (47)	-
Mediane Zeit (Monate) [95%-KI]	1,84 [0,92; 2,79]	10,12 [2,99; n. a.]	2,01 [1,24; 3,27] 0,002

¹⁾ Die Berechnung des HR erfolgte anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells. Es wurde die „Exact Method for Ties“ verwendet. Die Stratifizierung erfolgte nach der Tumorlokalisation.

²⁾ Der p-Wert stammt aus einem einseitigen stratifizierten Log-Rank-Test ($\alpha = 0,025$); p-Werte unter 0,025 werden als statistisch signifikant angesehen.

Abkürzungen: DB: doppelblind; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht anwendbar; PGIS: Patient Global Impression of Severity.

5.2 Sicherheit

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die SOC „Untersuchungen“ lag zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung kein Effektschätzer vor; die entsprechenden Daten wurden durch den pU nachgereicht (s. Stellungnahme vom 05.02.2026 [10]). Tabelle 2 ist das Ergebnis der Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zum ersten Auftreten) zu entnehmen. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,18$) zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 2: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei $\geq 5\%$ der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, Zeit bis zum ersten Auftreten; Studie DeFi (DB-Phase), Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 07.04.2022)

Studie DeFi Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ¹⁾ MedDRA-Systemorganklasse ²⁾	Nirogacestat N = 69 ³⁾ Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] n (%)	Placebo N = 72 ³⁾ Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI] n (%)	HR ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert ⁵⁾
Untersuchungen	k. A. [k. A.; k. A.] 5 (7)	k. A. [21,4; k. A.] 6 (8)	0,56 [0,16; 1,96] 0,18

¹⁾ Definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis mit anfänglichem Auftreten oder zunehmenden Schweregrad nach Einnahme der ersten Dosis der Studienbehandlung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Wenn eine Person ein kodiertes Sicherheitsereignis mehr als einmal erlebte, wurde dieses Ereignis nur einmal gezählt.

²⁾ Die Kodierung erfolgte nach MedDRA-Version 24.0.

³⁾ Die Sicherheitspopulation umfasst alle Personen, die zu einem Behandlungsarm randomisiert wurden und mindestens eine Medikationsdosis erhalten haben.

⁴⁾ Die Berechnung des HR erfolgte anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells. Es wurde die „Exact Method for Ties“ verwendet. Die Stratifizierung erfolgte nach der Tumorlokalisation. Die Referenzbehandlung war Placebo.

⁵⁾ Basierend auf einseitigem stratifiziertem Log-Rank-Test mit Placebo als Referenz ($\alpha = 0,025$); p-Werte unter 0,025 werden als statistisch signifikant angesehen.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DB: doppelblind; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Beobachtungsdauer für UE

Mit der schriftlichen Stellungnahme legt der pU Angaben zur Beobachtungsdauer für UE vor. Die mediane Beobachtungsdauer beträgt im Nirogacestat-Arm 16,6 Monate (Spanne: 1,1–34,0) und im Placebo-Arm 8,53 Monate (Spanne: 0,3–33,0). Demgegenüber ist die mediane Behandlungsdauer mit 20,6 Monaten im Nirogacestat-Arm bzw. 11,4 Monaten im Placebo-Arm länger, obwohl gemäß Studienprotokoll eine Nachbeobachtung von UE über 30 Tage nach Behandlungsende vorgesehen war. Diese Diskrepanz ist nicht unmittelbar plausibel und bleibt vom pU unbegründet. Vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen werden zeitabhängige Analysen mittels Hazard Ratio grundsätzlich als adäquat angesehen. Insgesamt verbleiben jedoch Unsicherheiten hinsichtlich der tatsächlichen Beobachtungszeit und der Vollständigkeit der Erfassung der UE, sodass für die Analysen der UE von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen ist.

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Mündliche Anhörung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses: Nirogacestat (D-1255); Video-konferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 23. Februar 2026 von 11:00 Uhr bis 11:51 Uhr, stenografisches Wortprotokoll [online]. Berlin (GER): G-BA; 2026. [Zugriff: 02.03.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1271/2026-02-23_Wortprotokoll_Nirogacestat_D-1255.pdf.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Nirogacestat [online]. Berlin (GER): G-BA; 15.01.2026. [Zugriff: 02.03.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9244/2026-01-15_Nutzenbewertung_G-BA_Nirogacestat_D-1255.pdf.
3. **SpringWorks Therapeutics.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Anhang 4-G; Nirogacestat (Ogsiveo), Behandlung erwachsener Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 15.10.2025. [Zugriff: 02.03.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9237/2025_10_15_Modul4A_Anhang4_G_Nirogacestat.pdf.
4. **SpringWorks Therapeutics.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Anhang 4-H; Nirogacestat (Ogsiveo), Behandlung erwachsener Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 15.10.2025. [Zugriff: 02.03.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9239/2025_10_15_Modul4A_Anhang4_H_Nirogacestat.pdf.
5. **SpringWorks Therapeutics.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Anhang 4-I; Nirogacestat (Ogsiveo), Behandlung erwachsener Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 15.10.2025. [Zugriff: 02.03.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9240/2025_10_15_Modul_4A_Anhang4_I_Nirogacestat.pdf.
6. **SpringWorks Therapeutics.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Anhang 4-I; Nirogacestat (Ogsiveo), Behandlung erwachsener Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 15.10.2025. [Zugriff: 02.03.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9236/2025_10_15_Modul4A_Nirogacestat.pdf.
7. **SpringWorks Therapeutics.** A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of nirogacestat versus placebo in adult patients with progressing desmoid tumors / aggressive fibromatosis (DT/AF); NIR-DT-301; clinical study report [unveröffentlicht]. 05.10.2023.

8. **SpringWorks Therapeutics.** A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of nirogacestat versus placebo in adult patients with progressing desmoid tumors / aggressive fibromatosis (DT/AF); NIR-DT-30; protocol, last updated 09.02.2021 [unveröffentlicht]. 03.08.2018.
9. **SpringWorks Therapeutics.** A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of nirogacestat versus placebo in adult patients with progressing desmoid tumors / aggressive fibromatosis (DT/AF); NIR-DT-301; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 07.04.2022.
10. **SpringWorks Therapeutics.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Nirogacestat/Ogsiveo [unveröffentlicht]. 05.02.2026.

Anhang

Veränderung des Tumorzvolumens

In Tabelle 3 ist die Veränderung des Tumorzvolumens zu Zyklus 7 im Vergleich zu Baseline dargestellt. Zu Zyklus 7 zeigt sich eine stärkere Reduktion des Tumorzvolumens unter Nirogacestat im Vergleich zu Placebo (LS-Mean-Differenz: -80,2 (95%-KI: [-170,9; 10,5]; $p = 0,04$)). Zu diesem Zeitpunkt lagen Tumorzvolumenmessungen für 55 von 70 Personen im Nirogacestat-Arm (78,6 %) und für 55 von 72 Personen im Placebo-Arm (76,4 %) vor. Zum nächsten Messzeitpunkt zu Zyklus 13 liegt die Rücklaufquote in beiden Studienarmen unter 70 %. Die Auswertung basiert auf einem MMRM. Mit abnehmender Zahl beobachteter Personen im weiteren Studienverlauf stützen sich die Schätzungen zunehmend auf die modellierten Zusammenhänge zwischen den Messzeitpunkten. Ein über die gesamte Studiendauer gemittelter Effekt („Effect Over Study Duration“) wird daher für die Bewertung nicht herangezogen.

Ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten brach die doppelblinde Phase (DB-Phase) vorzeitig ab (Nirogacestat: 30 (43 %); Placebo: 21 (29 %)). Zudem endete die Erhebung des Tumorzvolumens nach einem Progress. Dadurch liegen für betroffene Patientinnen und Patienten keine weiteren auswertbaren Post-Baseline-Messungen vor. Treten solche fehlenden Werte in Zusammenhang mit Krankheitsverlauf auf, kann dies zu einer selektiven Verzerrung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Veränderung des Tumorzvolumens“ wird aufgrund des hohen Anteils fehlenden Werte (> 20 %) als hoch eingeschätzt.

Tabelle 3: Veränderung des Tumorzvolumens zu Zyklus 7; Studie DeFi (DB-Phase), ITT-Population (Datenschnitt: 07.04.2022)

Studie DeFi Veränderung des Tumorzvolumens zu Zyklus 7 ¹⁾	Nirogacestat N = 70	Placebo N = 72
Tumorzvolumen zu Baseline ²⁾ (ml)		
n (%)	55 (78,6)	55 (76,4)
MW (SD)	302,3 (423,1)	308,6 (340,1)
Median (min; max)	133,6 (0,72; 1.830,4)	196,2 (0,24; 1.366,8)
Veränderung zu Baseline (%)		
n (%)	55 (78,6)	54 (75,0)
LS Mean [95%-KI] ⁴⁾	-108,4 [-176,4; -40,3]	-28,2 [-96,5; 40,2]
LS-Mean-Differenz [95%-KI] ⁴⁾	-80,2 [-170,9; 10,5]	
p-Wert ³⁾⁴⁾	0,04	

¹⁾ Die Auswertung erfolgte mittels 3D-MRT-Volumenbestimmung. Die Erhebung erfolgte alle 6 Monate.

²⁾ Baseline ist definiert als die letzte Erhebung, die vor dem Behandlungsbeginn vorgenommen wurde (in diesem Fall der Screening-Wert).

³⁾ LS Mean, LS-Mean-Differenz und p-Werte stammen aus einem MMRM mit den Kovariaten Behandlung, Baseline-Volumen, Visite, primäre Tumorlokalisation (intra-/extra-abdominal) und Behandlung-mal-Visite-Interaktion. Verwendet wurde eine autoregressive Kovarianzstruktur 1. Ordnung (AR1); Freiheitsgrade wurden nach Kenward-Roger approximiert.

⁴⁾ Einseitiger p-Wert (keine Angaben zum verwendeten Test); p-Werte unter 0,025 werden als statistisch signifikant angesehen.

Abkürzungen: DB: doppelblind; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MRT: Magnetresonanztomographie; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.