

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tirbanibulin (Klisyri®)

Almirall Hermal GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 25.08.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse aus KX01-AK-003 und KX01-AK-004	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-9: Anwendung und Wirksamkeit von Tirbanibulin und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	16
Tabelle 1-10: LSR vom Schweregrad „schwer“ für Tirbanibulin und Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	18
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	23

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
LSR	Lokale Hautreaktionen (<i>Local Skin Reactions</i>)
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RR	Relatives Risiko
UE	Unerwünschtes Ereignis
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Almirall Hermal GmbH
Anschrift:	Scholtzstraße 3, 21465 Reinbek

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Almirall, S.A.
Anschrift:	Ronda General Mitre, 151 08022 Barcelona Spanien

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tirbanibulin
Handelsname:	Klisyri®
ATC-Code:	D06BX03
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	45387
Pharmazentralnummer (PZN)	14036154
ICD-10-GM-Code	L57.0, D04.3, D04.4, D04.9
Alpha-ID	I6277, I104962, I30585, I30577

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Klisyri ist angezeigt für die Feldtherapie nicht-hyperkeratotischer, nicht-hypertropher aktinischer Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut bei Erwachsenen.	16. Juli 2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) oder 5-Fluorouracil (5-FU) oder Imiquimod. Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen. ^c

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.

c: Ingenolmebutat ist laut G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie mehr, da die Zulassung am 11. Februar 2020 zurückgezogen wurde. Die (chirurgische) Kryotherapie für die Behandlung von Einzelläsionen ist laut dem G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie für die Feldtherapie aktinischer Keratosen. Die Zulassung von Imiquimod ist auf immunkompetente Patienten beschränkt, für die andere topische Behandlungsmöglichkeiten kontraindiziert oder weniger geeignet sind.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Almirall führte am 12.06.2019 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zu der Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für Tirbanibulin (Vorgangsnummer 2019-B-056).¹ Der G-BA hat darin Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) oder 5-Fluorouracil (5-FU) oder Ingenolmebutat oder Imiquimod oder (chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen als zVT zur topischen Behandlung benannt.

¹ Der G-BA hat die zVT für „Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen im Gesicht und auf der Kopfhaut“ bestimmt. Dies entspricht dem Anwendungsgebiet von Tirbanibulin, das die Beschreibung der aktinischen Keratosen ergänzend in die klinische Klassifizierung nach Olsen überträgt. Almirall geht daher davon aus, dass die vom G-BA festgelegte zVT für das Anwendungsgebiet von Tirbanibulin gilt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Zulassung von Ingenolmebutat wurde am 11. Februar 2020 durch den pharmazeutischen Unternehmer zurückgezogen, steht dem Markt nicht mehr zur Verfügung und ist daher nicht mehr Bestandteil der zVT. Dies wurde durch den G-BA im schriftlichen Austausch mit Almirall bestätigt (Vorgangsnummer 2020-B-040, Schreiben vom 25.02.2020).

Nach derzeitigem Stand ist für 5-FU ausschließlich die Anwendung der 5-prozentigen Creme im Versorgungsalltag etabliert. Entsprechend wird diese als zweckmäßig erachtet.

Die Zulassung von Imiquimod ist auf immunkompetente Patienten beschränkt, für die andere topische Behandlungsmöglichkeiten kontraindiziert oder weniger geeignet sind. Imiquimod ist daher nur für eine eingeschränkte Population und nachrangig einzusetzen. Um innerhalb der zVT auch die Zulassung zu berücksichtigen, wird Imiquimod entsprechend als nachrangige Therapieoption erachtet.

Tirbanibulin ist für die Feldtherapie erwachsener Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht und auf der Kopfhaut zugelassen. Die (chirurgische) Kryotherapie für die Behandlung von Einzelläsionen ist daher im vorliegenden Anwendungsgebiet kein Bestandteil der zVT.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die beiden pivotalen Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 zeigen den medizinischen Nutzen von Tirbanibulin. Die Studien entsprechen aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zVT nicht den formalen Anforderungen des G-BA an die Evidenz zum Nachweis eines Zusatznutzens. Dennoch liefern die vorliegenden Daten zu Tirbanibulin Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen.

Bei den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 handelt es sich um multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studien im Parallelgruppendesign. Tabelle 1-7 fasst die Ergebnisse aus den beiden Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Tirbanibulin im Vergleich zur Behandlung mit Vehikel sowie der Meta-Analyse zusammen.

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse aus KX01-AK-003 und KX01-AK-004

Endpunkt	Tirbanibulin vs. Vehikel	
	KX01-AK-003 KX01-AK-004 Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Meta-Analyse Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Mortalität		
UE mit Todesfolge	deskriptive Darstellung; es trat ein Todesfall im Vehikel-Arm auf ^a	
Morbidität		
Vollständige Abheilung klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen	RR = 9,73 [4,85; 19,50] p < 0,0001 RR = 4,30 [2,85; 6,49] p < 0,0001	RR = 5,73 [4,02; 8,17] p < 0,0001
Partielle Abheilung klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen	RR = 4,14 [2,93; 5,85] p < 0,0001 RR = 3,90 [2,86; 5,33] p < 0,0001	RR = 4,01 [3,18; 5,06] p < 0,0001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Tirbanibulin vs. Vehikel	
	KX01-AK-003 KX01-AK-004 Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Meta-Analyse Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Mittlere Veränderung in der Anzahl klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen	H' g = -1,47 [-1,71; -1,24] H' g = -1,39 [-1,63; -1,16]	H' g = -1,43 [-1,60; -1,26]
Sicherheit		
Jegliche UE	RR = 1,00 [0,74; 1,35] p = 0,9845 RR = 0,97 [0,74; 1,27] p = 0,8277	RR = 0,99 [0,81; 1,20] p = 0,8857
Jegliche UE mit dem Schweregrad leicht/moderat	RR = 1,00 [0,74; 1,35] p = 0,9845 RR = 0,99 [0,75; 1,29] p = 0,9142	RR = 0,99 [0,81; 1,21] p = 0,9487
Jegliche UE mit dem Schweregrad schwer	RR = 1,01 [0,14; 7,04] p = 0,9936 RR = 0,24 [0,03; 2,12] p = 0,1610	RR = 0,49 [0,12; 1,94] p = 0,2994
SUE	RR = 0,33 [0,04; 3,17] p = 0,1571 RR = 0,31 [0,03; 2,99] p = 0,2881	RR = 0,19 [0,02; 1,64] p = 0,0918
UE, die zum Abbruch der Behandlung oder der Studie führen	deskriptive Darstellung; ein Patient im Tirbanibulin-Arm brach die Behandlung aufgrund von UE ab ^a	
<p>a: Ereignis wurde nicht in einen Zusammenhang mit der Studienmedikation gebracht. H' g: Hedges' g als standardisierte Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Mortalität

Es kann weder ein größerer noch geringerer medizinischer Nutzen für die Mortalität abgeleitet werden, da nur ein Todesfall im Vehikel-Arm zu beobachten war, der nicht in einen Zusammenhang mit der Studienmedikation gebracht wurde.

Morbidität

Nach fünftägiger Behandlung mit Tirbanibulin wird eine für den Patienten deutlich wahrnehmbare Linderung der Erkrankung bei Bewertung an Tag 57 erreicht. So zeigt Tirbanibulin für die Abheilung und Reduktion klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen große therapeutische Effekte, welche auch in der meta-analytischen Zusammenfassung der Ergebnisse bestätigt werden. Es liegen deutliche, statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für alle Auswertungen zur Abheilung und Reduktion klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen (vollständige Abheilung, partielle Abheilung um $\geq 75\%$ und mittlere Veränderung in der Anzahl klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen) für Tirbanibulin vor. Unter Tirbanibulin erreichen fast sechs-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mal so viele Patienten eine vollständige Abheilung klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen wie unter Vehikel (Relatives Risiko [RR] [95 %-KI]: 5,73 [4,02; 8,17]). Auch Patienten, die keine vollständige Abheilung erreichen, profitieren deutlich von einer Therapie mit Tirbanibulin, gemessen als partielle Abheilung um $\geq 75\%$ (RR [95 %-KI]: 4,01 [3,18; 5,06]) und einer im Mittel fast dreifach höheren Reduktion der klinisch sichtbaren aktinischen Keratosen, welche als sehr starker, klinisch relevanter Effekt einzustufen ist (Hedges' g [95 %-KI]: -1,43 [-1,60; -1,26]).

Sicherheit

In den Gesamtraten an unerwünschten Ereignissen (UE) zeigen sich keinerlei statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Behandlung mit Tirbanibulin und Vehikel. Das Sicherheitsprofil auf Vehikel-Niveau wird auch in der meta-analytischen Zusammenfassung der Ergebnisse bestätigt. Insgesamt wurden fast ausschließlich UE vom Schweregrad „leicht“ bis „moderat“ berichtet. Auch die deskriptiv beschriebenen lokalen Hautreaktionen (*Local Skin Reactions* [LSR]) in Form von Erythemen, Schwellungen/Ödemen, Ulzerationen, Verkrustungen, Bläschen/Pusteln und Schuppungen hatten fast ausschließlich einen leichten bis moderaten Schweregrad und wiesen darüber hinaus einen transienten Verlauf auf. So waren LSR bereits an Tag 29 wieder auf dem Baseline-Niveau. Das Vehikel selbst ist lokal sehr gut verträglich und führte zu keinem nennenswerten Anstieg an LSR. Zudem traten keine UE auf, die einen Abbruch der Studie erforderten. Lediglich ein Patient musste die Behandlung mit Tirbanibulin aufgrund einer traumatischen Wunde abbrechen; dieses Ereignis wurde nicht in einen Zusammenhang mit der Studienmedikation gebracht. In der Gesamtschau weist die Behandlung mit Tirbanibulin verglichen mit Vehikel sowohl in den Gesamtraten an UE, als auch bei lokalen Hautreaktionen eine gute Verträglichkeit auf.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tirbanibulin zeigt in den beiden pivotalen RCT einen deutlichen therapeutischen Effekt bei einer gleichzeitig guten Verträglichkeit auf Niveau des Vehikels. Hieraus ist ein Zusatznutzen abzuleiten, da die Arzneimittel der zVT bei vergleichbarer Wirksamkeit teils vermehrt schwere LSR und teilweise sogar stark beeinträchtigende systemische Nebenwirkungen wie zum Beispiel grippeähnliche Symptome hervorrufen. Tirbanibulin wird an fünf aufeinanderfolgenden Tagen einmal täglich als Salbe angewendet. Dagegen sind die Anwendungsschemata und Behandlungszeiten der Wirkstoffe der zVT komplexer (z. B. unter Anwendung von Behandlungspausen) bzw. deutlich länger und belasten somit den Patienten stärker.

Vergleichbare Wirksamkeit bei einfacherer und/oder kürzerer Anwendung

Gemessen an der Abheilung und Reduktion klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen zeigt Tirbanibulin eine gute Wirksamkeit. Das Anwendungsschema von Tirbanibulin ist im Sinne des Patientennutzens einfach und kurz; das Produkt wird einmal täglich an nur fünf aufeinanderfolgenden Tagen angewendet. Tabelle 1-9 zeigt den Vergleich von Tirbanibulin mit den Arzneimitteln der zVT hinsichtlich Anwendung und Wirksamkeit.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anwendung und Wirksamkeit von Tirbanibulin und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie

	Tirbanibulin		Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie								
	Tirbanibulin ^a	Vehikel ^a	4 % 5-FU ^b	Vehikel ^b	5 % 5-FU ^b	3 % Diclofenac- Hyaluronsäure Gel ^c	Vehikel ^c	3,75 % Imiquimod ^d	Vehikel ^d	5 % Imiquimod ^{d,e}	Vehikel ^{d,e}
Anwendung	5 Tage einmal täglich		4 Wochen einmal täglich		4 Wochen zweimal täglich	60-90 Tage zweimal täglich		2 x 2 Wochen einmal täglich		4 Wochen dreimal pro Woche	
Vollständige Abheilung klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen [%]	49,29	8,60	24-54,4	4,0-4,3	57,90	47	19	25,9-45,6	2,5-10,1	53,7-55,0	2,3-14,6
Partielle Abheilung klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen [%]	72,24	18,05	74-80,5	7,1-10	80,20	69	44	n.d.	n.d.	61,0-65,9	3,8-25,2

a: Meta-Analyse der Pivotal-RCT KX01-AK-003 und KX01-AK-004.

b: Entnommen aus der Fachinformation zu Tolak®.

c: Entnommen aus dem PAR und der Publikation der Pivotal-RCT CT-1101-03 von Solaraze (90 Tage Behandlung).

d: Entnommen aus dem EPAR von Zyclara®.

e: Entnommen aus dem EPAR von Aldara®.

5-FU: 5-Fluorouracil; n.d.: Nicht dargestellt.

Alle Arzneimittel der zVT weisen stets längere und teilweise auch aufwendigere Anwendungsschemata (z. B. unter Anwendung von Behandlungspausen) auf. Dabei sind zwischen den betrachteten Arzneimitteln keine nennenswerten Unterschiede bei der Wirksamkeit, d. h. der vollständigen und partiellen Abheilung klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen festzustellen. 3 % Diclofenac-Hyaluronsäure Gel ist mit der zweimal täglichen Anwendung für 60 bis 90 Tage am längsten anzuwenden. Bei einer längeren Anwendungsdauer ist jedoch mit einer Reduktion der Adhärenz (Übereinstimmung des Patientenverhaltens mit der mit dem Arzt vereinbarten Empfehlungen) und Persistenz (Beibehalten einer Therapie bzw. Regelmäßigkeit der Anwendung) der Behandlung zu rechnen. Im Anwendungsgebiet der aktinischen Keratose wird eine beeinträchtigte Adhärenz bzw. Persistenz bereits bei einer vierwöchigen Behandlung beobachtet. Dagegen wurde in den pivotalen RCT KX01-AK-003 und KX01-AK-004 unter Selbstanwendung eine nahezu vollständige Adhärenz (> 99 %) bzgl. der Behandlung mit Tirbanibulin festgestellt. Tirbanibulin weist somit einen therapierelevanten Vorteil aufgrund der kurzen und einfachen Anwendung bei vergleichbarer Wirksamkeit gegenüber den Arzneimitteln der zVT im Versorgungsalltag aktinischer Keratosen auf.

Lokale Verträglichkeit ohne systemische Nebenwirkungen

Tirbanibulin zeigt in den Pivotal-RCT KX01-AK-003 und KX01-AK-004 eine gute Verträglichkeit. Die untersuchten lokalen Hautreaktionen (LSR) waren größtenteils vom Schweregrad „leicht“ bis „moderat“ und wiesen darüber hinaus nur einen transienten Verlauf auf, sodass LSR bereits an Tag 29 nur noch auf dem Baseline-Niveau auftraten. Für die als zVT festgelegten Arzneimittel 5-FU und Imiquimod werden dagegen häufig schwere LSR berichtet, die eine spürbare Belastung für die Patienten darstellen können. Zudem werden unter der Therapie mit Imiquimod auch systemische Nebenwirkungen wie z. B. grippeähnliche Symptome berichtet, die den Patienten stark beeinträchtigen und unter Tirbanibulin nicht beobachtet wurden. Eine Übersicht berichteter schwerer LSR für Tirbanibulin und Arzneimittel der zVT 5-FU und Imiquimod findet sich in Tabelle 1-10. Für 3 % Diclofenac-Hyaluronsäure Gel ist kein Vergleich möglich, da LSR nicht getrennt von sonstigen UE erhoben wurden. Die häufigsten UE unter der Behandlung mit 3 % Diclofenac-Hyaluronsäure Gel sind laut Fachinformation LSR, wie z. B. Kontaktdermatitis, Erythem und Hautausschlag (Rash) oder Reaktionen an der Applikationsstelle, wie z. B. Entzündungen, Hautreizungen, Schmerzen und Blasenbildung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: LSR vom Schweregrad „schwer“ für Tirbanibulin und Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Symptom ^a	Tirbanibulin		Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie						
	Tirbanibulin ^b n (%) N = 353	Vehikel ^b n (%) N = 349	4 % 5-FU ^c n (%) N = 369	Vehikel ^c n (%) N = 116	5 % 5-FU ^c n (%) N = 300	3,75% Imiquimod ^d n (%) N = 160	Vehikel ^d n (%) N = 159	5 % Imiquimod ^d n (%) N = 251	Vehikel ^d n (%) N = 252
Erytheme	22 (6)	0	139 (38)	0	140 (47)	40 (25,2)	0	62 (24,7)	2 (0,8)
Schuppungen	31 (9)	1 (< 1)	71 (19)	0	75 (25)	13 (8,2)	2 (1,3)	32 (12,7)	9 (3,6)
Verkrustungen	7 (2)	0	67 (18)	0	74 (25)	22 (13,8)	0	48 (19,1)	5 (2,0)
Schwellungen	2 (<1)	0	21 (6)	0	24 (8)	9 (5,7)	0	18 (7,2)	1 (0,4)
Erosionen/ Ulzerationen	0	0	35 (9)	0	35 (12)	17 (10,7)	0	17 (6,8)	1 (0,4)

a: Dargestellt werden ausschließlich vergleichbare Symptome bzw. Symptome mit vorhandenen Daten. Die Daten stammen aus verschiedenen, nicht direkt vergleichenden Studien.

b: Gepoolte Daten der Pivotal RCT KX01-AK-003 und KX01-AK-004; Maximalausprägung nach Baseline. Erhobene Symptome: Erytheme, Schwellungen/Ödemen, Ulzerationen, Verkrustungen, Bläschen/Pusteln und Schuppungen.

c: Entnommen aus der Fachinformation zu Tolak[®]. Erhobene Symptome: Erythem, Abschuppung/Trockenheit, Schorfbildung, Ödem, Erosionen.

d: Entnommen aus dem EPAR von Zyclara[®]. Erhobene Symptome: Erytheme, Schuppungen/Trockenheit, Verschorfung/Krustenbildung, Ödeme, Erosionen/Ulzerationen
5-FU: 5-Fluorouracil.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Arzneimittel der zVT weisen deutlich häufiger schwere LSR als unter der Behandlung mit Tirbanibulin auf. Bei den wenigen LSR mit Schweregrad „schwer“, die unter Tirbanibulin beobachtet werden, handelt es sich größtenteils um Erytheme (6 %) und Schuppungen (9 %). Unter den Arzneimitteln der zVT treten hingegen vermehrt auch schwere Verkrustungen, Schwellungen und Erosionen/Ulzerationen auf – Hautreaktionen, die unter Tirbanibulin in der Schwere nicht oder nur sehr selten ($\leq 2\%$) auftreten. Diese können aufgrund der zugrundeliegenden Gewebeschädigung auch mit einer erhöhten Infektionsgefahr einhergehen. In der Folge können daher weitere Behandlungen notwendig werden. So wird bei starken Beschwerden oder langanhaltenden Hautreaktionen für 5-FU eine symptomatische Behandlung empfohlen. Zudem kann das Auftreten von schweren LSR aufgrund der exponierten Lage aktinischer Keratosen im Gesicht oder auf der Kopfhaut eine stigmatisierende Wirkung haben. Dies kann sich negativ auf das Wohlbefinden der Patienten und deren Adhärenz sowie Persistenz der Behandlung gegenüber auswirken.

Die Pivotal-RCT KX01-AK-003 und KX01-AK-004 bestätigen neben dem geringen Auftreten von LSR unter Tirbanibulin deren transienten Charakter. So sind bereits an Tag 15 nur noch bei 1 % der Patienten schwere Schuppungen vorhanden, während bei keinem Patienten mehr schwere Erytheme vorliegen. Wie mit dem Wirkmechanismus und der minimalen systemischen Resorption von Tirbanibulin zu erwarten, treten systemische UE nur vereinzelt auf. Diese stehen weiterhin nicht im Verdacht auf einen Zusammenhang mit der Studienmedikation. Demgegenüber treten unter topischer Behandlung mit Imiquimod grippeähnliche systemische Symptome zusätzlich zu den starken LSR auf. Tirbanibulin besitzt mit seiner guten Verträglichkeit daher einen großen patientenrelevanten Vorteil insbesondere gegenüber den Arzneimitteln 5-FU und Imiquimod.

Fazit

Auf Basis der guten Wirksamkeit und Sicherheit ist trotz fehlender direkt vergleichender Daten ein Zusatznutzen gegenüber der zVT darstellbar. Aufgrund der kurzen und einfachen Anwendung von Tirbanibulin, lassen sich die Ergebnisse der klinischen Studien sehr gut auf den Versorgungsalltag übertragen. Infolge des fehlenden direkten Vergleichs wird trotz der hohen Aussagekraft der Pivotal-RCT KX01-AK-003 und KX01-AK-004 nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet.

Zusammenfassend besteht für Tirbanibulin ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**. Dieser basiert insbesondere auf dem guten Sicherheitsprofil, das vergleichbar zu einer Vehikel-Behandlung ist und gegenüber der zVT insbesondere hinsichtlich des Auftretens von lokalen Hautreaktionen als auch im Hinblick auf systemische Nebenwirkungen deutliche Vorteile zeigt. Darüber hinaus zeigt Tirbanibulin eine gute, mit den Arzneimitteln der zVT vergleichbare Wirksamkeit hinsichtlich der Abheilung und Reduktion von klinisch sichtbaren aktinischen Keratosen bei gleichzeitig kürzerer und einfacherer Anwendung. Es ist davon auszugehen, dass sich dies positiv auf die Therapieadhärenz und Persistenz der Patienten auswirkt.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die aktinische Keratose ist eine chronische Erkrankung, die derzeit nicht heilbar ist und durch die kumulative Exposition gegenüber UV-Strahlung entsteht. Für betroffene Patienten kann dies eine langfristige, starke Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens bedeuten. Zudem haben aktinische Keratosen als epitheliales Carcinoma in situ das Potenzial in ein invasives kutanes Plattenepithelkarzinom überzugehen. Diese Transformation lässt sich zum Zeitpunkt der klinischen Diagnose der aktinischen Keratose nicht sicher prognostizieren. Daher kann jede Läsion potenziell ein Risiko darstellen.

Neben einzelnen Läsionen aktinischer Keratosen treten diese auch in flächigen Hautarealen im Sinne einer Feldkanzerisierung auf. Diese ist durch multiple Läsionen in einem zusammenhängenden Hautareal mit sichtbaren UV-bedingten Hautschäden gekennzeichnet. In dem entsprechenden Hautareal koexistieren neben den klinisch sichtbaren aktinischen Keratosen auch subklinische, also noch nicht sicht- oder tastbare aktinische Keratosen. Diese subklinischen aktinischen Keratosen weisen allerdings dieselben histologischen Merkmale wie klinisch sichtbare Läsionen auf. Da die derzeit existierenden klinischen und histologischen Klassifizierungssysteme keinen validen prognostischen Faktor für die Transformation von aktinischen Keratosen zum Plattenepithelkarzinom darstellen, ist eine konsequente und frühzeitige Behandlung aller aktinischen Keratosen in den meisten Fällen erforderlich.

Die Zielpopulation ergibt sich aus der Fachinformation von Tirbanibulin (Klisyri®) gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet: Klisyri ist angezeigt für die Feldtherapie nicht-hyperkeratotischer, nicht-hypertropher aktinischer Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut bei Erwachsenen.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die aktinische Keratose ist eine chronische Erkrankung, die derzeit nicht heilbar ist und durch die kumulative Exposition gegenüber UV-Strahlung entsteht. Eine frühzeitige und konsequente Therapie aktinischer Keratosen kann nicht nur Hautsymptome lindern und die Lebensqualität verbessern, sondern auch die Entstehung maligner, potenziell schwerwiegend verlaufender Hauttumore verhindern. Aktinische Keratosen bedingen aufgrund der hohen Prävalenz eine große Krankheitslast insbesondere in der älteren Bevölkerung. Dabei fehlt es an innovativen, einfach und kurzzeitig anzuwendenden Therapien mit hoher Wirksamkeit bei gleichzeitig günstigem Verträglichkeitsprofil.

Die bisher verfügbaren Behandlungsoptionen können diesen therapeutischen Bedarf nicht decken. So sind die Arzneimittel der zVT mit Limitationen hinsichtlich ihrer Anwendung und Verträglichkeit verbunden. Diese Arzneimittel weisen stets längere und teilweise auch aufwendigere Anwendungsschemata (z. B. unter Anwendung von Behandlungspausen) auf. Weiterhin rufen die Arzneimittel der zVT zum Teil vermehrt schwere lokale Hautreaktionen und teilweise sogar systemische Nebenwirkungen hervor.

Tirbanibulin stellt eine wirksame und gut verträgliche Erweiterung des Therapiespektrums dar. In klinischen Studien zeigte Tirbanibulin in allen Auswertungen zur Abheilung und Reduktion klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen deutliche, statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile, während die Verträglichkeit auf Niveau des Vehikels lag.

Die Wirkung von Tirbanibulin basiert auf einem für die Behandlung aktinischer Keratosen neuen Wirkmechanismus. So bewirkt Tirbanibulin eine Unterbrechung des Zellzyklus, die letztendlich zum Zelltod der atypischen Keratinozyten durch Apoptose führt. Tirbanibulin verursacht somit im Gegensatz zu 5-FU und Imiquimod keine Nekrose und folglich keine damit einhergehenden stark ausgeprägten Entzündungsreaktionen. Dies trägt zu der guten Verträglichkeit von Tirbanibulin bei. So zeigen die lokalen Hautreaktionen fast ausschließlich einen leichten bis moderaten Schweregrad und weisen darüber hinaus einen transienten Verlauf auf. Aufgrund minimaler systemischer Resorption führt Tirbanibulin in den klinischen Studien zu keinerlei systemischen Nebenwirkungen.

Das Anwendungsschema von Tirbanibulin ist im Sinne des Patientennutzens einfach und kurz; das Produkt wird lediglich einmal täglich an nur fünf aufeinanderfolgenden Tagen angewendet.

Mit der Zulassung von Tirbanibulin werden daher die Limitationen der bisher verfügbaren Therapien adäquat adressiert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	0,70–1,38 Mio.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	nicht quantifizierbar	0,70–1,38 Mio.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	111,98 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A		Vorrangig einzusetzende Arzneimittel		
		Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %)	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen	89,02 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	(Diclofenac-ratiopharm [®] 30 mg/g) Gel	aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut		
		Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) (Solaraze [®] 3 %) Gel	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	101,41 €	
		5-Fluorouracil (5 %) (Efudix [®] 5 % Kombipackung) ² Creme	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	185,50 € – 238,58 €	
		Nachrangig einzusetzende Arzneimittel mit eingeschränkter Population ³			
		Imiquimod (Zyclara [®] 3,75 %) Creme	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	140,15 € – 560,60 €	
		Imiquimod (Aksunim [®] 50 mg/g) Creme	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	70,28 € – 250,98 €	

² Almirall Hermal GmbH nimmt an, dass das 5-Fluorouracil-Arzneimittel Tolak[®] aufgrund der kurzen Marktverfügbarkeit noch nicht in der Versorgung etabliert ist, sodass dieses zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen wird.

³ Die Zulassung von Imiquimod ist auf immunkompetente Patienten beschränkt, für die andere topische Behandlungsmöglichkeiten kontraindiziert oder weniger geeignet sind. Imiquimod ist daher nur für eine eingeschränkte Population und nachrangig einzusetzen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		Imiquimod (Aldara® 5 %) Creme	Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	91,84 € – 286,32 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

In der aktuellen Fachinformation für Klisyri® sind folgende Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Tirbanibulin genannt:

Die Anwendung von Tirbanibulin zur Feldtherapie nicht-hyperkeratotischer, nicht-hypertropher aktinischer Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut ist topisch und erfolgt durch den Patienten selbst. Die Behandlung sollte von einem Arzt initiiert und überwacht werden. Der therapeutische Effekt kann rund 8 Wochen nach Behandlungsbeginn beurteilt werden. Ist das behandelte Areal zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle nicht vollständig abgeheilt, sollte die Behandlung neu bewertet und überprüft werden.

Tirbanibulin-Salbe darf erst angewendet werden, wenn die Haut nach Behandlung mit einem zuvor angewendeten Arzneimittel, Verfahren oder chirurgischen Eingriff abgeheilt ist, und darf nicht auf offene Wunden oder verletzte Haut aufgetragen werden. Kontakt mit Augen, Lippen oder dem Inneren der Nasenlöcher oder Ohren sollte vermieden werden.

Für Patienten mit einer Nieren- oder Leberfunktionsstörung, ältere Patienten, Kinder und Jugendliche, immunsupprimierte Patienten sowie schwangere und stillende Frauen werden besondere (Warn-)Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung gegeben.

Nach einer topischen Anwendung von Tirbanibulin-Salbe können lokale Hautreaktionen im Behandlungsareal auftreten. Der Behandlungseffekt kann eventuell erst angemessen beurteilt werden, wenn die lokalen Hautreaktionen abgeklungen sind.

Aufgrund der Art der Erkrankung ist eine übermäßige Exposition gegenüber Sonnenlicht (einschließlich Höhensonne und Solarium) zu vermeiden oder zu minimieren.

Veränderungen im Erscheinungsbild der aktinischen Keratose könnten auf eine Progression zu invasivem Plattenepithelkarzinom hindeuten. Eine für aktinische Keratose klinisch atypische Läsion oder ein Verdacht auf eine maligne Erkrankung sollten entsprechend abgeklärt werden.

Gemäß Risikomanagement-Plan sind keine zusätzlichen, zu den in der Fachinformation bereits genannten Risikominimierungsmaßnahmen notwendig.