

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tirbanibulin (Klisyri®)

Almirall Hermal GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 25.08.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	10

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
Erk	Extrazellulär Signal-regulierte Kinase
PZN	Pharmazentralnummer
Ras	Proto-Onkogen/G-Protein Ras (von engl. <i>rat sarcoma</i> [Sarkom der Ratte])
Src	Proto-Onkogen/Tyrosinkinase Src (von engl. <i>sarcoma</i> [Sarkom])
UV	Ultraviolett
UV-B	UV-Strahlung im Wellenlängenbereich von 315–280 nm

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tirbanibulin
Handelsname:	Klisyri®
ATC-Code:	D06BX03

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
14036154	EU/1/21/1558/001	Jedes Gramm Salbe enthält 10 mg Tirbanibulin. Jeder Beutel enthält 2,5 mg Tirbanibulin in 250 mg Salbe	5 Beutel

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tirbanibulin (auch: KX2-391, KX-01) ist eine neue chemische Substanz, die für die Behandlung onkologischer Erkrankungen und, als topische Darreichungsform, der aktinischen Keratose entwickelt wurde. Die aktinische Keratose ist eine Erkrankung, bei der sich histologisch atypische Keratinozyten im Bereich von chronisch durch UV-Licht geschädigter Haut unkontrolliert intraepidermal vermehren (proliferieren). Klisyri® (10 mg/g Salbe) ist ein neues Tirbanibulin-haltiges Arzneimittel zur feldgerichteten, topischen Anwendung, das die Proliferation der atypischen Keratinozyten vornehmlich durch Hemmung der Tubulinpolymerisation unterbindet [1].

Als Hemmstoff der Tubulinpolymerisation ist Tirbanibulin *first-in-class* im Indikationsgebiet aktinische Keratose. Die Zulassung für die Feldtherapie nicht-hyperkeratotischer, nicht-hypertropher aktinischer Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut bei Erwachsenen wurde am 16. Juli 2021 durch die Europäische Kommission erteilt.

Im folgenden Abschnitt werden die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen bei aktinischer Keratose und der Wirkmechanismus von Tirbanibulin beschrieben.

Aktinische Keratosen entstehen durch die chronische Exposition mit UV-Strahlung. Aktinische Keratosen treten daher vor allem in sonnenexponierten Lokalisationen (z. B. auf der Kopfhaut oder der Stirn) auf. Die UV-Strahlung (insbesondere UV-B) induziert u. a. eine Mutation des Tumorsuppressorgens p53. Typischerweise lösen UV-B-Strahlen hier eine Transition von Cytidin zu Thymin aus, was zu einem Funktionsausfall des Proteins p53 führen kann [2, 3]. Das Protein p53 spielt eine wichtige Rolle in der Regulation des Zellzyklus und induziert die Apoptose mutierter Zellen. Ein Funktionsausfall trägt daher zu einem unkontrollierten Wachstum der atypischen Keratinozyten bei. Mutationen von p53 treten bei aktinischer Keratose und Hautkrebs häufig und schon in einem frühen Stadium der Karzinogenese auf [4-7].

UV-Strahlung kann weiterhin auch zu aktivierenden, proliferationssteigernden Mutationen, wie H-Ras-Mutationen, führen [8, 9]. Die Mutation von H-Ras führt zu einem aktivierten Ras-Protein und zu einer gesteigerten Zellproliferation über den Erk1/Erk2-Signalweg.

Ausgangspunkt der unkontrollierten Replikation atypischer Keratinozyten ist also die Dysregulation verschiedener Signalwege, die das neoplastische Wachstum und die Entwicklung von aktinischen Keratosen sowie die mögliche Progression von aktinischer Keratose zu einem kutanen Plattenepithelkarzinom und Metastasierung vermitteln. Hierzu gehört auch der Signalweg der Tyrosinkinase Src, dem Genprodukt des Proto-Onkogens *Src*, welche unterschiedliche Prozesse von Proliferation, Angiogenese, Invasion bis hin zu Metastasierung vermittelt [10]. Src wird weithin als ein Inhibitor der Apoptose angesehen und ist in einer Vielzahl von Krebserkrankungen dysreguliert. So auch bei aktinischer Keratose: in einzelnen Läsionen ist die Anzahl an Src sowohl gesamt als auch in aktivierter Form höher als in gesunden Zellen [11].

Das Erscheinungsbild der durch aktinische Keratose hervorgerufenen Hautveränderungen (Läsionen) ist sehr divers. Neben einzelnen Läsionen aktinischer Keratosen können diese auch im Sinne einer Feldkanzerisierung auftreten. Als Feldkanzerisierung bezeichnet man multiple Läsionen in einem zusammenhängenden Hautareal mit sichtbaren UV-bedingten Hautschäden [12]. In diesem Hautareal finden sich auch subklinische, also noch nicht sicht- oder tastbare aktinische Keratosen [13]. Bei aktinischen Keratosen können die atypischen Keratinozyten bei erhaltener Basalmembran die gesamte Epidermis durchsetzen. Im Gegensatz dazu wird bei einem kutanen Plattenepithelkarzinom die Basalmembran durchbrochen [12].

Als chronische Erkrankung, bei der dauerhaft ein Risiko des Übergangs in ein PEK besteht, erfordern aktinische Keratosen eine konsequente und frühzeitige Behandlung [14]. Hierbei wird zwischen läsionsgerichteten Therapien wie Kryotherapie, Kürettage und Laserabtragung sowie feldgerichteten Therapien unterschieden. Als feldgerichtete Therapien dienen die photodynamische Therapie (konventionell oder mit Tageslicht) sowie topische Arzneimittel, wie das folgend beschriebene Tirbanibulin. Weitere Topika zur feldgerichteten Therapie sind Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %), Imiquimod, 5-Fluorouracil (5-FU) oder das früher verwendete Ingenolmebutat¹. Durch die Behandlung des gesamten Feldes erfolgt bei der feldgerichteten Therapie auch eine Behandlung der bisher noch nicht sichtbaren (subklinischen) aktinischen Keratosen. Im Gegensatz zur läsionsgerichteten Therapie bietet die feldgerichtete Therapie also eine umfassende Therapie aller aktinischen Keratosen [13].

Als antiproliferativer Wirkstoff unterbindet Tirbanibulin die unkontrollierte Zellteilung atypischer Keratinozyten. Tirbanibulin stört hierbei die Mikrotubuli durch eine reversible, direkte Bindung an Tubulin. Tubuline sind Proteine, die in den Zellen von Eukaryoten vorkommen und sich zu Mikrotubuli zusammenlagern (polymerisieren) können. Durch die reversible Bindung von Tirbanibulin an β -Tubulin wird diese Tubulinpolymerisation und damit die Bildung von Mikrotubuli gehemmt [16]. Mikrotubuli sind ein wichtiger Bestandteil des Cytoskeletts eukaryotischer Zellen und spielen mit der Bildung des Spindelapparats eine maßgebliche Rolle in der Zellteilung. Die reversible Hemmung der Tubulinpolymerisation durch Tirbanibulin führt daher zu einer Unterbrechung des Zellzyklus und einem damit

¹ Die Zulassung von Ingenolmebutat wurde am 11. Februar 2020 durch den pharmazeutischen Unternehmer zurückgezogen [15].

einhergehenden apoptotischen Tod der atypischen Keratinozyten. Diese Apoptose-fördernde Wirkung von Tirbanibulin ist weiterhin mit einer Unterbrechung des Signalwegs der Tyrosinkinase Src assoziiert [1, 17].

Die Apoptose-fördernde Wirkung von Tirbanibulin durch die Unterbrechung des Zellzyklus in der G2/M-Phase unterscheidet sich grundsätzlich von den Nekrose-auslösenden Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Während der Wirkmechanismus von Diclofenac plus Hyaluronsäure nicht vollständig geklärt ist [18], beruht die Behandlung mit 5-FU, Imiquimod und früher auch Ingenolmebutat auf lokalen Entzündungsreaktionen. Diese Entzündungsreaktionen führen zu einer hohen Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen. So umfasst die Behandlung mit 5-FU zunächst entzündliche Stadien mit ausgeprägten Erythemen, die in eine nekrotische Phase mit Hauterosionen übergehen [19, 20]. Hierbei ist eine erfolgreiche Behandlung mit einer starken Ausprägung der Hautreaktionen verbunden [21]. Auch die Behandlung mit Ingenolmebutat ging mit einer epidermalen Nekrose und selten einer Nekrose der Dermis einher. So umfasste die Entzündungsreaktion von Ingenolmebutat nicht nur die Epidermis, sondern auch die obere Schicht der Dermis [22]. Die Behandlung mit Imiquimod stößt über die Modulation der Toll-like-Rezeptoren 7 und 9 eine starke unspezifische Entzündungsreaktionen an, sodass sehr häufig unerwünschte Arzneimittelwirkungen, wie schwere Erytheme und schwere Schorfbildung und Verkrustung auftreten [23, 24].

Diese hohe Rate an schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist unter Tirbanibulin nicht zu beobachten [1]. Die gute Verträglichkeit von Tirbanibulin lässt sich anhand des Wirkmechanismus und der Pharmakokinetik von Tirbanibulin erklären. Aufgrund der kurzen Anwendungsdauer von fünf aufeinanderfolgenden Tagen und der reversiblen Hemmwirkung wirkt Tirbanibulin in erster Linie gegen proliferierende Zellen [1, 25]. Zusammen mit der nur minimalen systemischen Resorption und der schnellen Ausscheidung beschränkt sich die Apoptose-fördernde Wirkung von Tirbanibulin vornehmlich auf das unkontrollierte Wachstum der atypischen Keratinozyten der aktinischen Keratosen.

Neben dem Wirkstoff trägt auch das Vehikel zu der guten Verträglichkeit von Klisyri® bei. So sind für Klisyri® neben einer guten Hautverträglichkeit auf Basis der aktuell vorliegenden präklinischen und klinischen Daten weder phototoxische noch photoallergische Reaktionen zu erwarten [26].

Klisyri® erweitert die Behandlungsmöglichkeiten aktinischer Keratosen mit einem neuen Wirkmechanismus, der mit einem anwendungsfreundlichen, kurzen Behandlungsschema zu einer wirksamen und sicheren neuen Therapieoption führt.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Klisyri ist angezeigt für die Feldtherapie nicht-hyperkeratotischer, nicht-hypertropher aktinischer Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht und auf der Kopfhaut bei Erwachsenen	Nein	16.07.2021	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der aktuellen Fachinformation zu Klisyri[®] mit dem Stand Juli 2021 entnommen.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die administrativen Angaben zum Arzneimittel sowie die Angaben zum Zulassungsstatus stammen aus der Fachinformation zu Klisyri® sowie aus firmeninternen Informationen des pharmazeutischen Unternehmers.

Informationen zum Wirkmechanismus von Klisyri® sind aus der entsprechenden Fachinformation sowie den identifizierten Publikationen einer ergänzenden Handsuche entnommen.

Die verwendeten Quellen sind im Text zitiert und in der Referenzliste aufgeführt.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Almirall S.A. (2021): Klisyri® 10 mg/g Salbe; Fachinformation. Stand: Juli 2021 [Zugriff: 22.08.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Berman B, Cockerell CJ (2013): Pathobiology of actinic keratosis: Ultraviolet-dependent keratinocyte proliferation. *Journal of the American Academy of Dermatology*; 68(1):S10-S9.
3. Grossman D, Leffell DJ (1997): The Molecular Basis of Nonmelanoma Skin Cancer: New Understanding. *Archives of Dermatology*; 133(10):1263-70.

4. Nelson MA, Einspahr JG, Alberts DS, Balfour CA, Wymer JA, Welch KL, Salasche SJ, Bangert JL, Grogan TM, Bozzo PO (1994): Analysis of the p53 gene in human precancerous actinic keratosis lesions and squamous cell cancers. *Cancer Letters*; 85(1):23-9.
5. De Gruijl FR, Rebel H (2008): Early Events in UV Carcinogenesis—DNA Damage, Target Cells and Mutant p53 Foci. *Photochemistry and Photobiology*; 84(2):382-7.
6. Rebel H, Kram N, Westerman A, Banus S, van Kranen HJ, de Gruijl FR (2005): Relationship between UV-induced mutant p53 patches and skin tumours, analysed by mutation spectra and by induction kinetics in various DNA-repair-deficient mice. *Carcinogenesis*; 26(12):2123-30.
7. Benjamin CL, Melnikova VO, Ananthaswamy HN (2008): p53 Protein and Pathogenesis of Melanoma and Nonmelanoma Skin Cancer. In: Reichrath J: *Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer*. New York, NY: Springer New York; 265-82.
8. Pierceall WE, Goldberg LH, Tainsky MA, Mukhopadhyay T, Ananthaswamy HN (1991): Ras gene mutation and amplification in human nonmelanoma skin cancers. *Molecular Carcinogenesis*; 4(3):196-202.
9. Spencer JM, Kahn SM, Jiang W, DeLeo VA, Weinstein IB (1995): Activated ras Genes Occur in Human Actinic Keratoses, Premalignant Precursors to Squamous Cell Carcinomas. *Archives of Dermatology*; 131(7):796-800.
10. Aleshin A, Finn RS (2010): SRC: A Century of Science Brought to the Clinic. *Neoplasia*; 12(8):599-607.
11. Choi CW, Kim YH, Sohn JH, Lee H, Kim W-S (2015): Focal adhesion kinase and Src expression in premalignant and malignant skin lesions. *Experimental Dermatology*; 24(5):361-4.
12. Gutzmer R, Wiegand S, Kölbl O, Wermker K, Heppt M, Berking C (2019): Actinic Keratosis and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Deutsches Arzteblatt international*; 116(37):616-26.
13. Hashim PW, Chen T, Rigel D, Bhatia N, Kircik LH (2019): Actinic Keratosis: Current Therapies and Insights Into New Treatments. *Journal of drugs in dermatology : JDD*; 18(5):s161-6.
14. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2020): S3-Leitlinie Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut, Langversion 1.1, AWMF Registernummer: 032/022OL. [Zugriff: 25.11.2020]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/aktinische-keratosen-und-plattenepithelkarzinom-der-haut/>.
15. European Medicines Agency (EMA) (2020): Risks of Picato for actinic keratosis outweigh benefits. [Zugriff: 25.11.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/picato-article-20-referral-risks-picato-actinic-keratosis-outweigh-benefits_en.pdf.
16. Niu L, Yang J, Yan W, Yu Y, Zheng Y, Ye H, Chen Q, Chen L (2019): Reversible binding of the anticancer drug KXO1 (tirbanibulin) to the colchicine-binding site of β -tubulin explains KXO1's low clinical toxicity. *Journal of Biological Chemistry*; 294(48):18099–108.
17. Smolinski MP, Bu Y, Clements J, Gelman IH, Hegab T, Cutler DL, Fang JWS, Fetterly G, Kwan R, Barnett A, Lau JYN, Hangauer DG (2018): Discovery of Novel Dual Mechanism of Action Src Signaling and Tubulin Polymerization Inhibitors (KX2-391 and KX2-361). *Journal of Medicinal Chemistry*; 61(11):4704-19.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

18. Almirall S.A. (1998): Solaraze® 3 % Gel; Fachinformation. Stand: Oktober 2020 [Zugriff: 18.12.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. MEDA Pharma GmbH & Co. KG (1975): Efudix® 5 % Creme; Fachinformation. Stand: Januar 2020 [Zugriff: 18.12.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH (2020): Tolak® 40 mg/g Creme; Fachinformation. Stand: August 2020 [Zugriff: 18.12.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. Ahmady S, Oyen EMM, Jansen MHE, Nelemans PJ, Kessels JPHM, Kelleners-Smeets NWJ, Mosterd K (2021): Patient-reported skin reactions of 5% 5-fluorouracil in treatment of actinic keratosis. British Journal of Dermatology; (Accepted Author Manuscript)
22. LEO Laboratories Ltd. (2012): ANHANG I ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS: Picato 150 Mikrogramm/g Gel. [Zugriff: 23.07.2021]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191111146039/anx_146039_de.pdf.
23. MEDA AB (1998): Aldara® 5 % Creme; Fachinformation. Stand: Juni 2018 [Zugriff: 18.12.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. MEDA AB (2012): Zyclara® 3,75 % Creme; Fachinformation. Stand: Februar 2018 [Zugriff: 18.12.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
25. Arnst KE, Banerjee S, Chen H, Deng S, Hwang D-J, Li W, Miller DD (2019): Current advances of tubulin inhibitors as dual acting small molecules for cancer therapy. Medicinal Research Reviews; 39(4):1398-426.
26. European Medicines Agency (EMA) (2021): Klisyri: EPAR - Public Assessment Report. [Zugriff: 22.07.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/klisyri-epar-assessment-report_en.pdf.