

Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Tirbanibulin (Klisyri®)*

Almirall Hermal GmbH

## **Modul 4 A**

*Feldtherapie aktinischer Keratosen*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 25.08.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>10</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 .....	11
4.2 Methodik .....	20
4.2.1 Fragestellung .....	20
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	22
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	24
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	24
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	24
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	25
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA .....	26
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	28
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise .....	28
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	30
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	30
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	31
4.2.5.3 Meta-Analysen .....	37
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	39
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	39
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	41
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	44
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	44
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	44
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	44
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	46
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	48
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	48
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	49
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	50
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	50
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	55
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	56
4.3.1.3.1 Patientenrelevante Endpunkte – RCT .....	56
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT .....	59

4.3.1.3.1.2	Morbidität: Abheilung und Reduktion klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen – RCT .....	61
4.3.1.3.1.3	Sicherheit – RCT .....	72
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT .....	96
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalyse: partielle Abheilung klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen .....	99
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalyse: mittlere Veränderung in der Anzahl klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen .....	103
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	105
4.3.2	Weitere Unterlagen .....	106
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	106
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	106
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .....	106
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	107
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	107
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	110
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT .....	110
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	110
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	110
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	111
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	112
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	112
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	113
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	114
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen .....	114
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	114
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	115
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	115
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	115
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	116
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen .....	116
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	117
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	117
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß .....	117
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	126
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	126
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	126
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	126
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	127
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	127

4.6 Referenzliste.....	128
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>133</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>	<b>136</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>138</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>	<b>139</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>143</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>166</b>
<b>Anhang 4-G : Ergänzende Analysen .....</b>	<b>186</b>
<b>G.1 : Subgruppenanalysen aus KX01-AK-003 und KX01-AK-004.....</b>	<b>186</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tirbanibulin.....	12
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse aus KX01-AK-003 und KX01-AK-004.....	13
Tabelle 4-3: Anwendung und Wirksamkeit von Tirbanibulin und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	16
Tabelle 4-4: LSR vom Schweregrad „schwer“ für Tirbanibulin und Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	18
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tirbanibulin.....	23
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-16: Operationalisierung von Mortalität.....	59
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-18: Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität aus RCT (Tag 57, KX01-AK-003 und KX01-AK-004).....	60
Tabelle 4-19: Operationalisierung der Abheilung und Reduktion klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen.....	61
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Abheilung der Läsionen mit aktinischer Keratose in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62

Tabelle 4-21: Ergebnisse zum Endpunkt vollständige Abheilung klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen aus RCT (Tag 57, KX01-AK-003 und KX01-AK-004).....	63
Tabelle 4-22: Ergebnisse zum Endpunkt partielle Abheilung um $\geq 75$ % der klinisch sichtbaren aktinischen Keratosen aus RCT (Tag 57, KX01-AK-003 und KX01-AK-004).....	66
Tabelle 4-23: Ergebnisse zum Endpunkt mittlere Veränderung in der Anzahl klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen aus RCT (Tag 57, KX01-AK-003 und KX01-AK-004).....	69
Tabelle 4-24: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse.....	72
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	73
Tabelle 4-26: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtrate jeglicher UE mit Differenzierung nach Schweregrad aus RCT (einschließlich Tag 57, KX01-AK-003 und KX01-AK-004).....	74
Tabelle 4-27: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtrate SUE aus RCT (einschließlich Tag 57, KX01-AK-003 und KX01-AK-004).....	79
Tabelle 4-28: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtrate UE, die zum Abbruch der Behandlung oder der Studie führen aus RCT (einschließlich Tag 57, KX01-AK-003 und KX01-AK-004) .....	82
Tabelle 4-29: Ergebnisse zum Endpunkt jegliche UE nach MedDRA SOC und PT aus RCT (einschließlich Tag 57, KX01-AK-003 und KX01-AK-004).....	83
Tabelle 4-30: Ergebnisse zum Endpunkt Sicherheit – UE, die zum Behandlungsabbruch führen nach MedDRA SOC und PT aus RCT (einschließlich Tag 57, KX01-AK-003 und KX01-AK-004) .....	84
Tabelle 4-31: Ergebnisse zum Endpunkt UESI aus RCT (einschließlich Tag 57, KX01-AK-003 und KX01-AK-004) .....	85
Tabelle 4-32: Ergebnisse zum Endpunkt UE in der 12-monatigen Follow-Up-Phase aus RCT (KX01-AK-003 und KX01-AK-004) .....	87
Tabelle 4-33: Ergebnisse zum Endpunkt Wiederauftrittsrate aktinischer Keratosen in der 12-monatigen Follow-Up-Phase aus RCT (KX01-AK-003 und KX01-AK-004) .....	88
Tabelle 4-34: Ergebnisse zum Endpunkt lokale Hautreaktionen – jegliche LSR an Tag 57 aus RCT (KX01-AK-003 und KX01-AK-004 gepoolt).....	89
Tabelle 4-35: LSR Einzelkomponenten differenziert nach Schweregrad im Zeitverlauf aus RCT (KX01-AK-003 und KX01-AK-004 gepoolt) .....	92
Tabelle 4-36 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004.....	97
Tabelle 4-37: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt (Relatives Risiko / Hedges' G, Meta-Analyse der Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004) .....	98
Tabelle 4-38: Subgruppenanalyse für den Endpunkt partielle Abheilung um $\geq 75$ % der klinisch sichtbaren aktinischen Keratosen aus RCT für das Merkmal Anzahl aktinischer Keratosen bei Baseline (Tag 57, KX01-AK-003 und KX01-AK-004 gepoolt).....	99
Tabelle 4-39: Subgruppenanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung in der Anzahl klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen aus RCT für das Merkmal Geschlecht (Tag 57, KX01-AK-003 und KX01-AK-004 gepoolt) .....	103

Tabelle 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	107
Tabelle 4-41: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	107
Tabelle 4-42: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	108
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	108
Tabelle 4-44: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	109
Tabelle 4-45: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	111
Tabelle 4-46: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	112
Tabelle 4-47: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	112
Tabelle 4-48: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	113
Tabelle 4-49: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....	115
Tabelle 4-50: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	115
Tabelle 4-51: Zusammenfassung der Ergebnisse aus KX01-AK-003 und KX01-AK-004 ...	119
Tabelle 4-52: Anwendung und Wirksamkeit von Tirbanibulin und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	122
Tabelle 4-53: LSR vom Schweregrad „schwer“ für Tirbanibulin und Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	124
Tabelle 4-54: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	126
Tabelle 4-55 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KX01-AK-003 .....	144
Tabelle 4-56 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KX01-AK-004.....	155
Tabelle 4-57 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KX01-AK-003 .....	167
Tabelle 4-58 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KX01-AK-004 .....	173

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	47
Abbildung 4-2: Meta-Analyse für den Endpunkt vollständige Abheilung aus RCT; Tirbanibulin vs. Vehikel.....	65
Abbildung 4-3: Meta-Analyse für den Endpunkt partielle Abheilung aus RCT; Tirbanibulin vs. Vehikel.....	68
Abbildung 4-4: Meta-Analyse für den Endpunkt mittlere Veränderung in der Anzahl klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen aus RCT; Tirbanibulin vs. Vehikel .....	71
Abbildung 4-5: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtrate jeglicher UE zu Tag 57 aus RCT; Tirbanibulin vs. Vehikel.....	77
Abbildung 4-6: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtrate jeglicher UE vom Schweregrad leicht/moderat zu Tag 57 aus RCT; Tirbanibulin vs. Vehikel .....	78
Abbildung 4-7: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtrate jeglicher UE vom Schweregrad „schwer“ zu Tag 57 aus RCT; Tirbanibulin vs. Vehikel.....	79
Abbildung 4-8: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtrate SUE aus zu Tag 57 RCT; Tirbanibulin vs. Vehikel.....	81
Abbildung 4-9 LSR Composite Score aus RCT (KX01-AK-003 und KX01-AK-004 gepoolt).....	91
Abbildung 4-10: Subgruppenanalyse: partielle Abheilung mit dem Merkmal Anzahl der Läsionen bei Baseline (KX01-AK-003 und KX01-AK-004). Effektschätzer: a) Odds Ratio, b) Relatives Risiko und c) Risikodifferenz.....	102
Abbildung 4-11: Subgruppenanalyse: mittlere Veränderung in der Anzahl klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen für das Merkmal Geschlecht (KX01-AK-003 und KX01-AK-004). Effektschätzer: a) <i>Least squares mean difference</i> , b) Hedges' g.....	105
Abbildung 4-12: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie KX01-AK-003 .....	154
Abbildung 4-13: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie KX01-AK-004 .....	165

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5-FU	5-Fluorouracil
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
ANCOVA	Analysis of Covariance
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Klinischer Studienbericht ( <i>Clinical Study Report</i> )
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FDA	U.S. Food and Drug Administration
H' g	Hedges' g
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IPD	Patientenindividuelle Daten ( <i>Individual Patient Data</i> )
ITT	Intention-to-treat
LSR	Lokale Hautreaktionen ( <i>Local Skin Reactions</i> )
LSMD	Adjustierte Mittelwertdifferenz ( <i>Least Square Mean Difference</i> )
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
OR	Odds Ratio
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> )
SE	Standardfehler ( <i>Standard Error</i> )
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA

STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	UE von besonderem Interesse
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
UV	Ultraviolett
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### **4 Modul 4 – allgemeine Informationen**

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

## **4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4**

*Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.*

### **Fragestellung**

Tirbanibulin (10 mg/g Salbe) ist indiziert für die Feldtherapie nicht-hyperkeratotischer, nicht-hypertropher aktinischer Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut bei Erwachsenen. Für die Feldtherapie nicht-hyperkeratotischer, nicht-hypertropher aktinischer Keratosen sieht der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3%) oder 5-Fluorouracil (5-FU) oder Imiquimod als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) vor.

Im vorliegenden Dossier soll der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Tirbanibulin für die Feldtherapie erwachsener Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen im Gesicht oder auf der Kopfhaut bewertet werden. Die Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit. Basis der Nutzenbewertung sind randomisierte kontrollierte Studien (RCT).

### **Datenquellen**

Für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet werden ausschließlich methodisch hochwertige, randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCT, Evidenzstufe 1b) herangezogen.

Relevante Studien wurden über eine bibliografische Literaturrecherche und eine Suche in Studienregistern identifiziert. Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und der Cochrane Library durchgeführt. Die Suche in Studienregistern wurde in den Studienregistern Clinicaltrials.gov, European Union Clinical Trials Register (EU-CTR) und International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) durchgeführt.

### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

In die Nutzenbewertung wurden Studien eingeschlossen, die alle Einschlusskriterien, aber keines der Ausschlusskriterien erfüllten.

Tabelle 4-1 zeigt eine Übersicht der prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifikation relevanter RCT mit Tirbanibulin.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tirbanibulin

<b>Kriterium</b>	<b>E</b>	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>A</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
<b>Patientenpopulation</b>	<b>1</b>	Erwachsene mit nicht-hyperkeratosen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen im Gesicht oder auf der Kopfhaut	<b>1</b>	Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien.
<b>Intervention</b>	<b>2</b>	Zulassungskonforme Anwendung von Tirbanibulin	<b>2</b>	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien.
<b>Komparator</b>	<b>3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %)</li> <li>• 5-Fluorouracil</li> <li>• Imiquimod</li> </ul>	<b>3</b>	Die Vergleichstherapie entspricht nicht der zVT.
<b>Endpunkte</b>	<b>4</b>	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit	<b>4</b>	Es wurde kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet.
<b>Studientypen</b>	<b>5</b>	RCT	<b>5</b>	Die Studie ist keine RCT.
<b>Behandlungsdauer</b>	<b>6</b>	Keine Einschränkung	<b>6</b>	Nicht zutreffend.
<b>Publikationstyp</b>	<b>7</b>	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern	<b>7</b>	Andere Publikationstypen (z. B. Reviews, Comments, Letters to the Editor, Kongressabstracts) bzw. keine Ergebnisse verfügbar.
<b>Registereintrag</b>	<b>8</b>	-	<b>8</b>	Treffer ist Eintrag aus anderweitig durchsuchtem Register (d. h. clinicaltrials.gov, EU-CTR oder ICTRP) [nur anwendbar auf Treffer aus der Suche in der Literaturdatenbank der Cochrane Library]

EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

## Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche und der Recherche in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken konnten keine direkt vergleichenden Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Tirbanibulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden. Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tirbanibulin werden daher die beiden Vehikel-kontrollierten Pivotal-RCT KX01-AK-003 und KX01-AK-004 herangezogen.

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene mithilfe der Bewertungsbögen in Anhang 4-F gemäß den Vorgaben des G-BA extrahiert und dokumentiert. Zur Extraktion wurde der jeweilige klinische Studienbericht der eingeschlossenen Studien verwendet. Die Bewertung

erfolgte für endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte. Das Verzerrungspotenzial wurde entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage zunächst auf Studienebene als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „hoch“ eingestuft wurde, wurde das Verzerrungspotenzial für den betreffenden Endpunkt ebenfalls als „hoch“ bewertet. Ansonsten wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 werden in Abschnitt 4.3.1.3 detailliert dargestellt. Weiterhin werden die Ergebnisse der beiden Studien meta-analytisch auf Basis patientenindividueller Daten zusammengefasst.

### Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Pivotal-RCT KX01-AK-003 und KX01-AK-004 zeigen den medizinischen Nutzen von Tirbanibulin. Tabelle 4-2 fasst die Ergebnisse aus den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 zur Wirksamkeit und Sicherheit von Tirbanibulin im Vergleich zur Behandlung mit Vehikel sowie der Meta-Analyse zusammen. Anschließend wird der medizinische Nutzen von Tirbanibulin und der daraus abgeleitete Zusatznutzen beschrieben.

Tabelle 4-2: 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
<b>Mortalität</b>		
UE mit Todesfolge	deskriptive Darstellung; es trat ein Todesfall im Vehikel-Arm auf <sup>a</sup>	
<b>Morbidität</b>		
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
Mittlere Veränderung in der Anzahl klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen	H <sup>+</sup> g = -1,47 [-1,71; -1,24] H <sup>+</sup> g = -1,39 [-1,63; -1,16]	H <sup>+</sup> g = -1,43 [-1,60; -1,26]

Endpunkt	Tirbanibulin vs. Vehikel	
	KX01-AK-003 KX01-AK-004 Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Meta-Analyse Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
<b>Sicherheit</b>		
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 <sup>a</sup>	
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		

### 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 sechsmal 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 Niveau des Vehikels 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.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

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 z. B. grippeähnliche Symptome hervorrufen. Tirbanibulin wird an fünf aufeinanderfolgenden Tagen einmal täglich als 10 mg/g Salbe angewendet. Anwendungsschemata und Behandlungszeiten der Wirkstoffe der zVT sind 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 4-3 zeigt den Vergleich von Tirbanibulin mit den Arzneimitteln der zVT.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-3: Anwendung und Wirksamkeit von Tirbanibulin und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie

	Tirbanibulin		Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie								
	Tirbanibulin <sup>a</sup>	Vehikel <sup>a</sup>	4 % 5-FU <sup>b</sup>	Vehikel <sup>b</sup>	5 % 5-FU <sup>b</sup>	3 % Diclofenac-Hyaluronsäure Gel <sup>c</sup>	Vehikel <sup>c</sup>	3,75 % Imiquimod <sup>d</sup>	Vehikel <sup>d</sup>	5 % Imiquimod <sup>d,e</sup>	Vehikel <sup>d,e</sup>
<b>Anwendung</b>	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	
<b>Vollständige Abheilung klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen [%]</b>	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
<b>Partielle Abheilung klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen [%]</b>	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® [1].

c: Entnommen aus dem PAR und der Publikation der Pivotal-RCT CT-1101-03 von Solaraze (90 Tage Behandlung) [2, 3].

d: Entnommen aus dem EPAR von Zyclara® [4].

e: Entnommen aus dem EPAR von Aldara® [5].

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 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 akzeptierten Empfehlungen) und Persistenz (Beibehalten einer Therapie beziehungsweise Regelmäßigkeit der Anwendung) der Behandlung zu rechnen. Im Anwendungsgebiet der aktinischen Keratose wird eine beeinträchtigte Adhärenz bzw. Persistenz bereits bei einer vierwöchigen Behandlung beobachtet [6-10]. Dagegen wurde in den Pivotal-RCT KX01-AK-003 und KX01-AK-004 unter Selbstanwendung eine nahezu vollständige Adhärenz (> 99 %) bzgl. der Behandlung mit Tirbanibulin festgestellt [11, 12]. Tirbanibulin weist somit einen therapielevanten 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 LSR für Tirbanibulin und Arzneimittel der zVT 5-FU und Imiquimod findet sich in Tabelle 4-4. 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 [13, 14].

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-4: LSR vom Schweregrad „schwer“ für Tirbanibulin und Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Symptom <sup>a</sup>	Tirbanibulin		Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie						
	Tirbanibulin <sup>b</sup> n (%) N = 353	Vehikel <sup>b</sup> n (%) N = 349	4 % 5-FU <sup>c</sup> n (%) N = 369	Vehikel <sup>c</sup> n (%) N = 116	5 % 5-FU <sup>c</sup> n (%) N = 300	3,75 % Imiquimod <sup>d</sup> n (%) N = 160	Vehikel <sup>d</sup> n (%) N = 159	5 % Imiquimod <sup>d</sup> n (%) N = 251	Vehikel <sup>d</sup> n (%) N = 252
<b>Erytheme</b>	22 (6)	0	139 (38)	0	140 (47)	40 (25,2)	0	62 (24,7)	2 (0,8)
<b>Schuppungen</b>	31 (9)	1 (< 1)	71 (19)	0	75 (25)	13 (8,2)	2 (1,3)	32 (12,7)	9 (3,6)
<b>Verkrustungen</b>	7 (2)	0	67 (18)	0	74 (25)	22 (13,8)	0	48 (19,1)	5 (2,0)
<b>Schwellungen</b>	2 (<1)	0	21 (6)	0	24 (8)	9 (5,7)	0	18 (7,2)	1 (0,4)
<b>Erosionen/ Ulzerationen</b>	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<sup>®</sup> [1]. Erhobene Symptome: Erythem, Abschuppung/Trockenheit, Schorfbildung, Ödem, Erosionen.  
 d: Entnommen aus dem EPAR von Zyclara<sup>®</sup> [4]. Erhobene Symptome: Erytheme, Schuppungen/Trockenheit, Verschorfung/Krustenbildung, Ödeme, Erosionen/Ulzerationen  
 5-FU: 5-Fluorouracil.

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 [1]. 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 [15, 16].

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 wurden weiterhin nicht in einen Zusammenhang mit der Studienmedikation gebracht. Demgegenüber treten unter topischer Behandlung mit Imiquimod grippeähnliche systemische Symptome zusätzlich zu den starken LSR auf [17, 18]. 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.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die aktinische Keratose ist eine Erkrankung, bei der histologisch atypische Keratinozyten im Bereich durch UV-Licht chronisch geschädigter Haut unkontrolliert intraepidermal proliferieren. Klisyri® (10 mg/g Tirbanibulin Salbe) ist ein neues Arzneimittel zur feldgerichteten topischen Therapie, das durch Bindung an Tubulin eine Unterbrechung des Zellzyklus und den apoptotischen Tod proliferierender, atypischer Keratinozyten induziert und mit einer Unterbrechung des Src-Tyrosinkinase-Signalwegs assoziiert ist [19].

Im vorliegenden Dossier soll der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Tirbanibulin für die Feldtherapie erwachsener Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen im Gesicht oder auf der Kopfhaut bewertet werden.

Die Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit. Basis der Nutzenbewertung sind RCT.

Nachfolgend werden die einzelnen Aspekte der Fragestellung erläutert:

### **Population**

Die gemäß Fachinformation zugelassene Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut, die eine Feldtherapie benötigen.

### **Intervention**

Die zu bewertende Intervention ist Tirbanibulin (10 mg/g Salbe). In die Nutzenbewertung sind Studien einzuschließen, in denen Tirbanibulin gemäß den Angaben in der Fachinformation angewendet wird [19].

### **Vergleichstherapie**

Im Beratungsgespräch vom 12.06.2019 (Vorgangsnummer 2019-B-056) benannte der G-BA Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) oder 5-Fluorouracil (5-FU) oder Ingenolmebutat oder Imiquimod oder (chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen als zweckmäßige Vergleichstherapie zur topischen Behandlung [20].

Die Zulassung von Ingenolmebutat wurde am 11. Februar 2020 durch den pharmazeutischen Unternehmer zurückgezogen und steht dem Markt nicht mehr zur Verfügung [21]. Ingenolmebutat ist daher kein Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie [22].

Tirbanibulin ist für die Feldtherapie nicht-hyperkeratotischer, nicht-hypertropher aktinischer Keratosen im Gesicht oder auf der Kopfhaut bei Erwachsenen zugelassen. Die (chirurgische) Kryotherapie ist daher kein Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie [20].

### **Endpunkte**

Für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet werden folgende patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt:

#### *Mortalität*

- Gesamtanzahl aufgetretener Todesfälle

#### *Morbidität*

- Patientenrelevante Endpunkte bei aktinischer Keratose (vollständige Abheilung, partielle Abheilung um  $\geq 75$  % und Reduktion klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen)

#### *Sicherheit: unerwünschte Ereignisse*

- Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse (inkl. Differenzierung nach Schweregrad)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

- Unerwünschte Ereignisse nach Krankheitskonzepten/Organsystemen (System Organ Classes [SOC] und Preferred Terms [PT])
- Unerwünschte Ereignisse in der 12-monatigen Follow-Up-Phase
- Lokale Hautreaktionen (LSR)

### Studientypen

Für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet werden ausschließlich methodisch hochwertige RCT (Evidenzstufe 1b) herangezogen.

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tirbanibulin

<b>Kriterium</b>	<b>E</b>	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>A</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>Begründung</b>
<b>Patientenpopulation</b>	<b>1</b>	Erwachsene mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen im Gesicht oder auf der Kopfhaut	<b>1</b>	Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien.	Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation [19]
<b>Intervention</b>	<b>2</b>	Zulassungskonforme Anwendung von Tirbanibulin	<b>2</b>	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien.	Verabreichung und Dosierung gemäß Fachinformation [19]
<b>Komparator</b>	<b>3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %)</li> <li>• 5-Fluorouracil</li> <li>• Imiquimod</li> </ul>	<b>3</b>	Die Vergleichstherapie entspricht nicht der zVT.	Gemäß Festlegung der zVT durch den G-BA, Zulassungsstatus und praktischer Anwendung (detaillierte Begründung siehe Modul 3 Kapitel 3.1)
<b>Endpunkte</b>	<b>4</b>	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit	<b>4</b>	Es wurde kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet.	Entsprechend § 3 Absatz 1 5. Kapitel VerFO G-BA
<b>Studientypen</b>	<b>5</b>	RCT	<b>5</b>	Die Studie ist keine RCT.	Verlässlichste Evidenz über den Mehrwert einer Intervention
<b>Behandlungsdauer</b>	<b>6</b>	Keine Einschränkung	<b>6</b>	Nicht zutreffend.	Kurzzeittherapie einer chronisch-progressiven Erkrankung
<b>Publikationstyp</b>	<b>7</b>	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern	<b>7</b>	Andere Publikationstypen (z. B. Reviews, Comments, Letters to the Editor, Kongressabstracts) bzw. keine Ergebnisse verfügbar.	Ausreichende Verfügbarkeit von Daten zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen
<b>Registereintrag</b>	<b>8</b>	-	<b>8</b>	Treffer ist Eintrag aus anderweitig durchsuchtem Register (d. h. clinicaltrials.gov, EU-CTR oder ICTRP) [nur anwendbar auf Treffer aus der Suche in der Literaturliteraturdatenbank der Cochrane Library]	Registereinträge werden in einer separaten Suche in Studienregistern identifiziert

EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel Tirbanibulin (Klisyri®) wurde in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily“), Embase und der Cochrane Library durchgeführt. Es wurden keine generellen Einschränkungen, z. B. in Bezug auf Sprache oder Zeitraum, vorgenommen.

Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche werden in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei

indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in 0 zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die Suche in Studienregistern zur Identifikation relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel Tirbanibulin (Klisyri®) wurde entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben in den Studienregistern Clinicaltrials.gov, European Union Clinical Trials Register (EU-CTR) und International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) durchgeführt.

Es wurden keine generellen Einschränkungen, z. B. in Bezug auf Studientyp oder Zeitraum, vorgenommen.

Die Studienergebnisdatenbanken Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency und Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) wurden ausschließlich nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien durchsucht, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Ergebnisse der Studienregistersuche werden in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

#### **4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA**

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu

Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Internetseite des G-BA wurde nach Einträgen zu Studien durchsucht, die bereits über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche für den Wirkstoff Tirbanibulin identifiziert wurden. Dabei wurden die Intervention („Tirbanibulin“) sowie Studiennummern und -nummern (KX01-AK-003 [NCT03285477] und KX01-AK-004 [NCT03285490]) als Suchbegriffe verwendet.

Die Ergebnisse der Suche auf der Internetseite des G-BA werden in Abschnitt 4.3.1.1.4 beschrieben.

---

<sup>1</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

#### 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Selektion relevanter Studien aus den Treffern in den medizinischen Datenbanken und Studienregistern wurde nach Entfernung von Dubletten unter Anwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-5) durchgeführt. Die einzelnen Schritte zur Selektion der Studien wurden unabhängig von zwei Personen durchgeführt. Eine eventuelle Abweichung der Bewertung wurde durch Diskussion aufgelöst und ein Konsens gebildet.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene mithilfe der Bewertungsbögen in Anhang 4-F gemäß obenstehenden Vorgaben des G-BA extrahiert und dokumentiert. Zur Extraktion wurde der jeweilige klinische Studienbericht (CSR) der eingeschlossenen Studien verwendet. Die Bewertung erfolgte für folgende endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte:

#### **Verzerrungsaspekte auf Studienebene**

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung von Patienten bzw. Behandlern
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

#### **Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene**

Bei der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wurden nach den Vorgaben der Modulvorlage (insbesondere Anhang 4-F) folgende Aspekte bewertet:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung

- Sonstige Aspekte

Das Verzerrungspotenzial wurde entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage zunächst auf Studienebene als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls das Verzerrungspotenzials hierbei als „hoch“ eingestuft wurde, wurde das Verzerrungspotenzial für den betreffenden Endpunkt ebenfalls als „hoch“ bewertet. Ansonsten wurden bei der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene die oben genannten Aspekte bewertet und das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials richtet sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

#### **4.2.5 Informationssynthese und -analyse**

##### **4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien**

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien wurden unter Berücksichtigung des CONSORT-Statements in Abschnitt 4.3.1.2 und in Anhang 4-E beschrieben. Für die Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 wurden die Informationen zu den CONSORT-Items 2b bis 14 aus den CSR bzw. den relevanten Publikationen extrahiert.

---

<sup>2</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>3</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

<sup>4</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

*Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.*

#### **Patientencharakteristika**

In den für die Beschreibung des Nutzens von Tirbanibulin herangezogenen Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 wurden demographische und andere Patientencharakteristika erhoben. Im vorliegenden Dossier werden folgende Charakteristika in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt:

- Alter (mittleres Alter und Altersgruppe [ $<65$ ;  $\geq 65$ ])
- Geschlecht
- Körpergewicht
- Abstammung
- Ethnie
- Fitzpatrick Hauttyp (I; II; III; IV; V; VI)
- Anzahl aktinischer Keratosen bei Baseline (Mittlere Anzahl; 4; 5; 6; 7; 8)
- Behandlungslokalisation (Gesicht; Kopfhaut)

## Endpunkte

In den für die Beschreibung des Nutzens von Tirbanibulin herangezogenen Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 wurden Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit untersucht. Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erfasst.

Im Dossier werden Ergebnisse bezüglich folgender patientenrelevanter Endpunkte dargestellt:

- Mortalität
- Morbidität
  - Abheilung und Reduktion klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen
    - Vollständige Abheilung klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen
    - Partielle Abheilung um  $\geq 75\%$  der klinisch sichtbaren aktinischen Keratosen
    - Mittlere Veränderung in der Anzahl klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen
- Sicherheit
  - Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse (UE; inkl. Differenzierung nach Schweregrad)
  - Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)
  - UE von besonderem Interesse (UESI)
  - UE, die zum Abbruch der Behandlung führen
  - UE in der 12-monatigen Follow-Up-Phase
  - Lokale Hautreaktionen (LSR, *Local Skin Reactions*)

Im Folgenden wird die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte beschrieben und die Validität der verwendeten Messinstrumente beschrieben.

## Mortalität

Die Mortalität, gemessen an der Gesamtanzahl aufgetretener Todesfälle, bildet das Überleben der Patienten in den Studien ab und ist somit patientenrelevant [23]. Die Erhebung erfolgt im Rahmen der Auflistung von unerwünschten Ereignissen.

### *Darstellung im Dossier*

Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt „Mortalität“ für die Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 operationalisiert als:

- Anzahl an Todesfällen

### **Morbidität**

#### ***Abheilung und Reduktion klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen***

Die Ziele der Feldtherapie aktinischer Keratosen sind in erster Linie die Abheilung möglichst vieler klinisch sichtbarer und subklinischer (nicht sichtbarer) Läsionen, um das Risiko der Progression zum invasiven Plattenepithelkarzinom zu minimieren. Weitere Therapieziele sind ein möglichst langes krankheitsfreies Intervall bis zum Wiederauftreten einzelner Läsionen und eine langfristige Krankheitskontrolle. Weiterhin soll mit der Abheilung einzelner Läsionen und der Verringerung des Ausmaßes der Feldkanzerisierung die Hautqualität und damit die Lebensqualität des Patienten verbessert werden. Da es in der Praxis nicht immer möglich ist eine vollständige Abheilung aller aktinischer Keratosen zu erreichen, ist das primäre Ziel der Therapie eine langfristige Krankheitskontrolle durch die Reduktion der Anzahl aktinischer Keratosen [24].

Diese Therapieziele werden auch in relevanten Leitlinien in Form der folgenden Endpunkte berücksichtigt, um Therapieempfehlungen abzuleiten:

- vollständige Abheilung (complete clearance) [25-28]
- partielle Abheilung um  $\geq 75\%$  (partial clearance) [25, 26, 28]
- Reduktion der Anzahl der Läsionen [25, 26]

Diese Endpunkte stellen direkte Messparameter für die Verbesserung des Gesundheitszustandes der Patienten durch eine Behandlung dar und sind damit als patientenrelevante Endpunkte zu betrachten.

Die Patientenrelevanz der vollständigen Abheilung wurde bereits vom G-BA in der Nutzenbewertung von Ingenolmebutat bestätigt [29]. Neben der erzielten sichtbaren Läsionsfreiheit wird auch das Risiko einer Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms aus dieser Läsion reduziert. Eine vollständige Abheilung aller Läsionen stellt jedoch ein dauerhaft nicht zu erreichendes Therapieziel dar, welches insbesondere auf der chronischen Natur des Krankheitsbildes beruht [30]. Weiterhin steht bislang auch keine Behandlungsoption zur Verfügung, die eine dauerhafte und vollständige Abheilung aller aktinischer Keratosen und somit eine dauerhafte Heilung, der Erkrankung erreicht. Dies wurde auch in der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung von Ingenolmebutat am 07. Januar 2019 durch Aussage der anwesenden Dermatologen bestätigt [31]. Für Patienten, die Läsionen aufweisen, stellt somit vielmehr die generelle

Reduktion der Anzahl aktinischer Keratosen und damit einhergehende Verringerung der Wahrscheinlichkeit eines entstehenden Plattenepithelkarzinoms ein relevantes Therapieziel dar. Eine partielle Abheilung um  $\geq 75\%$  oder Reduktion der Anzahl aktinischer Keratosen im Vergleich zur Baseline-Erhebung ist daher ebenfalls patientenrelevant. Aufgrund der Chronizität der Erkrankung spiegeln Wiederauftrittsraten lediglich den natürlichen Verlauf der Erkrankung wider. Entsprechend werden Wiederauftrittsraten nur ergänzend berichtet.

Der Schwellenwert von 75 % für die Abheilungsrate kann als klinische Relevanzschwelle auf Basis medizinischer Sachkenntnis betrachtet werden, da dieser für die Ableitung von Therapieempfehlungen in den S3-Leitlinien berücksichtigt wird und auch in der aktuellen Literatur als anerkannter Schwellenwert herangezogen wird [25, 26, 32]. Unabhängig von einem Schwellenwert stellt jede Reduktion der Anzahl der Läsionen einen patientenrelevanten therapeutischen Effekt dar. Dies liegt darin begründet, dass das Risiko eines Plattenepithelkarzinoms mit steigender Anzahl an Läsionen zunimmt [33-36]. Die absolute Reduktion der Anzahl aktinischer Keratosen ist weiterhin ein robuster Endpunkt, da der Endpunkt nicht von der Ausgangszahl aktinischer Keratosen beeinflusst wird [33, 37]. Unter Berücksichtigung der Chronizität der Erkrankung, die die Interpretation der vollständigen Abheilung erschwert, stellt die Reduktion aktinischer Keratosen insgesamt ein äußerst relevantes Maß für den Patienten und somit die Messung des Therapieerfolgs dar [33].

Die Diagnose einzelner Läsionen unterliegt generell einer Interobserver-Variabilität. In den Protokollen der vorliegenden Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 wird daher zur Reduktion der Interobserver-Variabilität gefordert, dass alle Beurteilungen zu einem bestimmten Patienten während der gesamten Studie von demselben Dermatologen vorgenommen werden [38, 39].

#### *Darstellung im Dossier*

Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt „Abheilung und Reduktion klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen“ für die Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 operationalisiert als:

- Anteil der Patienten mit einer vollständigen Abheilung klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen im Behandlungsfeld zu Tag 57
- Anteil der Patienten mit einer partiellen Abheilung um  $\geq 75\%$  der klinisch sichtbaren aktinischen Keratosen im Behandlungsfeld zu Tag 57 gegenüber dem Baseline-Wert
- Mittlere Veränderung in der Anzahl klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen im Behandlungsfeld zu Tag 57 gegenüber dem Baseline-Wert

#### **Sicherheit**

Das Auftreten von UE während einer Therapie wird grundsätzlich als patientenrelevant erachtet [20].

In den für die Beschreibung des Nutzens von Tirbanibulin herangezogenen Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 wurden UE von Behandlungsbeginn (Tag 1) bis Ende des Beobachtungszeitraums zu Tag 57 erhoben. Weiterhin wurden in der 12-monatigen Follow-Up-Phase im Anschluss an die Beobachtungsphase UE und SUE im Behandlungsareal sowie die UESI Hauttumore (im Behandlungsareal) und Schwangerschaften erhoben.

Die UE wurden gemäß internationalen Standards mittels MedDRA-Kodierung (V20.0) erfasst und ergänzend zur detaillierten Darstellung nach SOC bzw. PT ausgewertet.

Weiterhin wurden in den beiden Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 UE im Behandlungsareal betrachtet, die für die Indikation und insbesondere für Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie typisch sind (LSR in Form von Erythemen, Schwellungen/Ödemen, Ulzerationen, Verkrustungen, Bläschen/Pusteln und Schuppungen). Das Auftreten von LSR an der Anwendungsstelle stellt – als spezifische Betrachtung charakteristischer UE bei der topischen Behandlung der aktinischen Keratosen – einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

#### *Darstellung im Dossier*

Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt „Sicherheit“ wie folgt operationalisiert:

- Gesamtrate aller UE (inkl. Differenzierung nach Schweregrad)
- Gesamtrate der SUE
- Gesamtrate der UE, die zum Studienabbruch führen
- UE nach SOC und PT für:
  - Alle UE (Auftreten bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm bzw. zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm)
  - UE nach Schweregrad (Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm bzw. zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm)
  - SUE (Auftreten bei mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm bzw. zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm)
  - UE, die zum Studienabbruch führen
- UE in der 12-monatigen Follow-Up-Phase
- UESI:

- Überdosierung mit Studienmedikation
  - Schwangerschaft
  - Exposition der Augen gegenüber Studienmedikation
  - Hauttumore (einschließlich Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinome und Melanom)
- LSR

### Verwendete statistische Methoden

Die Ergebnisse der Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 wurden gemäß den beschriebenen Operationalisierungen und der Vorgaben des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans und unter Berücksichtigung der Vorgaben der Dossievorlage ausgewertet.

Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte der Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 schließt jeweils alle randomisierten Patienten (Intention-to-treat-[ITT-]Population) ein. Die Analyse der Sicherheitsendpunkte der beiden Studien findet jeweils für die Safety-Population statt. Da alle randomisierten Patienten auch mindestens einmal die Studienmedikation angewendet haben, entspricht die Safety-Population der ITT-Population. Aufgrund der nahezu vollständigen Datenerfassung wird für stetige Endpunkte keine Ersetzungsmethode für fehlende Werte durchgeführt. Für binäre Endpunkte wird bei fehlenden Werten die konservative Methodik der Non-Responder-Imputation durchgeführt.

Für binäre Endpunkte wird die Anzahl und der prozentuale Anteil von Patienten mit Ereignis (Responder; n [%]) an der Gesamtzahl der Studienteilnehmer (N) dargestellt. Der Behandlungseffekt wird mittels der Effektschätzer Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) angegeben. OR, RR und die zugehörigen Konfidenzintervalle wurden basierend auf einem Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Test, stratifiziert nach Behandlungslokalisierung, berechnet. RD wurden ohne Adjustierung berechnet. Die Berechnung von p-Werten basiert auf einem CMH-Test stratifiziert nach Behandlungslokalisierung.

Für kontinuierliche Endpunkte werden die erfassten Daten bei Baseline und zum jeweiligen Analysezeitpunkt angegeben. Es werden jeweils die Anzahl an Studienteilnehmern und der Mittelwert inklusive Standardabweichung dargestellt. Für die Veränderung von Baseline zum Analysezeitpunkt wird die absolute Änderung (Least Square Mean [LS Mean]) inklusive Standardfehler (SE) angegeben. Als Effektschätzer für den Behandlungseffekt wird die adjustierte Mittelwertdifferenz (LS Mean Difference, LSMD) inklusive Konfidenzintervalle und p-Wert sowie Hedges' g als standardisierte Mittelwertdifferenz, ebenfalls inklusive Konfidenzintervalle, dargestellt. Die Berechnung der LSMD erfolgt mittels ANCOVA mit den fixen Effektfaktoren Behandlung und Behandlungslokalisierung und Anzahl der Läsionen bei Baseline als Kovariate. Hedges' g werden auf Basis der LSMD berechnet.

Treten keine Ereignisse in der Behandlungs- oder Vergleichsgruppe auf, werden keine Effektschätzer, Konfidenzintervalle und p-Werte berechnet. Für alle Analysen wurde SAS Version 9.4 oder höher verwendet.

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von

---

<sup>5</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

<sup>6</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Heterogenität<sup>7,5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die für die Beschreibung des Nutzens von Tirbanibulin herangezogenen Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 sind aufgrund des identischen Studiendesigns geeignet, um die Ergebnisse in einer Meta-Analyse zusammenzufassen. So handelt es sich bei KX01-AK-003 und KX01-AK-004 um Zwillingsstudien: Ein- und Ausschlusskriterien, Intervention (10 mg/g Tirbanibulin Salbe), Vergleichsintervention (Vehikel), zulässige Begleittherapie sowie die Operationalisierung der Endpunkte wurden für beide Studien identisch definiert. Die zu Studienbeginn erhobenen demografischen und klinischen Charakteristika der eingeschlossenen Patienten sind vergleichbar. KX01-AK-003 und KX01-AK-004 wurden im gleichen Zeitraum in unterschiedlichen Studienzentren durchgeführt. Das Studiendesign und die Studienpopulation der Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausführlich beschrieben.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse der beiden Studien aus medizinischer und methodischer Sicht für eine Meta-Analyse geeignet.

### **Methodik**

Da es sich bei den beiden Studien um Zwillingsstudien handelt und eine geringe Heterogenität zu erwarten ist, beruht die Meta-Analyse auf einem Modell mit festen Effekten. Zudem liegen für beide Studien patientenindividuelle Daten (IPD) vor, weshalb eine einstufige IPD-Meta-Analyse berechnet wird. Dazu werden die Daten beider Studien zu einem Datensatz zusammengefasst und gemeinsam analysiert.

In der Meta-Analyse werden dieselben Effektschätzer für die jeweiligen Endpunkte berechnet wie in den Einzelstudien. Für die Berechnung werden weiterhin dieselben Kovariablen und Methoden verwendet wie in den Einzelstudien. Als zusätzliche Variable wird ein Faktor für die Studie aufgenommen.

Zur Beurteilung der Heterogenität wird der p-Wert des Cochrans Q-Tests betrachtet. Bei einem p-Wert von unter 0,05 ist von einer bedeutsamen Heterogenität auszugehen. Liegen in den

---

<sup>7</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Studien gleichgerichtete und statistisch signifikante Effekte vor, wird auch im Falle eines p-Wertes unter 0,05 eine meta-analytische Zusammenfassung vorgenommen. Sind heterogene Effekte nicht deutlich gleichgerichtet, werden ausschließlich die Effekte der Einzelstudien dargestellt.

Für alle Analysen wurde SAS Version 9.4 oder höher und R mit dem Paket „meta“ (Version 4.0.3.) verwendet.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

In den für die Beschreibung des Nutzens von Tirbanibulin herangezogenen Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 liegen nur eine geringe Anzahl an fehlenden Werten vor und der Großteil der von der Per-Protocol-Analyse ausgeschlossenen Patienten wurde bereits als Non-Responder identifiziert. Eine Sensitivitätsanalyse liefert daher keine zusätzliche Information zur Bewertung des medizinischen Nutzens oder Zusatznutzens von Tirbanibulin. Dies bestätigen im Zulassungsverfahren post-hoc durchgeführte Sensitivitätsanalysen. Auf eine Darstellung der Methodik und Ergebnisse im vorliegenden Modul wird daher verzichtet.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere

Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Zur Überprüfung des Behandlungseffekts über verschiedene Subgruppen hinweg werden Subgruppenanalysen für die Meta-Analyse der für die Beschreibung des Nutzens von Tirbanibulin herangezogenen Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 durchgeführt. Potenzielle Effektmodifikationen werden mittels Interaktionstests bewertet. Im Falle signifikanter Interaktionen (Signifikanzniveau  $< 0,05$ ) werden Ergebnisse getrennt für die entsprechenden Subgruppen dargestellt und bewertet.

In den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 wurden folgende Subgruppenanalysen *a priori* in den Studienprotokollen geplant:

- Alter ( $< 65$  Jahre oder  $\geq 65$  Jahre)
- Geschlecht (männlich oder weiblich)
- Fitzpatrick Hauttyp (I/II oder III/IV/V/VI)
- Anzahl aktinischer Keratosen bei Baseline (4, 5, 6 oder 7, 8)

- Behandlungslokalisation (Gesicht oder Kopfhaut)

Entsprechend der oben genannten Anforderungen werden im vorliegenden Dossier Subgruppen nach Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere, sowie Fitzpatrick Hauttyp und Behandlungslokalisation mit den gepoolten Daten der Meta-Analyse betrachtet. Aufgrund des hohen Anteils an kleinen Studienzentren wird auf die Darstellung von Subgruppen zur Überprüfung von Zentrums- und Ländereffekten verzichtet.

Da die Klassifikation aktinischer Keratosen mit klinischen und histologischen Systemen wie der Klassifikation nach Olsen oder KIN 1-3 nicht ausreichend prognostisch validiert sind, wird im vorliegenden Dossier die Krankheitsschwere ausschließlich durch die Anzahl aktinischer Keratosen bei Baseline dargestellt.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten

---

<sup>8</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

<sup>10</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>11</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>13, 14, 15</sup>

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

---

<sup>12</sup> Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>13</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

<sup>14</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

<sup>15</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Bei der Suche nach Studien zum Nachweis des Zusatznutzens von Tirbanibulin wurden keine geeigneten Studien identifiziert, die Tirbanibulin mit der zVT vergleichen. Bei den für die Beschreibung des Nutzens von Tirbanibulin herangezogenen Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 handelt es sich um Pivotal-RCT der Phase III, in welchen die Wirksamkeit und Sicherheit von Tirbanibulin im Vergleich zu Vehikel untersucht wurde.

Die Durchführung eines indirekten Vergleichs ist im vorliegenden Dossier nicht möglich. So liegen mit den Pivotal-RCT KX01-AK-003 und KX01-AK-004 keine Placebo-kontrollierte, sondern Vehikel-kontrollierte Studien vor. Vehikelformulierungen sind im Gegensatz zu Placeboformulierungen oft in erheblichem Ausmaß an der Wirksamkeit und Verträglichkeit des jeweiligen Arzneimittels beteiligt. So weisen schon allein die Vehikelformulierungen aufgrund ihrer pharmakologischen und kosmetischen Eigenschaften eine mögliche intrinsische Wirkung auf die aktinischen Keratosen und deren umliegende Haut auf. Bei Anwendung topischer Arzneimittel in der Dermatologie nehmen Vehikelformulierungen somit potenziell einen Einfluss auf den Behandlungserfolg [40, 41]. Weiterhin unterscheiden sich die Vehikel topischer Arzneimittel zur Behandlung aktinischer Keratosen sehr stark. So werden in den Arzneimitteln zur Behandlung aktinischer Keratosen sowohl Cremes, Salben, wie auch Gele als Vehikel eingesetzt. Dadurch ist für einen indirekten Vergleich keine Übereinstimmung der Studien hinsichtlich des Brückenkomparators gegeben. Dies wurde auch in den Tragenden Gründen zu Ingenolmebutat in der Indikation der aktinischen Keratose bestätigt. So wurde die Durchführung eines indirekten Vergleichs ausgeschlossen, da die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit der Vehikel nicht gegeben ist [29, 42].

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Zulassungsstudie (ja/nein)</b>	<b>Sponsor (ja/nein)</b>	<b>Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)</b>	<b>Studiendauer ggf. Datenschnitt</b>	<b>Therapiearme</b>
KX01-AK-003	ja	ja	abgeschlossen	Behandlungsdauer: 5 aufeinanderfolgende Tage; Follow-Up: 57 Tage nach Behandlungsbeginn; weitere 12 Monate für Patienten mit vollständiger Abheilung an Tag 57; Primärer Bewertungszeitpunkt: Tag 57	Tirbanibulin (10 mg/g Salbe), Vehikel
KX01-AK-004	ja	ja	abgeschlossen	Behandlungsdauer: 5 aufeinanderfolgende Tage; Follow-Up: 57 Tage nach Behandlungsbeginn; weitere 12 Monate für Patienten mit vollständiger Abheilung an Tag 57; Primärer Bewertungszeitpunkt: Tag 57	Tirbanibulin (10 mg/g Salbe), Vehikel

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Stand der Information: 06. Juli 2021.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Die beiden Pivotal-RCT KX01-AK-003 und KX01-AK-004 des pharmazeutischen Unternehmers entsprechen als Vehikel-kontrollierte Studien nicht dem in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterium des Komparators. Das Design beider Studien wurde in Absprache mit der FDA geplant. In der Studienplanung wurde auf eine aktive Kontrolle verzichtet, da in den USA, wie auch in Deutschland, kein Goldstandard in der Behandlung aktinischer Keratosen existiert. Zudem erschwert eine aktive Kontrolle aufgrund der stets längeren und teilweise auch aufwendigeren Anwendungsschemata der Arzneimittel der zVT die Verblindung. In den beiden Vehikel-kontrollierten Pivotal-RCT KX01-AK-003 und KX01-AK-004 wurde Tirbanibulin gemäß der Fachinformation angewendet. Die beiden Studien liefern daher aussagekräftige Daten in einer Patientenpopulation mit hohem therapeutischem Bedarf. Die beiden Studien werden daher in diesem Dossier herangezogen, um den medizinischen Nutzen von Tirbanibulin nachzuweisen.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	-

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

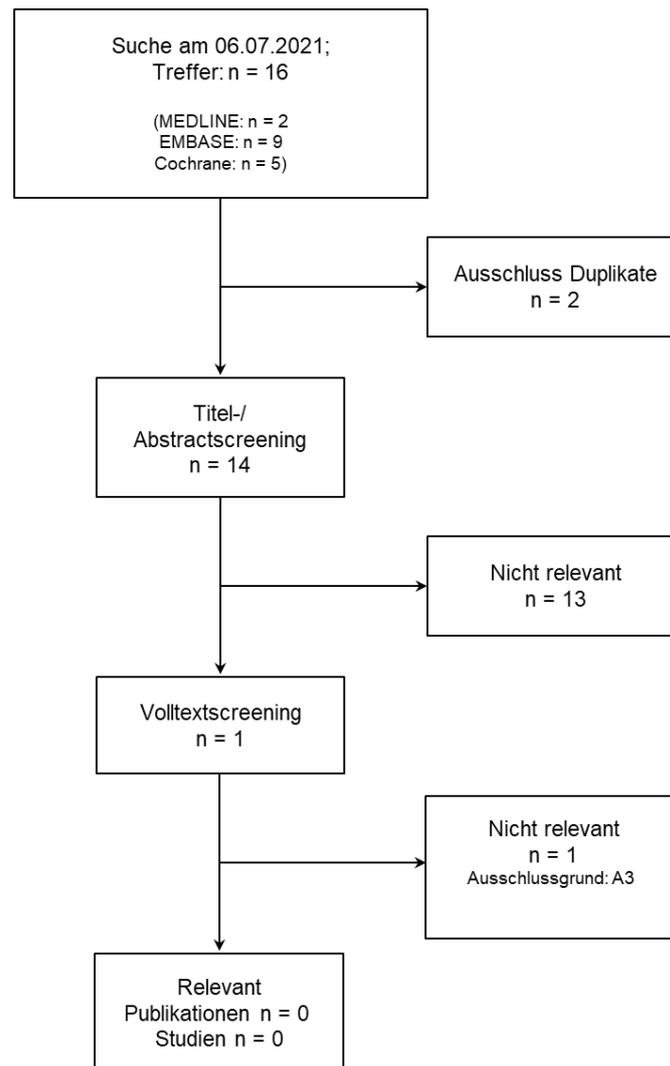


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche für RCT mit Tirbanibulin wurde am 06. Juli 2021 durchgeführt. Die Literaturrecherche hat insgesamt 16 Treffer in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library ergeben, davon zwei Dubletten. 13 Publikationen wurden mittels Titel- und Abstract-Screening ausgeschlossen. Eine Publikation wurde im Volltext gesichtet. Die im Volltext gesichtete Publikation entspricht nicht dem Kriterium des Komparators.

Es wurden keine relevanten Publikationen in der bibliographischen Literaturrecherche identifiziert. Die Publikation der Pivotal-RCT KX01-AK-003 und KX01-AK-004 wurde aufgrund des Komparators (Vehikel) ausgeschlossen.

**4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
-	-	-	-	-
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 06. Juli 2021.

**4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA**

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
-	-	-	-	-
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 06. Juli 2021.

#### 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Im Rahmen der verschiedenen Suchschritte nach Studien zum Nachweis des Zusatznutzens von Tirbanibulin wurde keine geeignete Studie identifiziert, die Tirbanibulin mit der zVT vergleicht.

Im Folgenden werden die beiden Pivotal-RCT KX01-AK-003 und KX01-AK-004 dargestellt, welche aufgrund des Komparators (Vehikel) formal nicht geeignet sind, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß § 35a SGB V zu belegen. Die Studien werden dennoch in den folgenden Abschnitten herangezogen, um den medizinischen Nutzen von Tirbanibulin nachzuweisen.

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>Vehikel-kontrollierte Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzens</b>						
KX01-AK-003	ja	ja	nein	ja [11]	ja [43, 44]	ja [45]
KX01-AK-004	ja	ja	nein	ja [12]	ja [46, 47]	ja [45]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

#### 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/offen, parallel/ cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
KX01-AK-003	Phase-III-RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit aktinischen Keratosen im Gesicht oder auf der Kopfhaut (4-8 typische, sichtbare Läsionen in einem 25 cm <sup>2</sup> großen Behandlungsfeld)	Tirbanibulin: n = 175 Vehikel: n = 176	Screeningphase: bis zu 28 Tage; Behandlungsdauer: 5 aufeinanderfolgende Tage; Follow-Up: 57 Tage nach Behandlungsbeginn; weitere 12 Monate für Patienten mit vollständiger Abheilung an Tag 57; Primärer Bewertungszeitpunkt: Tag 57	31 Studienzentren in den USA 09/2017 – 04/2019	<u>Primärer Endpunkt:</u> Vollständige Abheilung klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen zu Tag 57 <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Partielle Abheilung um ≥ 75 % der klinisch sichtbaren aktinischen Keratosen zu Tag 57 Unerwünschte Ereignisse inklusive lokaler Hautreaktionen im Behandlungsareal
KX01-AK-004	Phase-III-RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit aktinischen Keratosen im Gesicht oder auf der Kopfhaut (4-8 typische, sichtbare Läsionen in einem 25 cm <sup>2</sup> großen Behandlungsfeld)	Tirbanibulin: n = 178 Vehikel: n = 173	Screeningphase: bis zu 28 Tage; Behandlungsdauer: 5 aufeinanderfolgende Tage; Follow-Up: 57 Tage nach Behandlungsbeginn; weitere 12 Monate für Patienten mit vollständiger Abheilung an Tag 57; Primärer Bewertungszeitpunkt: Tag 57	31 Studienzentren in den USA 09/2017 – 04/2019	<u>Primärer Endpunkt:</u> Vollständige Abheilung klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen zu Tag 57 <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Partielle Abheilung um ≥ 75 % der klinisch sichtbaren aktinischen Keratosen zu Tag 57 Unerwünschte Ereignisse inklusive lokaler Hautreaktionen im Behandlungsareal

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	Komparator
KX01-AK-003	Topische Anwendung von 10 mg/g Tirbanibulin Salbe (250 mg Beutel zur Einmalanwendung) einmal täglich für fünf aufeinanderfolgende Tage	Topische Anwendung von Vehikel (250 mg Beutel zur Einmalanwendung) einmal täglich für fünf aufeinanderfolgende Tage
KX01-AK-004	Topische Anwendung von 10 mg/g Tirbanibulin Salbe (250 mg Beutel zur Einmalanwendung) einmal täglich für fünf aufeinanderfolgende Tage	Topische Anwendung von Vehikel (250 mg Beutel zur Einmalanwendung) einmal täglich für fünf aufeinanderfolgende Tage

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	KX01-AK-003		KX01-AK-004	
	Tirbanibulin N = 175	Vehikel N = 176	Tirbanibulin N = 178	Vehikel N = 173
Geschlecht, n (%)				
Männlich	147 (84)	154 (88)	158 (89)	150 (87)
Weiblich	28 (16)	22 (13)	20 (11)	23 (13)
Alter in Jahren				
Mittelwert (SD)	69,5 (8,55)	70,2 (9,41)	69,1 (8,69)	70,2 (8,86)
Median (Min; Max)	70,0 (48; 86)	69,5 (45; 96)	69,0 (46; 90)	70,0 (46; 92)
Altersgruppe, n (%)				
<65	51 (29)	42 (24)	56 (31)	39 (23)
≥65	124 (71)	134 (76)	122 (69)	134 (77)
Abstammung, n (%)				
Kaukasisch	175 (100)	175 (> 99)	177 (> 99)	173 (100)
Indianer oder Ureinwohner Alaskas	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0
Ethnie, n (%)				
Hispanisch oder Latino	2 (1)	5 (3)	11 (6)	8 (5)
Nicht Hispanisch oder Latino	173 (99)	171 (97)	167 (94)	165 (95)
Behandlungslokalisation, n (%)				
Gesicht	119 (68)	121 (69)	119 (67)	118 (68)
Kopfhaut	56 (32)	55 (31)	59 (33)	55 (32)

	<b>KX01-AK-003</b>		<b>KX01-AK-004</b>	
	<b>Tirbanibulin</b> N = 175	<b>Vehikel</b> N = 176	<b>Tirbanibulin</b> N = 178	<b>Vehikel</b> N = 173
<b>Anzahl klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen bei Baseline, n (%)</b>				
4	26 (15)	31 (18)	21 (12)	21 (12)
5	58 (33)	50 (28)	50 (28)	57 (33)
6	40 (23)	40 (23)	48 (27)	42 (24)
7	25 (14)	24 (14)	28 (16)	34 (20)
8	26 (15)	31 (18)	31 (17)	19 (11)
<b>Anzahl klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen bei Baseline</b>				
Mittelwert (SD)	5,8 (1,28)	5,9 (1,35)	6,0 (1,27)	5,8 (1,20)
Median (Min, Max)	6,0 (4; 8)	6,0 (4; 8)	6,0 (4; 8)	6,0 (4; 8)
<b>Anzahl klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen bei Baseline im Gesicht</b>				
n	119	121	119	118
Mittelwert (SD)	5,7 (1,29)	5,7 (1,34)	5,9 (1,27)	5,7 (1,19)
Median (Min, Max)	5,0 (4; 8)	5,0 (4; 8)	6,0 (4; 8)	6,0 (4; 8)
<b>Anzahl klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen bei Baseline auf der Kopfhaut</b>				
n	56	55	59	55
Mittelwert (SD)	6,1 (1,23)	6,3 (1,28)	6,2 (1,25)	6,1 (1,19)
Median (Min, Max)	6,0 (4; 8)	6,0 (4; 8)	6,0 (4; 8)	6,0 (4; 8)
<b>Körpergewicht bei Baseline</b>				
Mittelwert (SD)	86,91 (15,138)	87,59 (16,237)	89,09 (18,072)	84,67 (15,389)
Median (Min, Max)	86,40 (51,8; 139,5)	84,50 (50,8; 138,2)	86,55 (45,0; 167,0)	83,05 (52,3; 140,4)
<b>Fitzpatrick Hauttyp, n (%)</b>				
Typ I	19 (11)	21 (12)	30 (17)	17 (10)
Typ II	104 (59)	121 (69)	96 (54)	103 (60)
Typ III	43 (25)	31 (18)	45 (25)	48 (28)
Typ IV	9 (5)	3 (2)	6 (3)	4 (2)
Typ V	0	0	0	1 (< 1)
Typ VI	0	0	1 (< 1)	0

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab*

*(d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

#### **KX01-AK-003 und KX01-AK-004**

Die zulassungsbegründenden Phase-III-Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 sind hinsichtlich ihres Studiendesigns identisch und werden im Folgenden gemeinsam beschrieben. Detaillierte Angaben zum Studiendesign und der Methodik finden sich in Anhang 4-E.

Bei den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 handelt es sich um multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studien im Parallelgruppendesign. Das Ziel beider Studien war der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit der topischen Behandlung mit 10 mg/g Tirbanibulin Salbe im Vergleich zum Vehikel bei Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen im Gesicht oder auf der Kopfhaut.

Die Salbe wurde an fünf aufeinanderfolgenden Tagen jeweils einmal täglich im Gesicht oder auf der Kopfhaut entsprechend einer Feldtherapie innerhalb einer zusammenhängenden 25 cm<sup>2</sup> großen Behandlungsareal dünn aufgetragen. Diese Dosierung und Art der Anwendung von Tirbanibulin entspricht der aktuellen Fachinformation. Insgesamt wurden 702 Patienten in 62 Studienzentren im Verhältnis 1:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert. Durch einen kontrollierten Studieneinschluss wurde sichergestellt, dass in beiden Behandlungsarmen das ein Verhältnis der Behandlungslokalisation (Gesicht oder Kopfhaut) von 2:1 vorlag. Der primäre Bewertungszeitpunkt erfolgte an Tag 57. Patienten mit einer vollständigen Abheilung klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen an Tag 57 wurden für weitere 12 Monate beobachtet. An der Studie nahmen männliche und weibliche Patienten ab 18 Jahren mit 4–8 klinisch sichtbaren aktinischen Keratosen innerhalb einer zusammenhängenden Fläche von 25 cm<sup>2</sup> im Gesicht oder auf der Kopfhaut teil.

Als primärer Endpunkt wurde die vollständige Abheilung klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen definiert. Als weitere patientenrelevante Endpunkte wurden die partielle Abheilung um  $\geq 75$  % der Anzahl der klinisch sichtbaren aktinischen Keratosen, die mittlere Veränderung in der Anzahl klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen, sowie die Sicherheit inklusive lokaler Hautreaktionen im Behandlungsareal bestimmt. Innerhalb des 12-monatigen Follow-Up wurde weiterhin das Sicherheitsprofil sowie das Wiederauftreten aktinischer Keratosen untersucht.

Die Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 wurden in den USA durchgeführt. Es liegt daher ein vergleichbarer Standard der Gesundheitsversorgung wie in Deutschland vor. Über 90 % der Studienteilnehmer waren kaukasischer Abstammung und wiesen einen Fitzpatrick Hauttyp I bis III auf. Diese Hauttypen sind auch in Deutschland überwiegend anzutreffen. So wurde in einer epidemiologischen Untersuchung zur aktinischen Keratose in Deutschland bei über 99 % der untersuchten Patienten ein Fitzpatrick Hauttyp I bis III bestimmt [48]. Weiterhin

bestehen auch keine relevanten regionalen Unterschiede im Hinblick auf die Erkrankung, sodass auch die europäischen Zulassungsbehörde die in die Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 eingeschlossenen Patienten als repräsentative Population für Patienten mit aktinischen Keratosen in Europa ansieht.

Die Studienergebnisse sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
KX01-AK-003	ja	ja	ja	Ja	ja	ja	niedrig
KX01-AK-004	ja	ja	ja	Ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die beiden Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 sind randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studien. Die Randomisierungssequenz wurde mittels SAS Version 9.4 erstellt. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Patienten und behandelnde Personen waren verblindet. Die Erhebung und Auswertung der Endpunkte erfolgte verblindet. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung liegt vor. Es gab keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können. Abschließend wird das Verzerrungspotential für beide Studien als niedrig eingestuft.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität: Abheilung und Reduktion klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen <sup>a</sup>	Sicherheit <sup>b</sup>
KX01-AK-003	ja	ja	ja
KX01-AK-004	ja	ja	ja

a: Dargestellt als vollständige Abheilung klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen, partielle Abheilung um 75 % der klinisch sichtbaren aktinischen Keratosen und mittlere Veränderung in der Anzahl klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen.

b: Dargestellt als Gesamtraten und getrennt nach SOC und PT für jegliche UE (mit Aufteilung nach Schweregrad), SUE, UE, die zum Abbruch der Behandlung oder der Studie führen, sowie UESI, LSR und UE in der 12-monatigen Follow-Up-Phase

LSR: Lokale Hautreaktion; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von besonderem Interesse

##### 4.3.1.3.1 Patientenrelevante Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
  - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

**4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
KX01-AK-003	Der Endpunkt Mortalität erfolgte im Rahmen der Auflistung von unerwünschten Ereignissen. <ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl an Todesfällen</li> </ul> Die Analysen basieren auf der Safety-Population zu Tag 57 nach Start der Therapie.
KX01-AK-004	Siehe Studie KX01-AK-003.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KX01-AK-003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
KX01-AK-004	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Mortalität insgesamt als niedrig bewertet. Die Analysen bezüglich der Sicherheit wurden mit dem Safety Analysis Set ausgewertet. Da alle randomisierten Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, entspricht dies der ITT-Population.

In den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 war das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig, die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde mit einer nahezu vollständigen Erfassung der Daten und gleichen Beobachtungsdauern adäquat umgesetzt und es gab

auch ansonsten keine weiteren Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen könnten. Somit wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Mortalität als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-18: Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität aus RCT (Tag 57, KX01-AK-003 und KX01-AK-004)

Studie	Tirbanibulin		Vehikel		Tirbanibulin vs. Vehikel		
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
KX01-AK-003	175	0 (0)	176	1 (< 1)	-	-	-
KX01-AK-004	178	0 (0)	173	0 (0)	-	-	-

a: Anteil der Patienten mit Ereignis an Tag 57 in der ITT-Population.  
 CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; N: Patienten in der ITT-Population; n: Patienten mit Ereignis an Tag 57; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Die Ergebnisse aus den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 zu Tag 57 zum Endpunkt Mortalität sind in Tabelle 4-18 dargestellt. In Studie KX01-AK-003 wurde ein Todesfall im Vehikel-Arm beobachtet, der nicht in einen Zusammenhang mit der Studienmedikation gebracht wurde (Suizid). In Studie KX01-AK-004 wurde kein Todesfall beobachtet. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen, wird auf eine statistische Auswertung verzichtet.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Die Ergebnisse der Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Es wird keine Meta-Analyse für den Endpunkt Mortalität durchgeführt, da in den vorliegenden Studien nur ein Todesfall aufgetreten ist, der nicht in einen Zusammenhang mit der Studienmedikation gebracht wurde.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.2 Morbidität: Abheilung und Reduktion klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-19: Operationalisierung der Abheilung und Reduktion klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen

Studie	Operationalisierung
KX01-AK-003	<p>Für den Endpunkt Abheilung und Reduktion klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen wird die Reduktion der sichtbaren Läsionen durch einen Dermatologen bestimmt. Hierbei wird die Reduktion der Anzahl der klinisch sichtbaren aktinischen Keratosen (vollständig, partiell oder als absolute Veränderung) im Behandlungsareal beurteilt. Eine Abheilung klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen bedeutet, dass keine Anzeichen von aktinischen Keratosen im Behandlungsareal mehr erkennbar sind.</p> <p><b>Dargestellte Analysen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit einer vollständigen Abheilung klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen im Behandlungsfeld zu Tag 57 gegenüber dem Baseline-Wert</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer partiellen Abheilung um <math>\geq 75</math> % der klinisch sichtbaren aktinischen Keratosen im Behandlungsfeld zu Tag 57 gegenüber dem Baseline-Wert</li> <li>• Mittlere Veränderung in der Anzahl klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen im Behandlungsfeld zu Tag 57 gegenüber dem Baseline-Wert</li> </ul> <p>Die Analysen basieren auf der ITT Population zu Tag 57 nach Start der Therapie.</p>
KX01-AK-004	Siehe Studie KX01-AK-003

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Abheilung der Läsionen mit aktinischer Keratose in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KX01-AK-003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
KX01-AK-004	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Für die Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Abheilung und Reduktion klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen insgesamt als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig, die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde mit einer nahezu vollständigen Erfassung der Daten und gleichen Beobachtungsdauern adäquat umgesetzt und es gab auch ansonsten keine weiteren Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen könnten. Somit wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Abheilung der Läsionen mit aktinischer Keratose als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Abheilung und Reduktion klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

**4.3.1.3.1.2.1 Vollständige Abheilung klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen**

Tabelle 4-21: Ergebnisse zum Endpunkt vollständige Abheilung klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen aus RCT (Tag 57, KX01-AK-003 und KX01-AK-004)

Studie	Tirbanibulin		Vehikel		Tirbanibulin vs. Vehikel		
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>	OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RD <sup>c</sup> [95 %-KI]
KX01-AK-003	175	77 (44,00)	176	8 (4,55)	17,74 [8,10; 38,87]	9,73 [4,85; 19,50]	0,39 [0,31; 0,47]
					p < 0,0001 <sup>d</sup>		
KX01-AK-004	178	97 (54,49)	173	22 (12,72)	8,44 [4,91; 14,48]	4,30 [2,85; 6,49]	0,42 [0,33; 0,51]
					p < 0,0001 <sup>d</sup>		

a: Anteil der Patienten mit Ereignis an Tag 57 in der ITT-Population. Fehlende Daten wurden als Non-Responder gewertet.  
b: Odds Ratios, Relative Risiken und die zugehörigen Konfidenzintervalle wurden basierend auf einem CMH-Test stratifiziert nach Behandlungslokalisation berechnet.  
c: Risikodifferenzen wurden ohne Adjustierung berechnet.  
d: Die p-Werte basieren auf einem CMH-Test stratifiziert nach Behandlungslokalisation  
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; N: Patienten in der ITT-Population; n: Patienten mit Ereignis an Tag 57; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Die Ergebnisse aus den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 an Tag 57 zum Endpunkt vollständige Abheilung klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen sind in Tabelle 4-21 dargestellt.

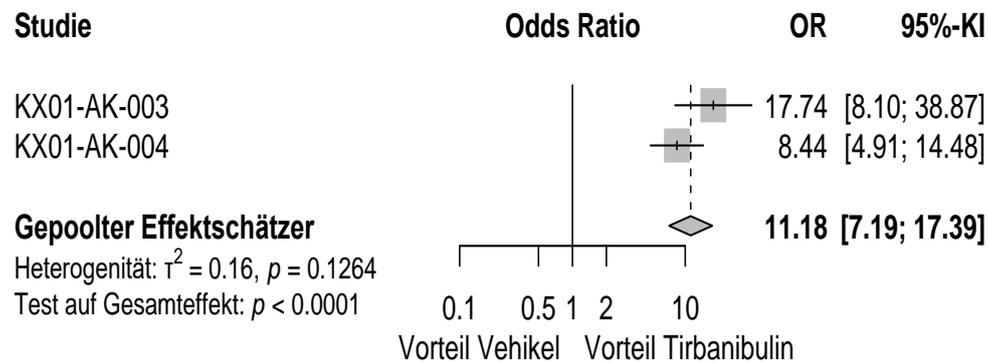
Nach fünftägiger Behandlung mit Tirbanibulin erreichen in den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 an Tag 57 44,00 % bzw. 54,49 % der Patienten eine sichtbare Läsionsfreiheit, d. h. eine vollständige Abheilung klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen. Im Vehikel-Arm erreichen dies lediglich 4,55 % bzw. 12,72 % der Patienten. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Tirbanibulin gegenüber Vehikel hinsichtlich einer vollständigen Abheilung klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

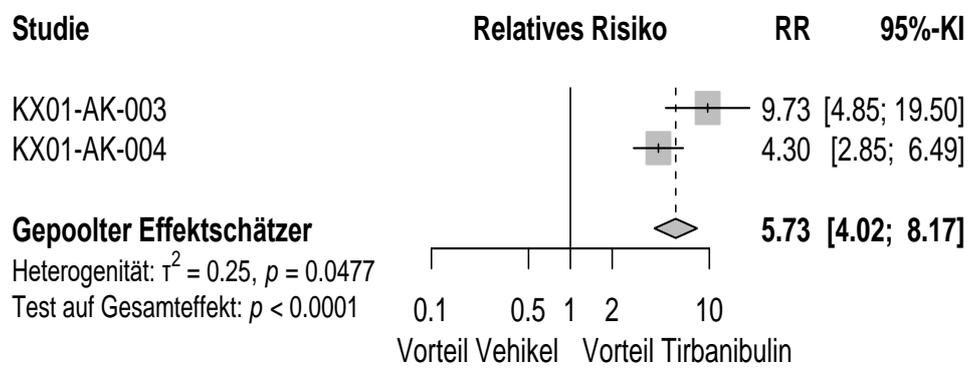
Die vorliegenden Daten aus den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 sind medizinisch und methodisch für eine Meta-Analyse geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

In Abbildung 4-2 sind die Meta-Analysen, beruhend auf einem Modell mit festen Effekten, zum Endpunkt vollständige Abheilung klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen aus den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 dargestellt. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für das Odds Ratio und die Risikodifferenz keine bedeutsame Heterogenität ( $p \geq 0,05$ ), sodass eine meta-analytische Zusammenfassung sinnvoll ist. Für das Relative Risiko (p-Wert für Heterogenitätsstatistik: 0,0477) liegen in den Studien gleichgerichtete und statistisch signifikante Effekte vor, sodass auch hier eine meta-analytische Zusammenfassung vorgenommen wird. In der Meta-Analyse ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Tirbanibulin gegenüber Vehikel hinsichtlich einer vollständigen Abheilung klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen (RR [95 %-KI]: 5,73 [4,02; 8,17]). Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien wider.

a)



b)



c)

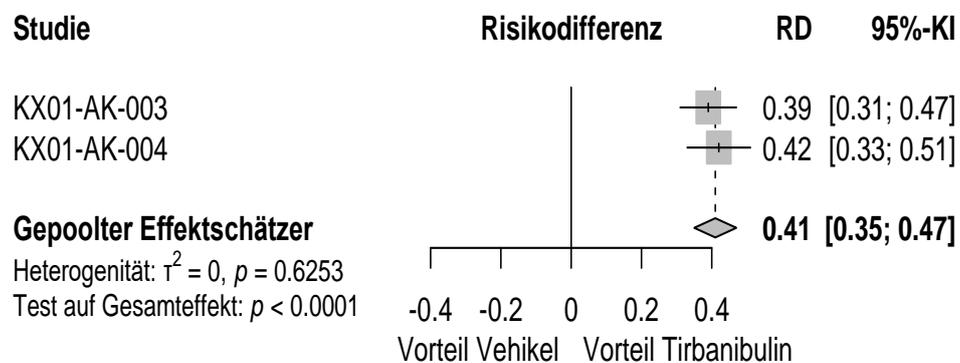


Abbildung 4-2: Meta-Analyse für den Endpunkt vollständige Abheilung aus RCT; Tirbanibulin vs. Vehikel

a) Odds Ratio (OR), b) Relatives Risiko (RR); c) Risikodifferenz (RD). Odds Ratios, Relative Risiken und die zugehörigen Konfidenzintervalle wurden basierend auf einem CMH-Test stratifiziert nach Behandlungslokalisation berechnet. Risikodifferenzen wurden ohne Adjustierung berechnet. Der p-Wert des Tests auf Gesamteffekt basiert auf einem CMH-Test stratifiziert nach Behandlungslokalisation und Studie.

Die Ergebnisse der Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Folglich gilt dies auch für die Ergebnisse der Meta-Analyse.

#### 4.3.1.3.1.2.2 Partielle Abheilung klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen

Tabelle 4-22: Ergebnisse zum Endpunkt partielle Abheilung um  $\geq 75$  % der klinisch sichtbaren aktinischen Keratosen aus RCT (Tag 57, KX01-AK-003 und KX01-AK-004)

Studie	Tirbanibulin		Vehikel		Tirbanibulin vs. Vehikel		
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>	OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RD <sup>c</sup> [95 %-KI]
KX01-AK-003	175	119 (68,00)	176	29 (16,48)	11,69 [6,91; 19,79]	4,14 [2,93; 5,85]	0,52 [0,43; 0,60]
					p < 0,0001 <sup>d</sup>		
KX01-AK-004	178	136 (76,40)	173	34 (19,65)	13,80 [8,21; 23,20]	3,90 [2,86; 5,33]	0,57 [0,48; 0,65]
					p < 0,0001 <sup>d</sup>		

a: Anteil der Patienten mit Ereignis an Tag 57 in der ITT-Population. Fehlende Daten wurden als Non-Responder gewertet.  
b: Odds Ratios, Relative Risiken und die zugehörigen Konfidenzintervalle wurden basierend auf einem CMH-Test stratifiziert nach Behandlungslokalisation berechnet.  
c: Risikodifferenzen wurden ohne Adjustierung berechnet.  
d: Die p-Werte basieren auf einem CMH-Test stratifiziert nach Behandlungslokalisation  
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; N: Patienten in der ITT-Population; n: Patienten mit Ereignis an Tag 57; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Die Ergebnisse aus den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 an Tag 57 zum Endpunkt partielle Abheilung um  $\geq 75$  % der klinisch sichtbaren aktinischen Keratosen sind in Tabelle 4-22 dargestellt.

Nach fünftägiger Behandlung mit Tirbanibulin erreichen in den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 an Tag 57 68,00 % bzw. 76,40 % der Patienten eine partielle Abheilung um  $\geq 75$  % der klinisch sichtbaren aktinischen Keratosen. Im Vehikel-Arm erreichen dies lediglich 16,48 % bzw. 19,65 % der Patienten. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Tirbanibulin gegenüber Vehikel hinsichtlich einer partiellen Abheilung um  $\geq 75$  % der klinisch sichtbaren aktinischen Keratosen.

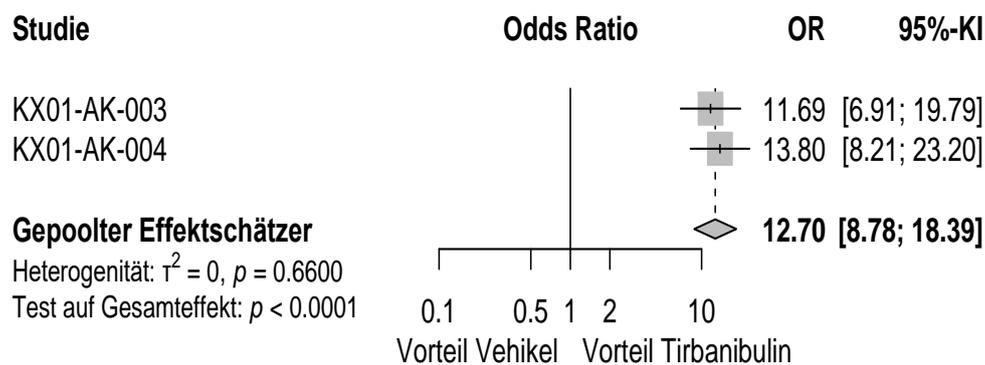
*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar.*

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

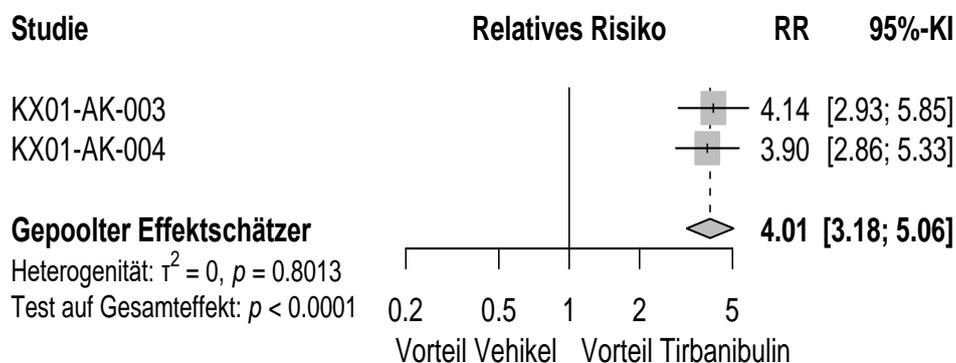
Die vorliegenden Daten aus den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 sind medizinisch und methodisch für eine Meta-Analyse geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

In Abbildung 4-3 sind die Meta-Analysen, beruhend auf einem Modell mit festen Effekten, zum Endpunkt partielle Abheilung um  $\geq 75\%$  der klinisch sichtbaren aktinischen Keratosen dargestellt. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine bedeutsame Heterogenität ( $p \geq 0,05$ ), sodass eine meta-analytische Zusammenfassung sinnvoll ist. In der Meta-Analyse ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Tirbanibulin gegenüber Vehikel hinsichtlich einer partiellen Abheilung der klinisch sichtbaren aktinischen Keratosen (RR [95 %-KI]: 4,01 [3,18; 5,06]). Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien wider.

a)



b)



c)

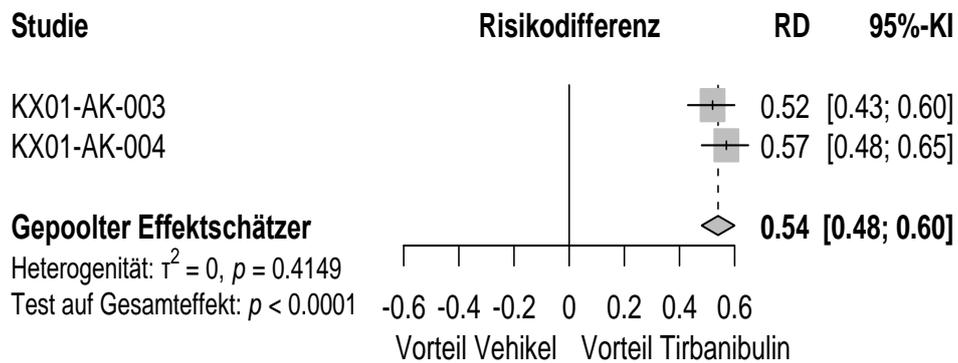


Abbildung 4-3: Meta-Analyse für den Endpunkt partielle Abheilung aus RCT; Tirbanibulin vs. Vehikel

a) Odds Ratio (OR), b) Relatives Risiko (RR); c) Risikodifferenz (RD). Odds Ratios, Relative Risiken und die zugehörigen Konfidenzintervalle wurden basierend auf einem CMH-Test stratifiziert nach Behandlungslokalisation berechnet. Risikodifferenzen wurden ohne Adjustierung berechnet. Der p-Wert des Tests auf Gesamteffekt basiert auf einem CMH-Test stratifiziert nach Behandlungslokalisation und Studie.

Die Ergebnisse der Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Folglich gilt dies auch für die Ergebnisse der Meta-Analyse.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#### 4.3.1.3.1.2.3 Mittlere Veränderung in der Anzahl klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen

Tabelle 4-23: Ergebnisse zum Endpunkt mittlere Veränderung in der Anzahl klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen aus RCT (Tag 57, KX01-AK-003 und KX01-AK-004)

Studie	Tirbanibulin					Vehikel					Tirbanibulin vs. Vehikel	
	N	n	Anzahl zu Studienbeginn MW (SD)	Anzahl zu Tag 57 MW (SD)	Absolute Änderung LSM (SE)	N	n	Anzahl zu Studienbeginn MW (SD)	Anzahl zu Tag 57 MW (SD)	Absolute Änderung LSM (SE)	LSMD <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
KX01-AK-003	175	175	5,81 (1,28)	1,46 (1,82)	-4,27 (0,15)	176	174	5,85 (1,35)	4,35 (2,43)	-1,42 (0,15)	-2,85 [-3,25; -2,45] < 0,0001	-1,47 [-1,71; -1,24]
KX01-AK-004	178	178	5,99 (1,27)	1,12 (1,84)	-4,77 (0,15)	173	173	5,84 (1,20)	3,92 (2,30)	-1,89 (0,16)	-2,87 [-3,29; -2,46] < 0,0001	-1,39 [-1,63; -1,16]

a: Berechnung mittels ANCOVA mit den fixen Effektfaktoren Behandlung und Behandlungslokalisierung und Anzahl der Läsionen bei Baseline als Kovariate.

ANCOVA: *analysis of covariance*; LSM: *least squares mean*; LSMD: *least squares mean difference*; MW: Mittelwert; N: Patienten in der ITT-Population; n: Patienten mit Wert an Tag 57; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung (*standard deviation*); SE: Standardfehler (*standard error*)

Die Ergebnisse aus den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 an Tag 57 zum Endpunkt mittlere Veränderung in der Anzahl klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen sind in Tabelle 4-23 dargestellt.

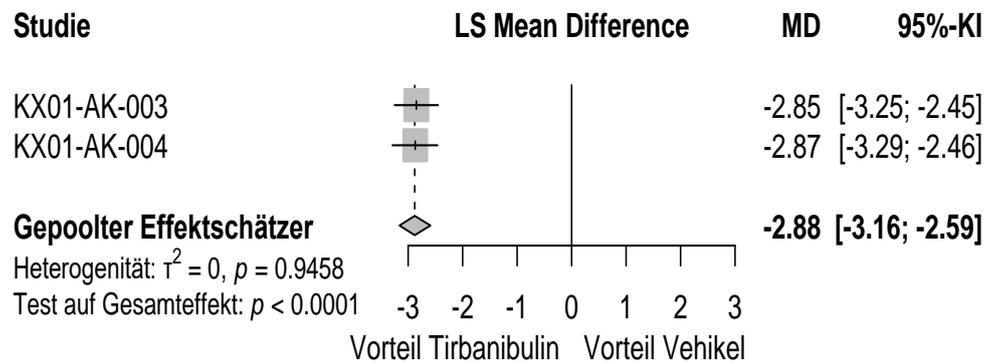
Nach fünftägiger Behandlung mit Tirbanibulin erreichen die Patienten in den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 an Tag 57 eine mittlere Reduktion von -4,27 bzw. -4,77 aktinische Keratosen. Im Vehikel-Arm zeigen Patienten eine geringere Reduktion von im Mittel -1,42 bzw. -1,89 Läsionen. In beiden Studien besteht ein sehr starker, klinisch relevanter und statistisch signifikanter Vorteil für Tirbanibulin gegenüber Vehikel hinsichtlich der mittleren Veränderung in der Anzahl klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen (das 95 %-KI zum Hedges' g schließt den Irrelevanzbereich [-0,2; 0,2] vollständig aus).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Die vorliegenden Daten aus den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 sind medizinisch und methodisch für eine Meta-Analyse geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

In Abbildung 4-4 sind die Meta-Analysen, beruhend auf einem Modell mit festen Effekten, zum Endpunkt mittlere Veränderung in der Anzahl klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen dargestellt. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine bedeutsame Heterogenität ( $p \geq 0,05$ ), sodass eine meta-analytische Zusammenfassung sinnvoll ist. In der Meta-Analyse ergibt sich ein sehr starker, klinisch relevanter und statistisch signifikanter Vorteil für Tirbanibulin gegenüber Vehikel hinsichtlich der mittleren Veränderung in der Anzahl klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen (das 95 %-KI zum Hedges' g schließt den Irrelevanzbereich [-0,2; 0,2] vollständig aus). Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien wider.

a)



b)

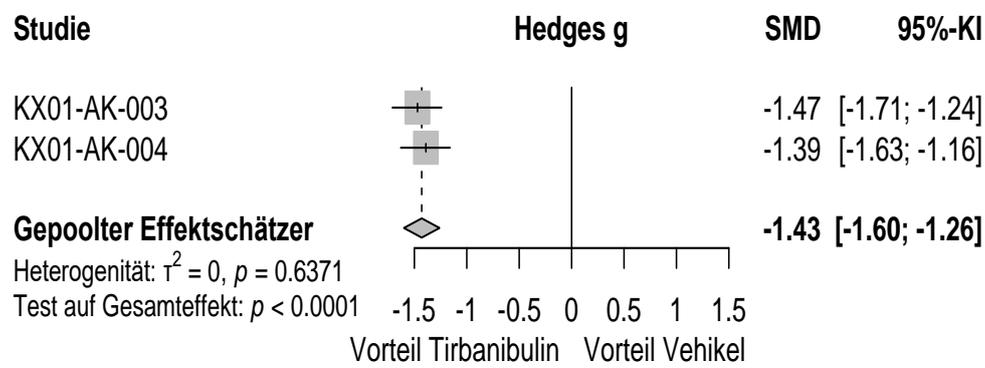


Abbildung 4-4: Meta-Analyse für den Endpunkt mittlere Veränderung in der Anzahl klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen aus RCT; Tirbanibulin vs. Vehikel

a) *Least squares mean difference* (LSMD), b) Hedges' g. LSMD wurden mittels ANCOVA mit den fixen Effektfaktoren Behandlung und Behandlungslokalisation und Anzahl der Läsionen bei Baseline als Kovariate berechnet.

Die Ergebnisse der Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Folglich gilt dies auch für die Ergebnisse der Meta-Analyse.

**4.3.1.3.1.3 Sicherheit – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse

Studie	Operationalisierung
KX01-AK-003	<p>Nach Definition der International Conference on Harmonization (ICH) ist ein unerwünschtes Ereignis (UE) definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Ereignis an einem Patienten oder Teilnehmer einer klinischen Studie, der mit einem pharmazeutischen Produkt behandelt wurde und welches nicht zwangsläufig einen kausalen Zusammenhang mit dieser Behandlung haben muss.</p> <p>Alle UE wurden nach MedDRA (V20.0) codiert und dokumentiert. Neben der Gesamtrate an UE (gesamt und differenziert nach Schweregrad leicht/moderat und schwer) wurden schwerwiegende UE (SUE), UE, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führen, sowie lokale Hautreaktionen im Behandlungsareal (LSR in Form von Erythemen, Schwellungen/Ödemen, Ulzerationen, Verkrustungen, Bläschen/Pusteln und Schuppungen) erhoben.</p> <p>Die Intensität der UE wurde vom untersuchenden Arzt wie folgt eingestuft: Intensität:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leicht (Symptome werden bemerkt, jedoch ohne Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten)</li> <li>• moderat (Symptome führen zu einer leichten Beeinträchtigung oder Reduktion täglicher Aktivitäten)</li> <li>• schwer (Symptome hindern den Patienten an der Durchführung täglicher Aktivitäten oder zu arbeiten)</li> </ul> <p>Als SUE wurden vom untersuchenden Arzt UE eingestuft, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Führt zum Tode</li> <li>• Ist lebensbedrohlich</li> <li>• Erfordert eine stationäre Aufnahme oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts</li> <li>• Führt zu einer anhaltenden oder signifikanten Behinderung oder Invalidität</li> <li>• Führt zu einer angeborenen Anomalie oder einem Geburtsfehler</li> <li>• Ist ein wichtiges medizinisches Ereignis, das den Patienten gefährdet oder einen Eingriff erfordert, um eines der oben genannten Kriterien für SUE zu verhindern</li> </ul> <p>LSR wurden vom untersuchenden Arzt vor der Untersuchung sonstiger UE erfasst und wie folgt auf einer Skala beurteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• abwesend</li> <li>• leicht (mild, kaum wahrnehmbar)</li> <li>• moderat (deutlich vorhanden)</li> <li>• schwer (ausgeprägt, intensiv)</li> </ul> <p><b>Dargestellte Analysen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtrate jeglicher UE zu Tag 57 (gesamt und differenziert nach Schweregrad leicht/moderat und schwer)</li> <li>• Gesamtrate der SUE zu Tag 57</li> <li>• Gesamtrate der UE, die zum Studienabbruch führen zu Tag 57</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliche UE, UE nach Schweregrad, SUE und UE, die zum Studienabbruch führen nach MedDRA SOC und PT zu Tag 57</li> <li>• UESI als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad (nicht schwer, schwer, schwerwiegend) zu Tag 57: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Überdosierung mit Studienmedikation</li> <li>○ Schwangerschaft (UESI gemäß Studienprotokoll)</li> <li>○ Exposition der Augen gegenüber Studienmedikation</li> <li>○ Hauttumore (inklusive Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinome und Melanom)</li> </ul> </li> <li>• Ergebnisse der 12-monatigen Follow-Up-Phase</li> <li>• LSR zu Tag 57 und im Studienverlauf <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Jegliche LSR an Tag 57</li> <li>○ LSR Composite Score (Summenscore der Schweregrade einzelner LSR: 0-18) im Studienverlauf</li> <li>○ LSR Einzelkomponenten (Erytheme, Schwellungen/Ödeme, Ulzerationen, Verkrustungen, Bläschen/Pusteln und Schuppungen) differenziert nach Schweregrad im Studienverlauf</li> </ul> </li> </ul> <p style="text-align: center;">Die Analysen basieren auf der Safety-Population zu Tag 57 nach Start der Therapie.</p>
KX01-AK-004 Siehe Studie KX01-AK-003

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KX01-AK-003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
KX01-AK-004	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Für die Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Sicherheit insgesamt als niedrig bewertet. Die Analysen bezüglich der Sicherheit wurden mit

dem Safety Analysis Set ausgewertet. Da alle randomisierten Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, entspricht dies der ITT-Population.

In den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 war das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig, die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde mit einer nahezu vollständigen Erfassung der Daten und gleichen Beobachtungsdauern adäquat umgesetzt und es gab auch ansonsten keine weiteren Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen könnten. Somit wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Sicherheit mit Ausnahme der 12-monatigen Follow-Up-Phase als niedrig eingestuft. In der 12-monatigen Follow-Up-Phase wurden ausschließlich Patienten beobachtet, die an Tag 57 eine vollständige Abheilung klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen erreicht haben. Aufgrund dieser Einschränkung der Studienpopulation ist für die Ergebnisse zum Endpunkt UE in der 12-monatigen Follow-Up-Phase ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

#### 4.3.1.3.1.3.1 Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-26: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtrate jeglicher UE mit Differenzierung nach Schweregrad aus RCT (einschließlich Tag 57, KX01-AK-003 und KX01-AK-004)

Studie	Tirbanibulin		Vehikel		Tirbanibulin vs. Vehikel		
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>	OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RD <sup>c</sup> [95 %-KI]
<b>Jegliche UE</b>							
KX01-AK-003	175	57 (32,57)	176	57 (32,39)	1,00 [0,64; 1,57]	1,00 [0,74; 1,35]	0 [-0,10; 0,10]
					p = 0,9845 <sup>d</sup>		
KX01-AK-004	178	67 (37,64)	173	67 (38,73)	0,95 [0,62; 1,47]	0,97 [0,74; 1,27]	-0,01 [-0,11; 0,09]
					p = 0,8277 <sup>d</sup>		
<b>Jegliche UE mit dem Schweregrad „leicht/moderat“</b>							
KX01-AK-003	175	57 (32,57)	176	57 (32,39)	1,00 [0,64; 1,57]	1,00 [0,74; 1,35]	0 [-0,10; 0,10]
					p = 0,9845 <sup>d</sup>		
KX01-AK-004	178	67 (37,64)	173	66 (38,15)	0,98 [0,63; 1,50]	0,99 [0,75; 1,29]	-0,01 [-0,11; 0,10]
					p = 0,9142 <sup>d</sup>		

Studie	Tirbanibulin		Vehikel		Tirbanibulin vs. Vehikel		
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>	OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RD <sup>c</sup> [95 %-KI]
Jegliche UE mit dem Schweregrad „schwer“							
KX01-AK-003	175	2 (1,14)	176	2 (1,14)	1,01 [0,14; 7,18]	1,01 [0,14; 7,04]	0 [-0,02; 0,02]
p = 0,9936 <sup>d</sup>							
KX01-AK-004	178	1 (0,56)	173	4 (2,31)	0,23 [0,02; 2,12]	0,24 [0,03; 2,12]	-0,02 [-0,04; 0,01]
p = 0,1610 <sup>d</sup>							
<p>a: Anteil der Patienten mit Ereignis zu Tag 57 in der Safety-Population.</p> <p>b: Odds Ratios, Relative Risiken und die zugehörigen Konfidenzintervalle wurden basierend auf einem CMH-Test stratifiziert nach Behandlungslokalisation berechnet.</p> <p>c: Risikodifferenzen wurden ohne Adjustierung berechnet.</p> <p>d: Die p-Werte basieren auf einem CMH-Test stratifiziert nach Behandlungslokalisation</p> <p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; N: Patienten in der Safety-Population; n: Patienten mit Ereignis zu Tag 57; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>							

Die Ergebnisse aus den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 zu Tag 57 zum Endpunkt Gesamtrate jeglicher UE mit Differenzierung nach Schweregrad sind in Tabelle 4-26 dargestellt.

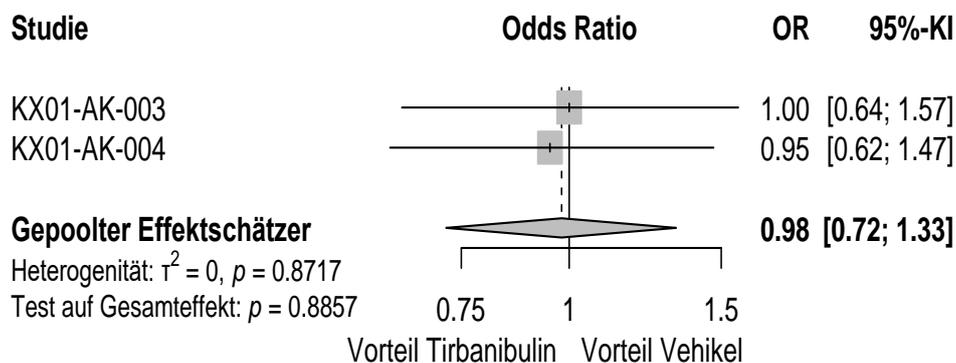
Nach fünftägiger Behandlung mit Tirbanibulin treten in den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 zu Tag 57 insgesamt bei 32,57 % bzw. 37,64 % der Patienten UE auf. Im Vehikel-Arm treten vergleichbare Gesamtraten an UE von 32,39 % bzw. 38,73 % auf. Ein Großteil der aufgetretenen UE sind von leichtem/moderatem Schweregrad. UE vom Schweregrad „schwer“ sind nur selten aufgetreten: nach fünftägiger Behandlung mit Tirbanibulin treten in den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 bei 1,14 % bzw. 0,56 % der Patienten schwere UE auf, in der Vehikel-Gruppe bei 1,14 % bzw. 2,31 % der Patienten. Zu Tag 57 besteht im Vergleich von Tirbanibulin mit Vehikel in beiden Studien kein statistisch signifikanter Behandlungs-unterschied für den Endpunkt Gesamtrate jeglicher UE mit Differenzierung nach Schweregrad.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

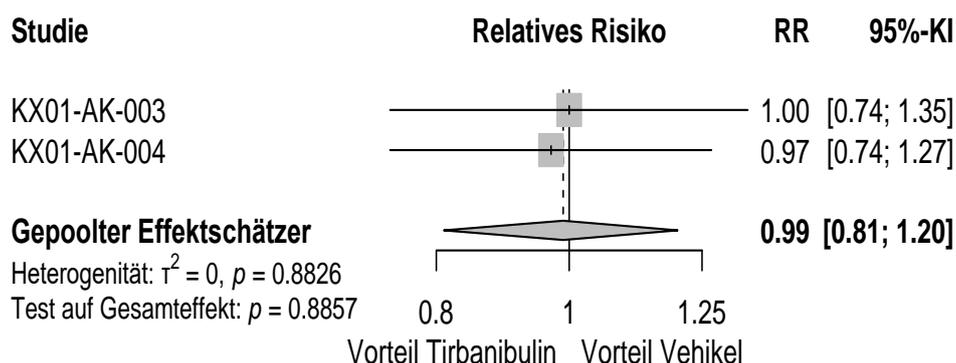
Die vorliegenden Daten aus den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 sind medizinisch und methodisch für eine Meta-Analyse geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

In Abbildung 4-5, Abbildung 4-6 und Abbildung 4-7 sind die Meta-Analysen, beruhend auf einem Modell mit festen Effekten, zum Endpunkt Gesamtrate jeglicher UE zu Tag 57 mit Differenzierung nach Schweregrad aus den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 dargestellt. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine bedeutsame Heterogenität ( $p \geq 0,05$ ), sodass eine meta-analytische Zusammenfassung sinnvoll ist. In der Meta-Analyse ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Tirbanibulin gegenüber Vehikel hinsichtlich der Gesamtrate jeglicher UE mit Differenzierung nach Schweregrad. Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien wider.

a)



b)



c)

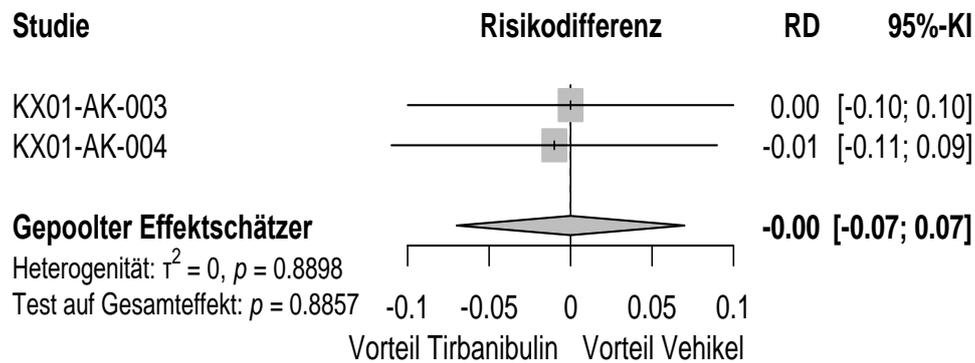
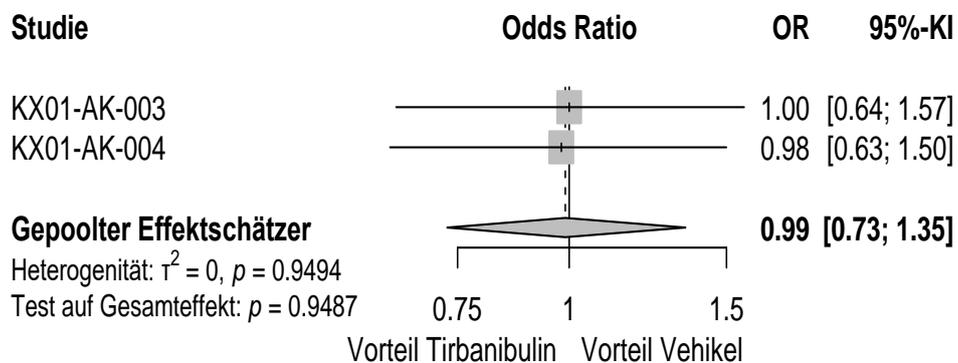


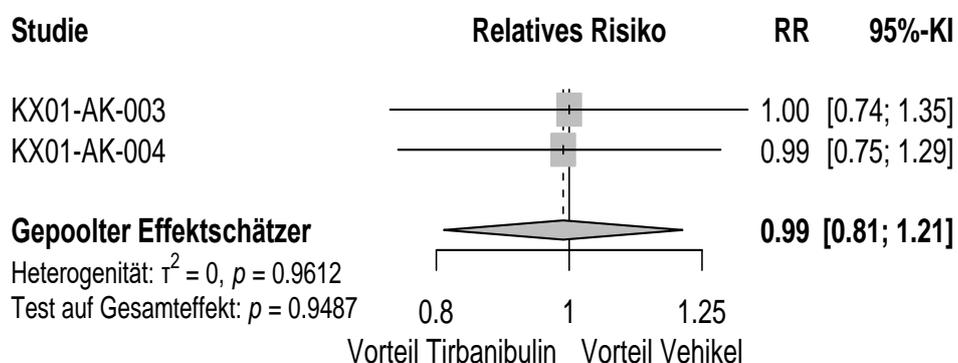
Abbildung 4-5: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtrate jeglicher UE zu Tag 57 aus RCT; Tirbanibulin vs. Vehikel

a) Odds Ratio (OR), b) Relatives Risiko (RR); c) Risikodifferenz (RD). Odds Ratios, Relative Risiken und die zugehörigen Konfidenzintervalle wurden basierend auf einem CMH-Test stratifiziert nach Behandlungslokalisation berechnet. Risikodifferenzen wurden ohne Adjustierung berechnet. Der p-Wert des Tests auf Gesamteffekt basiert auf einem CMH-Test stratifiziert nach Behandlungslokalisation und Studie.

a)



b)



c)

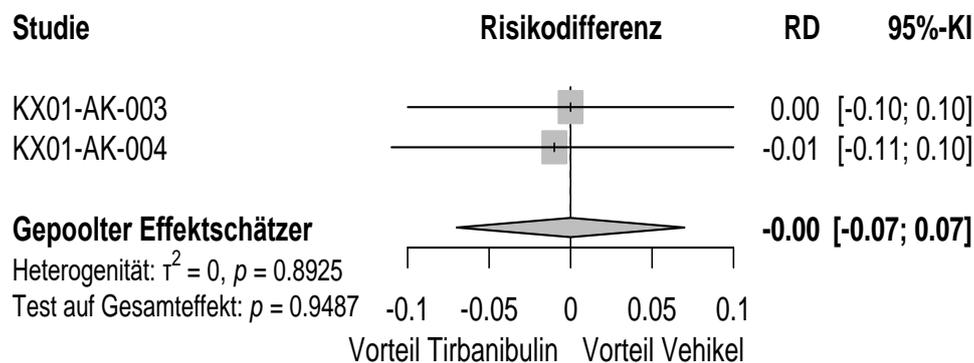
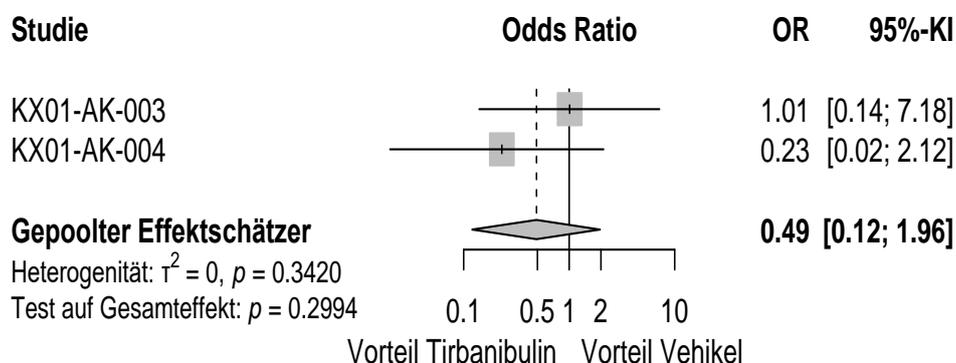


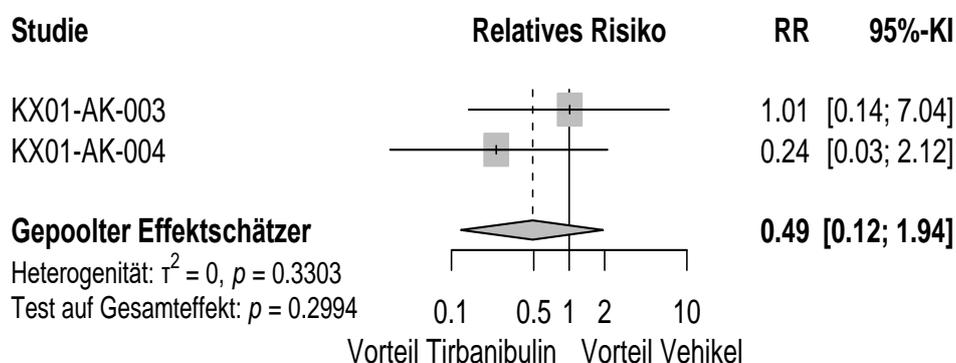
Abbildung 4-6: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtrate jeglicher UE vom Schweregrad leicht/moderat zu Tag 57 aus RCT; Tirbanibulin vs. Vehikel

a) Odds Ratio (OR), b) Relatives Risiko (RR); c) Risikodifferenz (RD). Odds Ratios, Relative Risiken und die zugehörigen Konfidenzintervalle wurden basierend auf einem CMH-Test stratifiziert nach Behandlungslokalisation berechnet. Risikodifferenzen wurden ohne Adjustierung berechnet. Der p-Wert des Tests auf Gesamteffekt basiert auf einem CMH-Test stratifiziert nach Behandlungslokalisation und Studie.

a)



b)



c)

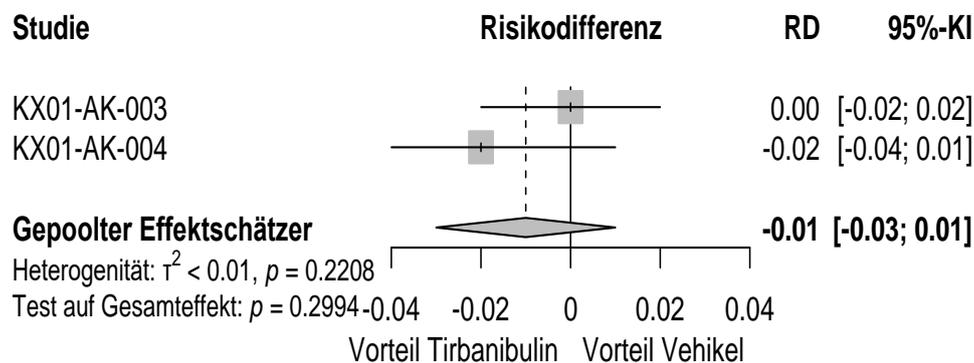


Abbildung 4-7: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtrate jeglicher UE vom Schweregrad „schwer“ zu Tag 57 aus RCT; Tirbanibulin vs. Vehikel

a) Odds Ratio (OR), b) Relatives Risiko (RR); c) Risikodifferenz (RD). Odds Ratios, Relative Risiken und die zugehörigen Konfidenzintervalle wurden basierend auf einem CMH-Test stratifiziert nach Behandlungslokalisation berechnet. Risikodifferenzen wurden ohne Adjustierung berechnet. Der p-Wert des Tests auf Gesamteffekt basiert auf einem CMH-Test stratifiziert nach Behandlungslokalisation und Studie.

Die Ergebnisse der Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Folglich gilt dies auch für die Ergebnisse der Meta-Analyse.

#### 4.3.1.3.1.3.2 Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-27: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtrate SUE aus RCT (einschließlich Tag 57, KX01-AK-003 und KX01-AK-004)

Studie	Tirbanibulin		Vehikel		Tirbanibulin vs. Vehikel		
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>	OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RD <sup>c</sup> [95 %-KI]
KX01-AK-003	175	0 (0)	176	2 (1,14)	0,33 [0,03; 3,20]	0,33 [0,04; 3,17]	-0,01 [-0,03; 0,00]
					$p = 0,1571^d$		
KX01-AK-004	178	1 (0,56)	173	3 (1,73)	0,31 [0,03; 3,03]	0,31 [0,03; 2,99]	-0,01 [-0,03; 0,01]
					$p = 0,2881^d$		

a: Anteil der Patienten mit Ereignis zu Tag 57 in der Safety-Population.  
 b: Odds Ratios, Relative Risiken und die zugehörigen Konfidenzintervalle wurden basierend auf einem CMH-Test stratifiziert nach Behandlungslokalisation berechnet. Für Behandlungsgruppen ohne Ereignisse wird eine Nullzellenkorrektur für die Berechnungen verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 addiert.  
 c: Risikodifferenzen wurden ohne Adjustierung berechnet.

Studie	Tirbanibulin		Vehikel		Tirbanibulin vs. Vehikel		
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>	OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RD <sup>c</sup> [95 %-KI]
d: Die p-Werte basieren auf einem CMH-Test stratifiziert nach Behandlungslokalisierung CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; N: Patienten in der Safety-Population; n: Patienten mit Ereignis zu Tag 57; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis							

Die Ergebnisse aus den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 zu Tag 57 zum Endpunkt Gesamtrate SUE sind in Tabelle 4-27 dargestellt.

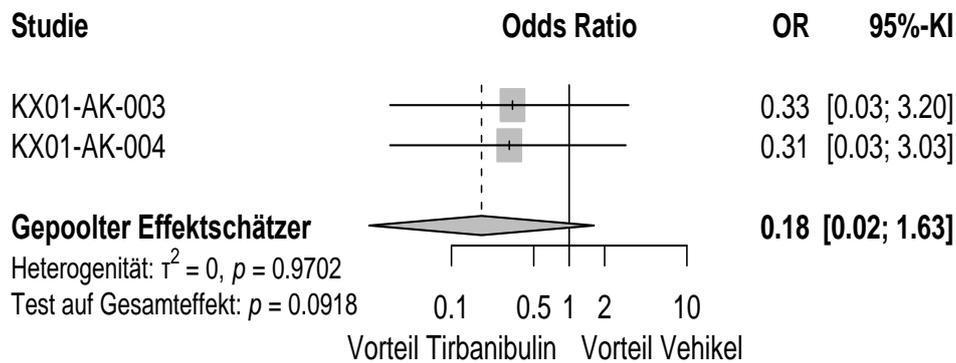
Nach fünftägiger Behandlung mit Tirbanibulin treten in den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 zu Tag 57 bei 0 % bzw. 0,56 % der Patienten ein SUE auf. Im Vehikel-Arm treten vergleichbar geringe Gesamtraten an SUE von 1,14 % bzw. 1,73 % auf. Zu Tag 57 besteht im Vergleich von Tirbanibulin und Vehikel in beiden Studien kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied für den Endpunkt Gesamtrate SUE.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

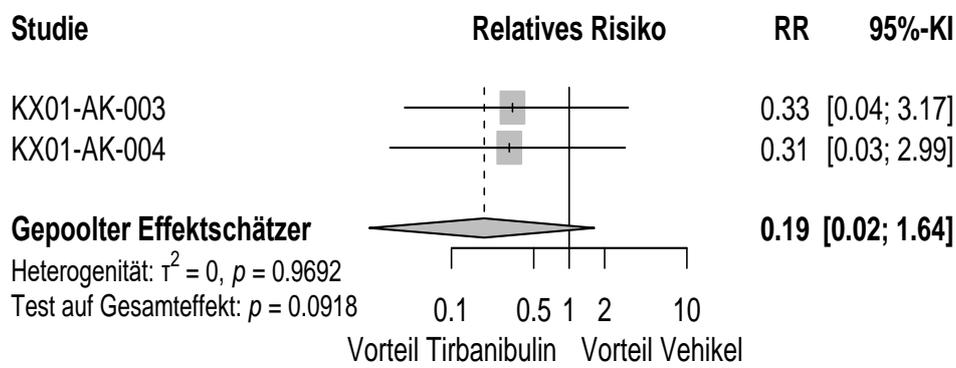
Die vorliegenden Daten aus den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 sind medizinisch und methodisch für eine Meta-Analyse geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

In Abbildung 4-8 sind die Meta-Analysen, beruhend auf einem Modell mit festen Effekten, zum Endpunkt Gesamtrate SUE aus den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 zu Tag 57 dargestellt. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine bedeutsame Heterogenität ( $p \geq 0,05$ ), sodass eine meta-analytische Zusammenfassung sinnvoll ist. In der Meta-Analyse ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Tirbanibulin gegenüber Vehikel hinsichtlich der Gesamtrate SUE. Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien wider.

a)



b)



c)

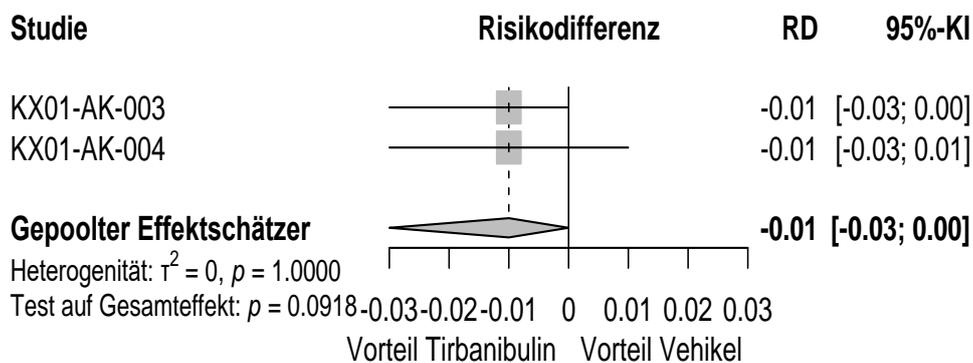


Abbildung 4-8: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtrate SUE aus zu Tag 57 RCT; Tirbanibulin vs. Vehikel

a) Odds Ratio (OR), b) Relatives Risiko (RR); c) Risikodifferenz (RD). Odds Ratios, Relative Risiken und die zugehörigen Konfidenzintervalle wurden basierend auf einem CMH-Test stratifiziert nach Behandlungslokalisation berechnet. Risikodifferenzen wurden ohne Adjustierung berechnet. Der p-Wert des Tests auf Gesamteffekt basiert auf einem CMH-Test stratifiziert nach Behandlungslokalisation und Studie.

Die Ergebnisse der Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Folglich gilt dies auch für die Ergebnisse der Meta-Analyse.

#### 4.3.1.3.1.3.3 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung oder der Studie führen

Tabelle 4-28: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtrate UE, die zum Abbruch der Behandlung oder der Studie führen aus RCT (einschließlich Tag 57, KX01-AK-003 und KX01-AK-004)

Studie	Tirbanibulin		Vehikel		Tirbanibulin vs. Vehikel		
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
Behandlungsabbrüche							
KX01-AK-003	175	1 (< 1)	176	0 (0)	-	-	-
KX01-AK-004	178	0 (0)	173	0 (0)	-	-	-
Studienabbrüche							
KX01-AK-003	175	0 (0)	176	0 (0)	-	-	-
KX01-AK-004	178	0 (0)	173	0 (0)	-	-	-

a: Anteil der Patienten mit Ereignis zu Tag 57 in der Safety-Population.  
 CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; N: Patienten in der Safety-Population; n: Patienten mit Ereignis zu Tag 57; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis

Die Ergebnisse aus den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 zu Tag 57 zum Endpunkt Gesamtrate UE, die zum Abbruch der Behandlung führen, sind in Tabelle 4-28 dargestellt. In Studie KX01-AK-003 wurde ein Behandlungsabbruch aufgrund von UE im Tirbanibulin-Arm beobachtet; dieses Ereignis wurde nicht in einen Zusammenhang mit der Studienmedikation gebracht (traumatische Wunde im Behandlungsareal). In Studie KX01-AK-004 wurden keine UE, die zum Abbruch der Behandlung führen, beobachtet. Sowohl in Studie KX01-AK-003 als auch in Studie KX01-AK-004 wurden keine UE beobachtet, die zum Studienabbruch führen. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen wird auf eine statistische Auswertung verzichtet.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Die Ergebnisse der Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Es wird keine Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtrate UE, die zum Abbruch der Behandlung führen, durchgeführt, da in den vorliegenden Studien nur ein Ereignis aufgetreten ist, das weiterhin nicht in einen Zusammenhang mit der Studienmedikation gebracht wurde.

#### 4.3.1.3.1.3.4 Jegliche UE, UE nach Schweregrad, SUE und UE, die zum Abbruch führen nach MedDRA SOC und PT zu Tag 57

Im Einklang mit der Dossievorlage werden UE, die bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm auftreten, nach MedDRA SOC und PT berichtet. Weiterhin werden UE vom Schweregrad „schwer“ und SUE, die bei mindestens 9 Patienten in einem Studienarm auftreten, nach MedDRA SOC und PT berichtet. UE, die zum Abbruch führen werden deskriptiv nach MedDRA SOC und PT beschrieben.

In den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 traten nur für jegliche UE und UE, die zum Behandlungsabbruch führen, Ereignisse entsprechender Häufigkeit auf, die eine Darstellung erforderlich machen. Da sich in den Gesamtraten keine signifikanten Behandlungsunterschiede aufzeigen, wird auf eine statistische Auswertung auf SOC- und PT-Ebene verzichtet. Die deskriptive Darstellung nach SOC und PT ermöglicht dennoch einen detaillierten Vergleich der Sicherheit von Tirbanibulin und Vehikel.

Tabelle 4-29: Ergebnisse zum Endpunkt jegliche UE nach MedDRA SOC und PT aus RCT (einschließlich Tag 57, KX01-AK-003 und KX01-AK-004)

Studie SOC PT	Tirbanibulin		Vehikel	
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
KX01-AK-003	175	20 (11)	176	15 (9)
KX01-AK-004	178	35 (20)	173	19 (11)
PT: Pruritus an der Applikationsstelle				
KX01-AK-003	175	13 (7)	176	8 (5)
KX01-AK-004	178	19 (11)	173	13 (8)
PT: Schmerzen an der Applikationsstelle				
KX01-AK-003	175	11 (6)	176	6 (3)
KX01-AK-004	178	24 (13)	173	5 (3)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
KX01-AK-003	175	19 (11)	176	22 (13)
KX01-AK-004	178	22 (12)	173	28 (16)

Studie SOC PT	Tirbanibulin		Vehikel	
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>
PT: Infektion der oberen Atemwege				
KX01-AK-003	175	6 (3)	176	7 (4)
KX01-AK-004	178	7 (4)	173	10 (6)
a: Anteil der Patienten mit Ereignis zu Tag 57 in der Safety-Population. N: Patienten in der Safety-Population; n: Patienten mit Ereignis zu Tag 57; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; PT: Preferred Term; UE: Unerwünschtes Ereignis				

Die Ergebnisse aus den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 zu Tag 57 zum Endpunkt jegliche UE nach MedDRA SOC und PT sind in Tabelle 4-29 dargestellt. Nach fünftägiger Behandlung mit Tirbanibulin treten UE der PT „Pruritus an der Applikationsstelle“ und „Schmerzen an der Applikationsstelle“ etwas häufiger auf als im Vehikel-Arm. Demgegenüber treten UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sowie des PT „Infektion der oberen Atemwege“ etwas häufiger im Vehikel-Arm auf.

Die Ergebnisse aus den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 zu Tag 57 zum Endpunkt UE, die zum Behandlungsabbruch führen nach MedDRA SOC und PT sind in Tabelle 4-30 dargestellt.

Tabelle 4-30: Ergebnisse zum Endpunkt Sicherheit – UE, die zum Behandlungsabbruch führen nach MedDRA SOC und PT aus RCT (einschließlich Tag 57, KX01-AK-003 und KX01-AK-004)

SOC PT	Tirbanibulin		Vehikel	
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen PT: Wunde				
KX01-AK-003	175	1 (<1)	176	0 (0)
a: Anteil der Patienten mit Ereignis zu Tag 57 in der Safety-Population. N: Patienten in der Safety-Population; n: Patienten mit Ereignis zu Tag 57; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Zu Tag 57 ist nur ein UE, das zum Abbruch der Behandlung führte in Studie KX01-AK-003 aufgetreten. Dieses wurde allerdings nicht in einen Zusammenhang mit der Studienmedikation gebracht (traumatische Wunde im Behandlungsareal). In Studie KX01-AK-004 wurden keine UE, die zum Abbruch der Behandlung führen, beobachtet. Sowohl in Studie KX01-AK-003 als auch in Studie KX01-AK-004 wurden keine UE beobachtet, die zum Studienabbruch führen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Ergebnisse der Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Es wird keine Meta-Analyse für den Endpunkt jegliche UE, UE nach Schweregrad, SUE und UE, die zum Abbruch führen nach MedDRA SOC und PT, durchgeführt, da die deskriptive Darstellung nach SOC und PT auf Einzelstudienoberfläche bereits einen detaillierten Vergleich der Sicherheit von Tirbanibulin und Vehikel ermöglicht.

#### 4.3.1.3.1.3.5 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Dargestellt werden nur diejenigen UESI, bei denen mindestens ein Ereignis in einer Behandlungsgruppe auftrat. Aufgrund der geringen Rate an UESI erfolgt ausschließlich eine deskriptive Darstellung.

Tabelle 4-31: Ergebnisse zum Endpunkt UESI aus RCT (einschließlich Tag 57, KX01-AK-003 und KX01-AK-004)

UESI (PT)	Tirbanibulin		Vehikel	
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>
Hauttumore: Basalzellkarzinom (Gesamtrate; alle Lokalisationen, auch außerhalb des Behandlungsareals)				
KX01-AK-003	175	1 (< 1) <sup>c</sup>	176	2 (1) <sup>c</sup>
KX01-AK-004	178	1 (< 1) <sup>c</sup>	173	1 (< 1) <sup>c</sup>
Hauttumore: Basalzellkarzinom vom Schweregrad „nicht schwer“ <sup>ab</sup> (alle Lokalisationen, auch außerhalb des Behandlungsareals)				
KX01-AK-003	175	1 (< 1) <sup>c</sup>	176	2 (1) <sup>c</sup>
KX01-AK-004	178	1 (< 1) <sup>c</sup>	173	1 (< 1) <sup>c</sup>
Hauttumore: Plattenepithelkarzinome (Gesamtrate; alle Lokalisationen, auch außerhalb des Behandlungsareals)				
KX01-AK-003	175	4 (2) <sup>c, d</sup>	176	1 (< 1) <sup>c</sup>
KX01-AK-004	178	2 (1) <sup>c</sup>	173	1 (< 1) <sup>c</sup>
Hauttumore: Plattenepithelkarzinome vom Schweregrad „nicht schwer“ <sup>ab</sup> (alle Lokalisationen, auch außerhalb des Behandlungsareals)				
KX01-AK-003	175	4 (2) <sup>c</sup>	176	1 (< 1) <sup>c</sup>
KX01-AK-004	178	2 (1) <sup>c</sup>	173	1 (< 1) <sup>c</sup>

UESI (PT)	Tirbanibulin		Vehikel	
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>
Hauttumore: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (Gesamtrate; alle Lokalisationen, auch außerhalb des Behandlungsareals)				
KX01-AK-003	175	1 (< 1) <sup>c</sup>	176	1 (< 1) <sup>c</sup>
KX01-AK-004	178	0 (0)	173	1 (< 1) <sup>c</sup>
Hauttumore: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region vom Schweregrad „nicht schwer“ <sup>cb</sup> (alle Lokalisationen, auch außerhalb des Behandlungsareals)				
KX01-AK-003	175	1 (< 1) <sup>c</sup>	176	1 (< 1) <sup>c</sup>
KX01-AK-004	178	0 (0)	173	1 (< 1) <sup>c</sup>
Hauttumore: malignes Melanom in situ (Gesamtrate; alle Lokalisationen, auch außerhalb des Behandlungsareals)				
KX01-AK-003	175	1 (< 1) <sup>c</sup>	176	0 (0)
KX01-AK-004	178	1 (< 1) <sup>c</sup>	173	0 (0)
Hauttumore: malignes Melanom in situ vom Schweregrad „nicht schwer“ <sup>cb</sup> (alle Lokalisationen, auch außerhalb des Behandlungsareals)				
KX01-AK-003	175	1 (< 1) <sup>c</sup>	176	0 (0)
KX01-AK-004	178	1 (< 1) <sup>c</sup>	173	0 (0)
Überdosis				
KX01-AK-003	175	0 (0)	176	0 (0)
KX01-AK-004	178	0 (0)	173	1 (< 1)
a: Anteil der Patienten mit Ereignis zu Tag 57 in der Safety-Population (Quelle: [11, 12]). b: Differenzierung nach Schweregrad nach Einschätzung des Prüfarztes c: Ereignis außerhalb des Behandlungsareals d: Ereignis innerhalb des Behandlungsareals N: Patienten in der Safety-Population; n: Patienten mit Ereignis zu Tag 57; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse				

Die Ergebnisse aus den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 zu Tag 57 zum Endpunkt UESI sind in Tabelle 4-31 dargestellt. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen wird auf eine statistische Auswertung verzichtet. Nur ein Hauttumor (< 1 %) ist im Behandlungsareal aufgetreten (Plattenepithelkarzinom im Tirbanibulin-Arm in Studie KX01-AK-003). Dieser Hauttumor wurde nicht in einen Zusammenhang mit der Studienmedikation gebracht. Die berichtete Überdosierung im Vehikel-Arm geht mit keinem UE einher. LSR, die im Anschluss der Überdosierung und der weiteren Behandlung von Tag 5 bis 29 berichtet wurden, waren leicht ausgeprägt und an Tag 57 wieder abgeklungen.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Die Ergebnisse der Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Es wird keine Meta-Analyse für den Endpunkt UESI durchgeführt, da die deskriptive Darstellung nach PT auf Einzelstudienebene bereits einen detaillierten Vergleich der Sicherheit von Tirbanibulin und Vehikel ermöglicht.

#### 4.3.1.3.1.3.6 Ergebnisse der 12-monatigen Follow-Up-Phase

In der 12-monatigen Follow-Up-Phase wurden nur diejenigen Patienten beobachtet, die an Tag 57 eine vollständige Abheilung klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen erreicht haben. Diese Einschränkung der Studienpopulation führt zu einem hohen Verzerrungspotenzial der Endpunkte in der Follow-Up-Phase. Die Ergebnisse werden daher nur ergänzend und deskriptiv dargestellt. Die deskriptive Darstellung ermöglicht dennoch eine Beurteilung der langfristigen Sicherheit von Tirbanibulin.

Tabelle 4-32: Ergebnisse zum Endpunkt UE in der 12-monatigen Follow-Up-Phase aus RCT (KX01-AK-003 und KX01-AK-004)

Studie	Tirbanibulin		Vehikel	
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>
Jegliche UE				
KX01-AK-003	77	4 (5)	8	0 (0)
KX01-AK-004	97	2 (2)	22	0 (0)
SUE				
KX01-AK-003	77	1 (1)	8	0 (0)
KX01-AK-004	97	0 (0)	22	0 (0)
UESI: Hauttumore - Basalzellkarzinom (auch außerhalb des Behandlungsareals)				
KX01-AK-003	77	0 (0)	8	0 (0)
KX01-AK-004	97	1 (1)	22	0 (0)
a: Anteil der Patienten mit Ereignis in der 12-monatigen Follow-Up-Phase für Patienten mit vollständiger Abheilung klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen an Tag 57 (Quelle: [11, 12]). N: Patienten in der 12-monatigen Follow-Up-Phase; n: Patienten mit Ereignis in der 12-monatigen Follow-Up-Phase; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von besonderem Interesse				

Die Ergebnisse aus den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 zum Endpunkt UE in der 12-monatigen Follow-Up-Phase sind in Tabelle 4-32 dargestellt. In den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 wurden nur sehr wenige UE in der 12-monatigen Follow-Up-Phase berichtet. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen bzw. der hohen Verzerrung wird auf eine statistische Auswertung verzichtet.

In den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 sind in der 12-monatigen Follow-Up-Phase keine Todesfälle und UE, die zum Abbruch führten aufgetreten. In beiden Studien sind in der Follow-Up-Phase im Tirbanibulin-Arm mit 5 % bzw. 2 % mehr UE aufgetreten als im Vehikel-Arm (0 %). Es wurde nur bei einem Patienten ein SUE im Tirbanibulin-Arm der Studie KX01-AK-003 beobachtet. Dieses wurde nicht in einen Zusammenhang mit der Studienmedikation gebracht. Weiterhin sind in Studie KX01-AK-003 keine UESI aufgetreten. In Studie KX01-AK-004 ist ein Basalzellkarzinom vom Schweregrad „leicht“ aufgetreten. Das Basalzellkarzinom lag außerhalb der Behandlungsstelle und wurde – wie auch die anderen UE – in keinen Zusammenhang mit der Studienmedikation gebracht.

Tabelle 4-33: Ergebnisse zum Endpunkt Wiederauftrettsrate aktinischer Keratosen in der 12-monatigen Follow-Up-Phase aus RCT (KX01-AK-003 und KX01-AK-004)

Studie	Tirbanibulin		Vehikel	
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>
Wiederauftrettsrate aktinischer Keratosen (12 Monate) <sup>b</sup>				
KX01-AK-003	77	55 (71)	8	5 (63)
KX01-AK-004	97	69 (71)	22	18 (82)

a: Anteil der Patienten mit Ereignis in der 12-monatigen Follow-Up-Phase für Patienten mit vollständiger Abheilung klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen an Tag 57.  
b: Patienten mit jeglichem Auftreten neuer und alter Läsionen im Behandlungsareal.  
N: Patienten in der 12-monatigen Follow-Up-Phase; n: Patienten mit Ereignis in der 12-monatigen Follow-Up-Phase;  
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Aufgrund der chronischen Natur der aktinischen Keratose sind 12 Monate nach der Behandlungs- und Beobachtungsphase neue aktinische Keratosen entstanden und alte Läsionen wieder aufgetreten (siehe Tabelle 4-33). Die Wiederauftrettsraten aktinischer Keratosen in den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 liegen bei 71 % in den Tirbanibulin-Armen und 63 % bzw. 82 % in den Vehikel-Armen. Aufgrund der eingeschränkten Patientenpopulation in der 12-monatigen Follow-Up-Phase sind diese Ergebnisse nicht vergleichbar.

Wiederauftrettsraten spiegeln aufgrund der chronischen Natur der aktinischen Keratose den natürlichen Erkrankungsverlauf wider und werden daher nur ergänzend berichtet (siehe Abschnitt 4.2.5.2). In den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 wurden für die Wiederauftrettsraten sowohl neue, wie auch alte aktinische Keratosen einbezogen. Nach der vollständigen Abheilung klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen an Tag 57 treten in den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 der 12-monatigen Follow-Up-Phase bei 86 % der mit Tirbanibulin behandelten Patienten ein bis zwei aktinische Keratosen auf (im Vergleich zu

durchschnittlich sechs aktinischen Keratosen am Studienbeginn). Von diesen ein bis zwei neuen oder alten, wiederaufgetretenen aktinischen Keratosen werden von 48 % der Patienten mindestens eine als neu berichtet.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Die Ergebnisse der Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Es wird keine Meta-Analyse für den Endpunkt Ergebnisse der 12-monatigen Follow-Up-Phase durchgeführt, da aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials die deskriptive Darstellung nach PT auf Einzelstudienebene bereits einen geeigneten Vergleich der Sicherheit von Tirbanibulin und Vehikel ermöglicht.

#### 4.3.1.3.1.3.7 Lokale Hautreaktionen

Das Auftreten von LSR an der Anwendungsstelle wurde für jede LSR Unterkategorie bei Baseline, Tag 5, 8, 15, 29 und 57 erhoben. Für die bessere Übersicht und umfassende Darstellung werden die gepoolten Ergebnisse der Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 in Form jeglicher LSR am Ende des Beobachtungszeitraums zu Tag 57, sowie des Composite Score (Summe der sechs Einzelkomponenten Erytheme, Schwellungen/Ödeme, Ulzerationen, Verkrustungen, Bläschen/Pusteln und Schuppungen nach Schweregrad [abwesend, leicht, moderat oder schwer; 0–3]) und der Einzelkomponenten im Zeitverlauf dargestellt. Aufgrund der geringen Rate an LSR erfolgt ausschließlich eine deskriptive Darstellung.

#### Jegliche LSR am Ende des Beobachtungszeitraums

Tabelle 4-34: Ergebnisse zum Endpunkt lokale Hautreaktionen – jegliche LSR an Tag 57 aus RCT (KX01-AK-003 und KX01-AK-004 gepoolt)

Studie	Tirbanibulin		Vehikel	
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>
Jegliche LSR				
KX01-AK-003 und KX01-AK-004	353	18 (5,1 %)	349	29 (8,3 %)
Jegliche LSR vom Schweregrad leicht/moderat				

Studie	Tirbanibulin		Vehikel	
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>
KX01-AK-003 und KX01-AK-004	353	18 (5,1 %)	349	29 (8,3 %)

a: Anteil der Patienten mit Ereignis größer als bei Baseline an Tag 57 in der Safety-Population.  
 LSR: Lokale Hautreaktion; N: Patienten in der Safety-Population; n: Patienten mit Ereignis an Tag 57; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Die Ergebnisse aus den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 zum Endpunkt jegliche lokale Hautreaktionen an Tag 57 sind in Tabelle 4-34 dargestellt.

Nach fünftägiger Behandlung mit Tirbanibulin sind in den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 an Tag 57 bei 5,1 % der Patienten LSR vorhanden. Im Vehikel-Arm bestehen vergleichbar geringe Gesamtraten an LSR von 8,3 %. Die beobachteten LSR an Tag 57 waren ausschließlich vom Schweregrad „leicht“ bzw. „moderat“ (LSR-Schweregradskala; vgl. Tabelle 4-24).

### LSR Composite Score im Zeitverlauf

Der LSR Composite Score beschreibt die Summe der Schweregrade (0–3) der sechs einzelnen LSR-Komponenten. Im Zeitverlauf treten in den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 nur wenige LSR auf. Diese weisen einen geringen Schweregrad (leicht bis moderat) und einen transienten Verlauf auf (siehe Abbildung 4-9). So werden im Tirbanibulin-Arm LSR an Tag 8 am häufigsten beobachtet und sind bereits an Tag 29 wieder auf dem Niveau bei Baseline. Neben der guten Verträglichkeit von Tirbanibulin, führt auch das Vehikel selbst zu keinem nennenswerten Anstieg des LSR Composite Scores.

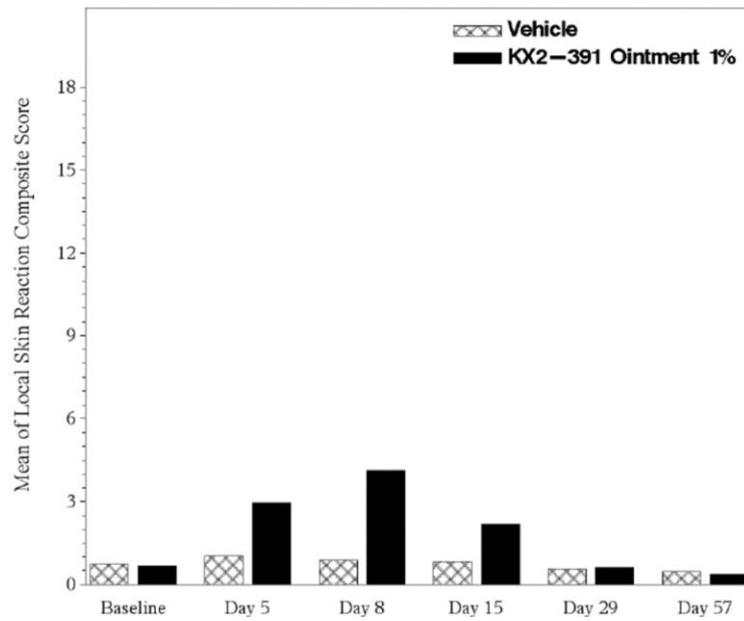


Abbildung 4-9 LSR Composite Score aus RCT (KX01-AK-003 und KX01-AK-004 gepoolt)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**LSR Einzelkomponenten**

Tabelle 4-35: LSR Einzelkomponenten differenziert nach Schweregrad im Zeitverlauf aus RCT (KX01-AK-003 und KX01-AK-004 gepoolt)

	<b>Tirbanibulin n (%)<sup>a</sup></b>	<b>Vehikel n (%)<sup>a</sup></b>	<b>Tirbanibulin n (%)<sup>a</sup></b>	<b>Vehikel n (%)<sup>a</sup></b>	<b>Tirbanibulin n (%)<sup>a</sup></b>	<b>Vehikel n (%)<sup>a</sup></b>
<b>LSR Komponente Tag</b>	<b>Keine LSR</b>		<b>Leicht/moderat</b>		<b>Schwer</b>	
<b>Erytheme</b>						
Baseline <sup>b</sup>	263 (75)	257 (74)	90 (25)	92 (26)	0 (0)	0 (0)
Tag 5 <sup>c</sup>	32 (9)	194 (56)	301 (87)	151 (44)	10 (3)	0 (0)
Tag 8 <sup>d</sup>	22 (6)	224 (65)	315 (90)	122 (35)	14 (4)	0 (0)
Tag 15 <sup>e</sup>	69 (20)	243 (70)	283 (80)	105 (30)	0 (0)	0 (0)
Tag 29 <sup>f</sup>	239 (68)	271 (79)	113 (32)	74 (21)	0 (0)	0 (0)
Tag 57 <sup>g</sup>	292 (83)	273 (79)	61 (17)	56 (16)	0 (0)	0 (0)
Maximalausprägung nach Baseline <sup>h, i</sup>	9 (3)	160 (46)	322 (91)	189 (54)	22 (6)	0 (0)
<b>Schuppungen</b>						
Baseline <sup>b</sup>	253 (72)	241 (69)	100 (28)	108 (31)	0 (0)	0 (0)
Tag 5 <sup>c</sup>	115 (33)	214 (62)	229 (66)	131 (38)	2 (1)	0 (0)
Tag 8 <sup>d</sup>	49 (14)	226 (65)	274 (78)	120 (35)	27 (8)	0 (0)
Tag 15 <sup>e</sup>	124 (35)	229 (66)	223 (63)	118 (34)	5 (1)	1 (< 1)
Tag 29 <sup>f</sup>	280 (80)	253 (73)	72 (20)	92 (27)	0 (0)	0 (0)
Tag 57 <sup>g</sup>	299 (85)	273 (79)	54 (15)	74 (21)	0 (0)	0 (0)
Maximalausprägung nach Baseline <sup>h, i</sup>	24 (7)	154 (44)	298 (84)	194 (56)	31 (9)	1 (0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	<b>Tirbanibulin n (%)<sup>a</sup></b>	<b>Vehikel n (%)<sup>a</sup></b>	<b>Tirbanibulin n (%)<sup>a</sup></b>	<b>Vehikel n (%)<sup>a</sup></b>	<b>Tirbanibulin n (%)<sup>a</sup></b>	<b>Vehikel n (%)<sup>a</sup></b>
<b>LSR Komponente Tag</b>	<b>Keine LSR</b>		<b>Leicht/moderat</b>		<b>Schwer</b>	
<b>Verkrustungen</b>						
Baseline <sup>b</sup>	326 (92)	316 (91)	27 (8)	33 (9)	0 (0)	0 (0)
Tag 5 <sup>c</sup>	263 (76)	316 (92)	83 (24)	29 (8)	0 (0)	0 (0)
Tag 8 <sup>d</sup>	202 (58)	316 (91)	141 (40)	30 (9)	7 (2)	0 (0)
Tag 15 <sup>e</sup>	285 (81)	321 (92)	67 (19)	27 (8)	0 (0)	0 (0)
Tag 29 <sup>f</sup>	343 (97)	327 (95)	9 (3)	18 (5)	0 (0)	0 (0)
Tag 57 <sup>g</sup>	345 (98)	324 (93)	8 (2)	23 (7)	0 (0)	0 (0)
Maximalausprägung nach Baseline <sup>h, i</sup>	176 (50)	288 (83)	170 (48)	61 (17)	7 (2)	0 (0)
<b>Schwellungen/Ödeme</b>						
Baseline <sup>b</sup>	352 (100)	347 (99)	1 (< 1)	2 (1)	0 (0)	0 (0)
Tag 5 <sup>c</sup>	251 (73)	337 (98)	94 (27)	8 (2)	1 (< 1)	0 (0)
Tag 8 <sup>d</sup>	246 (70)	341 (99)	103 (29)	5 (1)	1 (< 1)	0 (0)
Tag 15 <sup>e</sup>	315 (89)	341 (98)	37 (11)	7 (2)	0 (0)	0 (0)
Tag 29 <sup>f</sup>	347 (99)	345 (100)	5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tag 57 <sup>g</sup>	351 (99)	346 (100)	2 (1)	1 (< 1)	0 (0)	0 (0)
Maximalausprägung nach Baseline <sup>h, i</sup>	217 (61)	332 (95)	134 (38)	17 (5)	2 (1)	0 (0)
<b>Bläschen/Pusteln</b>						
Baseline <sup>b</sup>	352 (100)	349 (100)	1 (< 1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tag 5 <sup>c</sup>	332 (96)	345 (100)	14 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tag 8 <sup>d</sup>	334 (95)	345 (100)	16 (5)	1 (< 1)	1 (< 1)	0 (0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	<b>Tirbanibulin n (%)<sup>a</sup></b>	<b>Vehikel n (%)<sup>a</sup></b>	<b>Tirbanibulin n (%)<sup>a</sup></b>	<b>Vehikel n (%)<sup>a</sup></b>	<b>Tirbanibulin n (%)<sup>a</sup></b>	<b>Vehikel n (%)<sup>a</sup></b>
<b>LSR Komponente Tag</b>	<b>Keine LSR</b>		<b>Leicht/moderat</b>		<b>Schwer</b>	
Tag 15 <sup>e</sup>	349 (99)	346 (99)	3 (1)	2 (1)	0 (0)	0 (0)
Tag 29 <sup>f</sup>	349 (99)	344 (100)	2 (1)	1 (< 1)	1 (< 1)	0 (0)
Tag 57 <sup>g</sup>	353 (100)	347 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Maximalausprägung nach Baseline <sup>h, i</sup>	324 (92)	346 (99)	27 (8)	3 (1)	2 (1)	0 (0)
<b>Ulzerationen</b>						
Baseline <sup>b</sup>	349 (99)	347 (99)	4 (1)	2 (1)	0 (0)	0 (0)
Tag 5 <sup>c</sup>	333 (96)	342 (99)	13 (4)	3 (1)	0 (0)	0 (0)
Tag 8 <sup>d</sup>	327 (93)	340 (98)	24 (7)	6 (2)	0 (0)	0 (0)
Tag 15 <sup>e</sup>	338 (96)	345 (99)	14 (4)	3 (1)	0 (0)	0 (0)
Tag 29 <sup>f</sup>	352 (100)	343 (99)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)
Tag 57 <sup>g</sup>	353 (100)	346 (100)	0 (0)	1 (< 1)	0 (0)	0 (0)
Maximalausprägung nach Baseline <sup>h, i</sup>	311 (88)	339 (97)	42 (12)	10 (3)	0 (0)	0 (0)

a: Anteil der Patienten mit Ereignis in der Safety-Population mit LSR-Beurteilung (Quelle: [11, 12]).  
 b: Patienten in der Safety-Population mit LSR-Beurteilung bei Baseline: 353 (Tirbanibulin), 349 (Vehikel).  
 c: Patienten in der Safety-Population mit LSR-Beurteilung zu Tag 5: 346 (Tirbanibulin), 345 (Vehikel).  
 d: Patienten in der Safety-Population mit LSR-Beurteilung zu Tag 8: 351 (Tirbanibulin), 346 (Vehikel).  
 e: Patienten in der Safety-Population mit LSR-Beurteilung zu Tag 15: 352 (Tirbanibulin), 348 (Vehikel).  
 f: Patienten in der Safety-Population mit LSR-Beurteilung zu Tag 29: 352 (Tirbanibulin), 345 (Vehikel).  
 g: Patienten in der Safety-Population mit LSR-Beurteilung zu Tag 57: 353 (Tirbanibulin), 347 (Vehikel).  
 h: Patienten in der Safety-Population mit mind. einer LSR-Beurteilung Post-Baseline: 353 (Tirbanibulin), 349 (Vehikel).  
 i: Anteil der Patienten mit mind. einem Ereignis (ein Ereignis war definiert als die jeweils schwerste Ausprägung des jeweiligen LSR)  
 LSR: Lokale Hautreaktionen; n: Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Die Ergebnisse aus den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 zu LSR-Einzelkomponenten differenziert nach Schweregrad im Zeitverlauf sind in Tabelle 4-35 dargestellt.

Wie bereits aus dem LSR Composite Score ersichtlich, werden LSR ausschließlich mit einem transienten Verlauf beobachtet. So wird im Tirbanibulin-Arm das maximale Auftreten von LSR-Einzelkomponenten an Tag 8 beobachtet, die bereits an Tag 29 wieder auf Baseline-Niveau zurückkehren. Hierbei erscheinen am häufigsten Erytheme und Schuppungen, während belastendere LSR, wie Ulzerationen, kaum auftreten.

Auch die Differenzierung nach LSR-Schweregrad bestätigt die gute Verträglichkeit von Tirbanibulin. So treten LSR vom Schweregrad „schwer“ im nennenswerten Umfang (> 5 %) nur an Tag 8 in Form von Schuppungen auf (8 %). Dagegen werden belastendere LSR vom Schweregrad „schwer“ nur selten (Verkrustungen  $\leq 2\%$ ; Schwellungen/Ödeme und Bläschen/Pusteln  $\leq 1\%$ ) bis gar nicht (Ulzerationen) beobachtet. Auch die Behandlung mit Vehikel führte zu keinem nennenswerten Anstieg an LSR vom Schweregrad schwer. Hier werden nur bei einem Patienten schwere Schuppungen beobachtet. Zusammengefasst zeigt Tirbanibulin keine belastenden oder die Patienten stark beeinträchtigenden und/oder persistierenden LSR und sind demnach wie das Vehikel lokal sehr gut verträglich.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Die Ergebnisse der Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Es wird keine Meta-Analyse für den Endpunkt lokale Hautreaktionen durchgeführt, da die deskriptive Darstellung bereits einen detaillierten Vergleich der Sicherheit von Tirbanibulin und Vehikel ermöglicht.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in 4.3.1.3.1.<sup>16</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-36 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich; weiblich)	Fitzpatrick Hauttyp (I/II; III/IV/V/VI)	Anzahl aktinischer Keratosen bei Baseline (4, 5, 6; 7, 8)	Behandlungs- lokalisierung (Gesicht; Kopfhaut)
Mortalität	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Vollständige Abheilung klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen	●	●	●	●	●
Partielle Abheilung klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen	●	●	●	●	●
Mittlere Veränderung in der Anzahl klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen	○	○	○	○	○
Gesamtrate jeglicher UE (mit Differenzierung nach Schweregrad)	○	○	○	○	○
Gesamtrate SUE	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Gesamtrate UE, die zum Abbruch der Behandlung oder der Studie führen	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
UE nach SOC und PT	n.d. <sup>b</sup>	n.d. <sup>b</sup>	n.d. <sup>b</sup>	n.d. <sup>b</sup>	n.d. <sup>b</sup>
UESI	n.d. <sup>b</sup>	n.d. <sup>b</sup>	n.d. <sup>b</sup>	n.d. <sup>b</sup>	n.d. <sup>b</sup>
UE in der 12-monatigen Follow-Up-Phase	n.d. <sup>b</sup>	n.d. <sup>b</sup>	n.d. <sup>b</sup>	n.d. <sup>b</sup>	n.d. <sup>b</sup>
LSR	n.d. <sup>b</sup>	n.d. <sup>b</sup>	n.d. <sup>b</sup>	n.d. <sup>b</sup>	n.d. <sup>b</sup>
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.<sup>a</sup>: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt (weniger als 10 Patienten mit Ereignis). n.d.<sup>b</sup>: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt (rein deskriptive Darstellung der Gesamtpopulation).</p> <p>LSR: Lokale Hautreaktionen; SOC: System Organ Class; PT: Preferred Term; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.</p>					

Die Subgruppenanalysen werden entsprechend der Methodik in Abschnitt 4.2.5.5 anhand der Meta-Analyse der Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 dargestellt. Für die Untersuchung einzelner Subgruppen als mögliche Effektmodifikatoren werden mit den geplanten und post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen (siehe Tabelle 4-36) Interaktionstests durchgeführt.

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-37 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.*

Tabelle 4-37: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt (Relatives Risiko / Hedges' G, Meta-Analyse der Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004)

Endpunkt	Alter ( $< 65$ Jahre; $\geq 65$ Jahre)	Geschlecht (männlich; weiblich)	Fitzpatrick Hauttyp (I/II; III/IV/V/VI)	Anzahl aktinischer Keratosen bei Baseline (4, 5, 6; 7, 8)	Behandlungs- lokalisation (Gesicht; Kopfhaut)
Vollständige Abheilung klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen	0,3467	0,8817	0,8422	0,7351	0,7010
Partielle Abheilung klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen	0,9788	0,8727	0,3462	<b>0,0256</b>	0,4266
Mittlere Veränderung in der Anzahl klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen	0,2462	<b>0,0052</b>	0,0904	0,1084	0,1785
Gesamtrate jeglicher UE	0,3142	0,2083	0,1342	0,0730	0,7104
Gesamtrate jeglicher UE vom Schweregrad leicht/moderat	0,2964	0,1263	0,1808	0,0819	0,6647
Gesamtrate jeglicher UE vom Schweregrad schwer	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt (weniger als 10 Patienten mit Ereignis).					

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

*Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere*

unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Ergebnisse der Interaktionstests für die durchgeführten Subgruppenanalysen sind in Tabelle 4-37 aufgelistet. Lediglich zwei p-Werte unterschreiten das Signifikanzniveau von 0,05 (partielle Abheilung klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen für das Merkmal „Anzahl aktinischer Keratosen bei Baseline“ und mittlere Veränderung in der Anzahl klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen für das Merkmal „Geschlecht“). Somit liegt keine endpunktübergreifende Effektmodifikation durch die untersuchten Faktoren vor.

Im Folgenden werden die beiden Subgruppenanalysen mit statistisch signifikanten Interaktionstests detailliert dargestellt. Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest befinden sich in Anhang 4-G.

#### 4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalyse: partielle Abheilung klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen

Tabelle 4-38: Subgruppenanalyse für den Endpunkt partielle Abheilung um  $\geq 75$  % der klinisch sichtbaren aktinischen Keratosen aus RCT für das Merkmal Anzahl aktinischer Keratosen bei Baseline (Tag 57, KX01-AK-003 und KX01-AK-004 gepoolt)

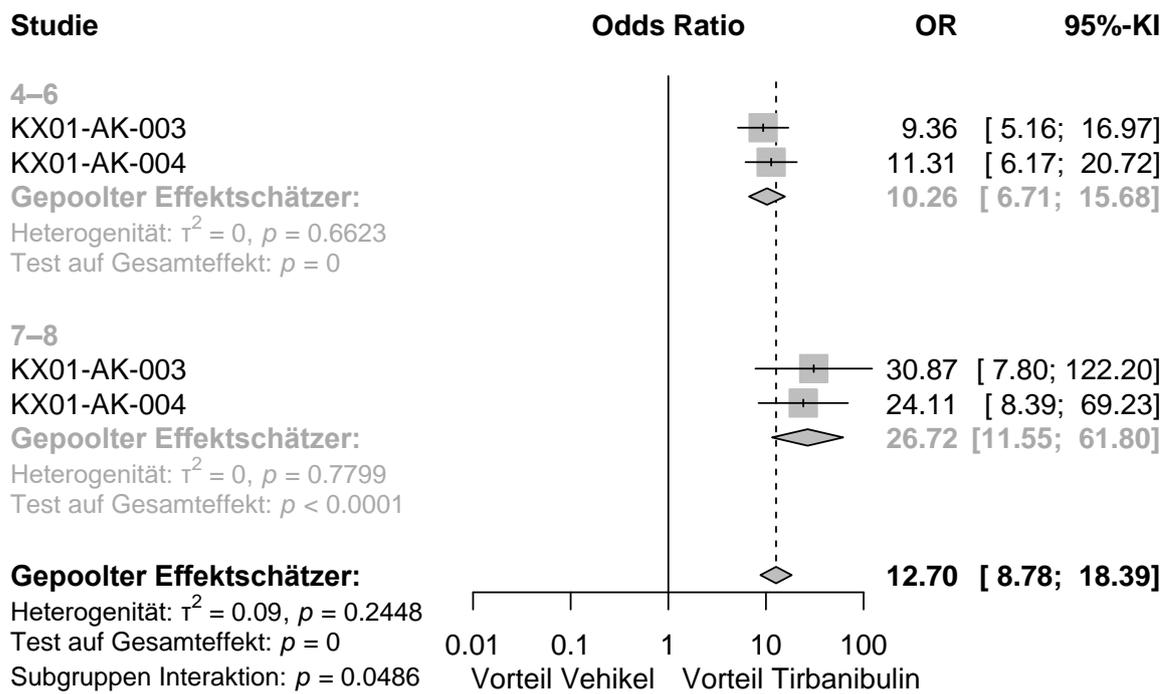
Subgruppe	Tirbanibulin		Vehikel		Tirbanibulin vs. Vehikel		
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>	OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RD <sup>c</sup> [95 %-KI]
4–6 aktinische Keratosen bei Baseline	243	179 (73,66)	241	53 (21,99)	10,26 [6,71; 15,68]	3,36 [2,62; 4,31]	0,52 [0,44; 0,59]
	p < 0,0001 <sup>d</sup>						
7–8 aktinische Keratosen bei Baseline	110	76 (69,09)	108	10 (9,26)	26,72 [11,55; 61,80]	7,26 [4,01; 13,12]	0,60 [0,50; 0,70]
	p < 0,0001 <sup>d</sup>						
a: Anteil der Patienten mit Ereignis an Tag 57 in der ITT-Population. Fehlende Daten wurden als Non-Responder gewertet.							

Subgruppe	Tirbanibulin		Vehikel		Tirbanibulin vs. Vehikel		
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>	OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RD <sup>c</sup> [95 %-KI]
<p>b: Odds Ratios, Relative Risiken und die zugehörigen Konfidenzintervalle wurden basierend auf einem CMH-Test stratifiziert nach Behandlungslokalisation und Studie berechnet.</p> <p>c: Risikodifferenzen wurden ohne Adjustierung berechnet.</p> <p>d: Die p-Werte basieren auf einem CMH-Test stratifiziert nach Behandlungslokalisation und Studie</p> <p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; N: Patienten in der ITT-Population; n: Patienten mit Ereignis an Tag 57; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>							

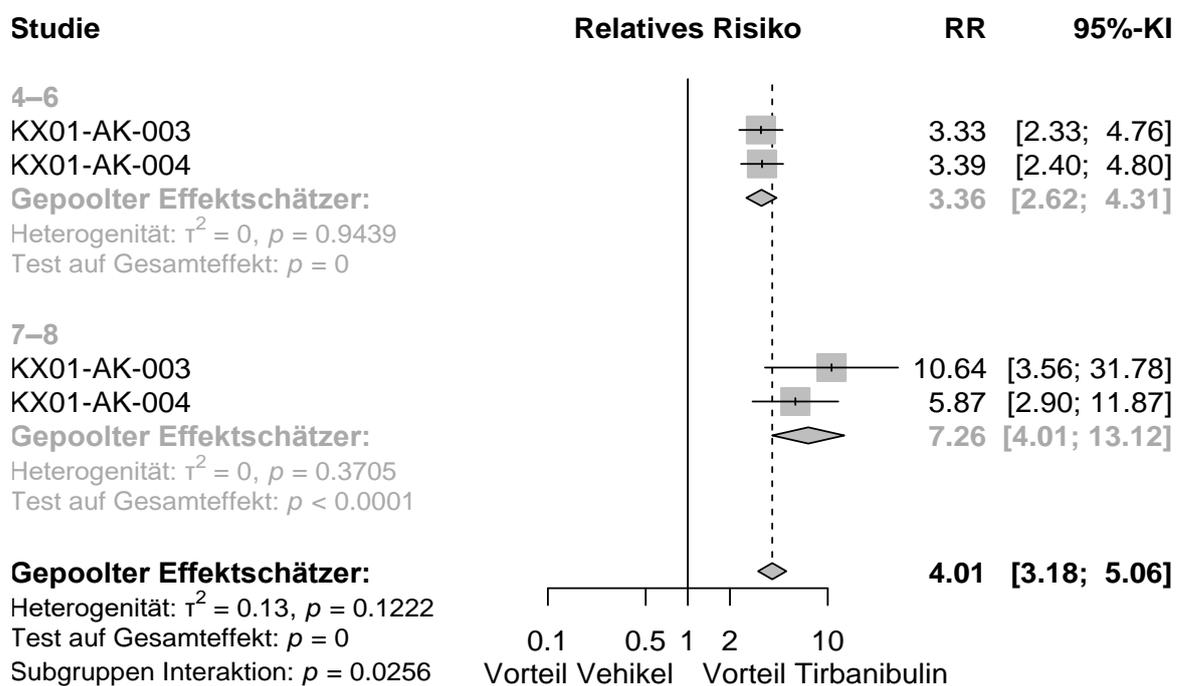
Die Ergebnisse zur Subgruppenanalyse „partielle Abheilung um  $\geq 75$  % der klinisch sichtbaren aktinischen Keratosen“ für das Merkmal „Anzahl aktinischer Keratosen bei Baseline“ aus der Meta-Analyse der Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 sind in Tabelle 4-38 und Abbildung 4-10 dargestellt.

In der Meta-Analyse stellt der Interaktionstest eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Anzahl aktinischer Keratosen bei Baseline fest. Die Subgruppen weisen konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation gleichgerichtete Effektschätzer und das gleiche Signifikanzniveau zugunsten von Tirbanibulin auf. Daher werden ausschließlich die Ergebnisse der Gesamtpopulationen für die Beschreibung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tirbanibulin herangezogen.

a)



b)



c)

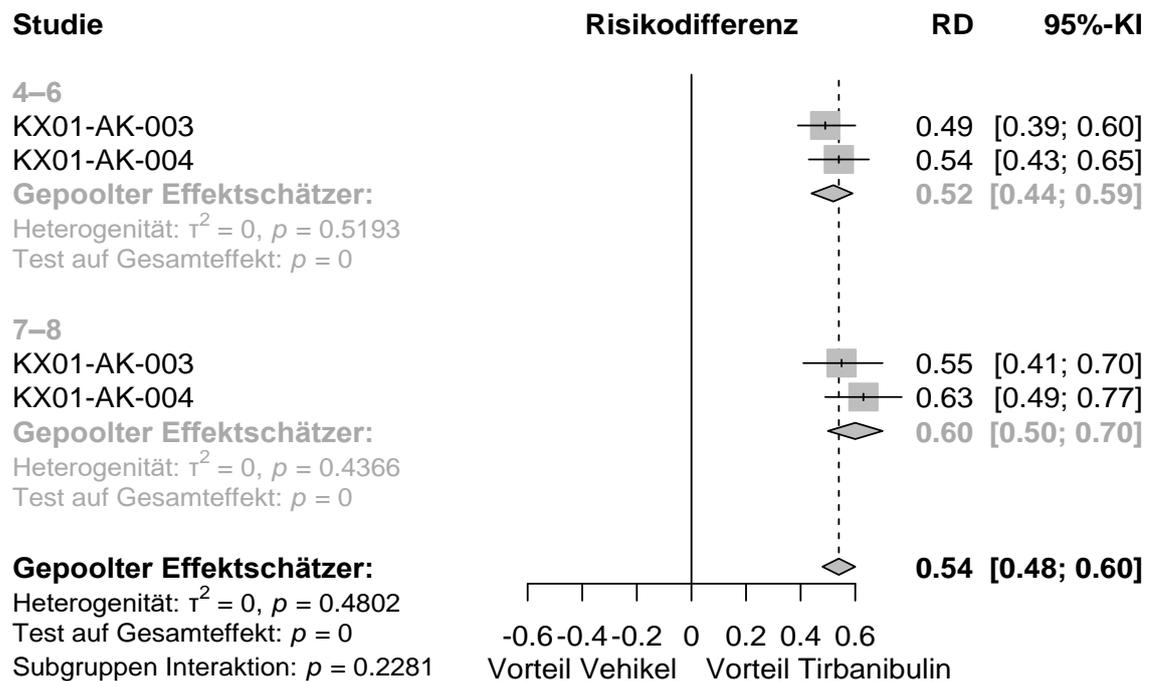


Abbildung 4-10: Subgruppenanalyse: partielle Abheilung mit dem Merkmal Anzahl der Läsionen bei Baseline (KX01-AK-003 und KX01-AK-004). Effektschätzer: a) Odds Ratio, b) Relatives Risiko und c) Risikodifferenz.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalyse: mittlere Veränderung in der Anzahl klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen

Tabelle 4-39: Subgruppenanalyse für den Endpunkt mittlere Veränderung in der Anzahl klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen aus RCT für das Merkmal Geschlecht (Tag 57, KX01-AK-003 und KX01-AK-004 gepoolt)

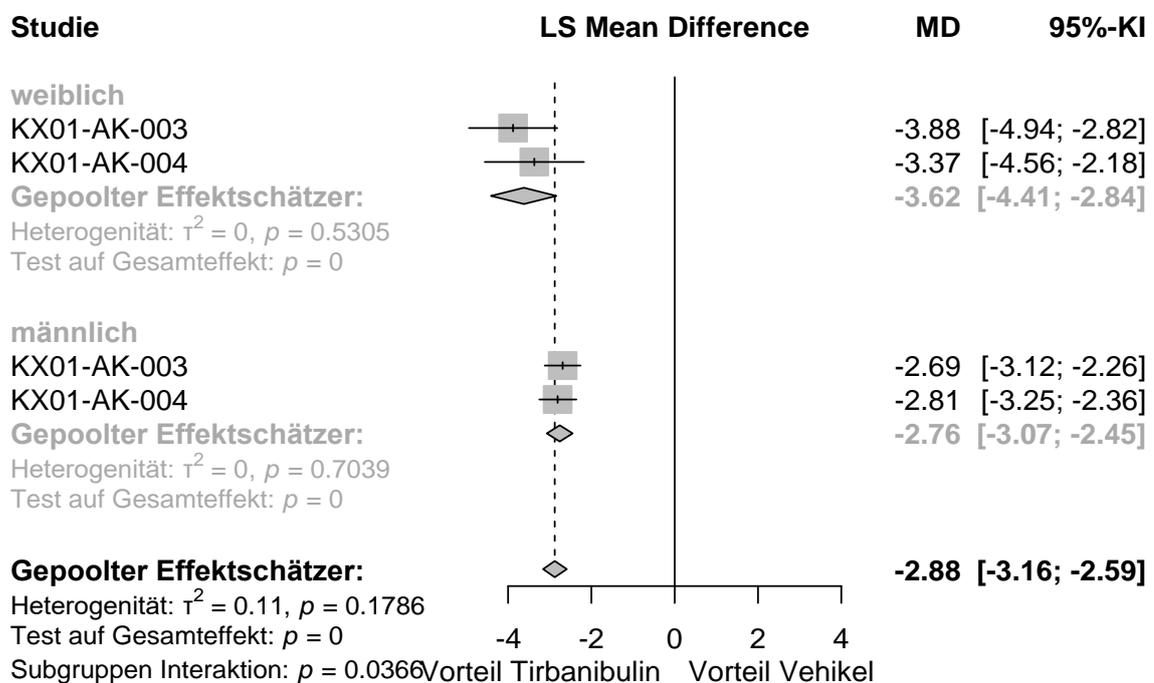
Subgruppe	Tirbanibulin					Vehikel					Tirbanibulin vs. Vehikel	
	N	n	Anzahl zu Studienbeginn MW (SD)	Anzahl zu Tag 57 MW (SD)	Absolute Änderung LSM (SE)	N	n	Anzahl zu Studienbeginn MW (SD)	Anzahl zu Tag 57 MW (SD)	Absolute Änderung LSM (SE)	LSMD <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Weiblich	45	45	5,29 (1,29)	0,54 (0,99)	-4,78 (0,29)	48	48	5,38 (1,28)	4,18 (2,41)	-1,15 (0,30)	-3,62 [-4,41; -2,84] < 0,0001	-2,14 [-2,66; -1,63]
Männlich	305	305	6,00 (1,25)	1,41 (1,91)	-4,48 (0,11)	304	302	5,92 (1,26)	4,13 (2,37)	-1,72 (0,11)	-2,76 [-3,07; -2,45] < 0,0001	-1,34 [-1,52; -1,17]

a: Berechnung mittels ANCOVA mit den fixen Effektfaktoren Studie, Behandlung und Behandlungslokalisierung sowie Geschlecht und Anzahl der Läsionen bei Baseline als Kovariate. ANCOVA: *analysis of covariance*; LSM: *least squares mean*; LSMD: *least squares mean difference*; MW: Mittelwert; N: Patienten in der ITT-Population; n: Patienten mit Wert an Tag 57; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung (*standard deviation*); SE: Standardfehler (*standard error*)

Die Ergebnisse zur Subgruppenanalyse „mittlere Veränderung in der Anzahl klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen“ für das Merkmal „Geschlecht“ aus der Meta-Analyse der Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 sind in Tabelle 4-39 und Abbildung 4-11 dargestellt.

In der Meta-Analyse stellt der Interaktionstest eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht fest. Die Subgruppen weisen konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation gleichgerichtete Effektschätzer, das gleiche Signifikanzniveau und einen sehr starken, klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Tirbanibulin auf. Daher werden ausschließlich die Ergebnisse der Gesamtpopulationen für die Beschreibung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tirbanibulin herangezogen.

a)



b)

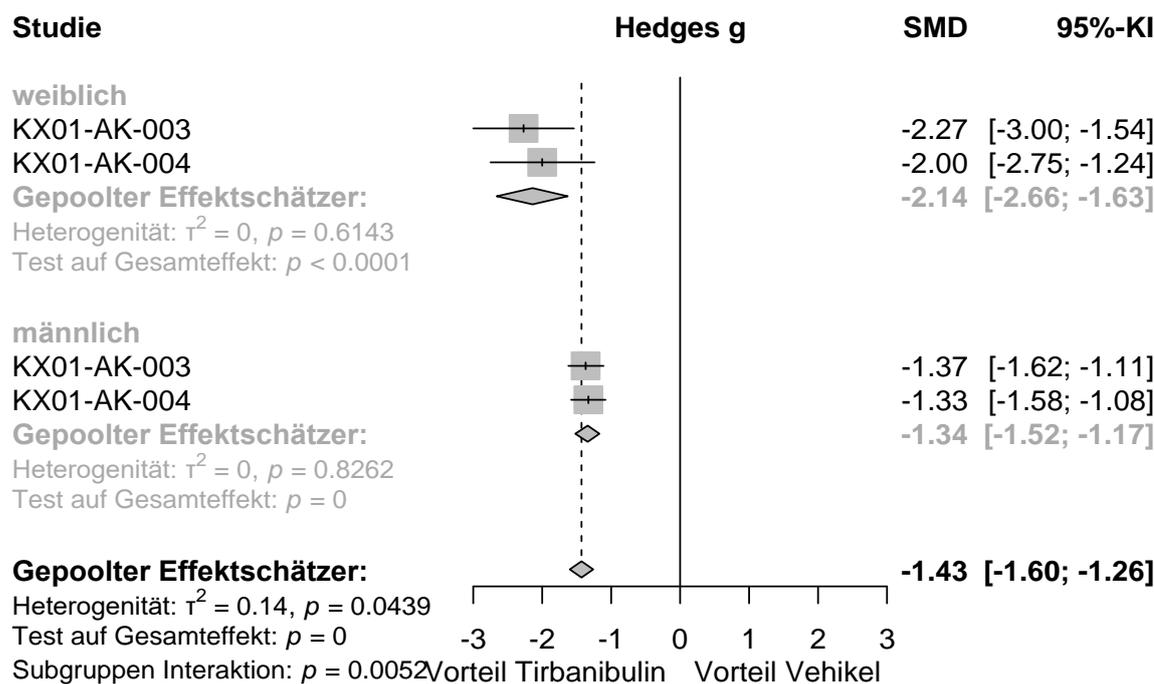


Abbildung 4-11: Subgruppenanalyse: mittlere Veränderung in der Anzahl klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen für das Merkmal Geschlecht (KX01-AK-003 und KX01-AK-004). Effektschätzer: a) *Least squares mean difference*, b) Hedges' g.

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Zugehörige Quelle		
	Studienbericht	Registereinträge	Publikationen und sonstige Quellen
KX01-AK-003	[11]	Clinicaltrials.gov [43] ICTRP [44]	[45]
KX01-AK-004	[12]	Clinicaltrials.gov [46] ICTRP [47]	[45]

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-41: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-42: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-44: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-45: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-46: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-47: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-48: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-49: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-50: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

##### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Tirbanibulin für die Feldtherapie erwachsener Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen im Gesicht oder auf der Kopfhaut wird im vorliegenden Nutzendossier basierend auf den Pivotal-RCT KX01-AK-003 und KX01-AK-004 untersucht. Bei den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 handelt es sich um multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studien im Parallelgruppendesign. Beide Studien entsprechen der Evidenzstufe Ib und damit der höchsten Evidenzstufe für klinische Studien gemäß Verfahrensordnung des G-BA.

Die auf Studien- und Endpunktebene als niedrig bewerteten Verzerrungspotenziale belegen die hohe Studienqualität und Validität der Studien und der erhobenen Endpunkte. In den Studien wurden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und Sicherheit erhoben.

Zusammenfassend kann für die vorliegenden Nachweise zum medizinischen Nutzen von Tirbanibulin aus den Pivotal-RCT KX01-AK-003 und KX01-AK-004 von einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit ausgegangen werden und somit eine hohe Aussagekraft abgeleitet werden.

Die Durchführung eines indirekten Vergleichs ist im vorliegenden Dossier nicht möglich. So ist für einen indirekten Vergleich die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit der Vehikel von Tirbanibulin und der Arzneimittel der zVT nicht gegeben. Für die Einschätzung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tirbanibulin und den Arzneimitteln der zVT werden daher in Abschnitt 4.4.2 die Ergebnisse der einzelnen Arzneimittel und Vehikel gegenübergestellt.

##### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Die Pivotal-RCT KX01-AK-003 und KX01-AK-004 werden zur Darstellung des medizinischen Nutzens von Tirbanibulin herangezogen. Aufgrund des hohen Anteils an kaukasischen Patienten und der Dosierung gemäß der entsprechenden Fachinformationen, sind die Ergebnisse der Studien grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Durchführung der Studien in den USA bietet weiterhin einen zum deutschen Versorgungskontext vergleichbar hohem Versorgungsstandard.

Die Studien entsprechen aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht den formalen Anforderungen des G-BA an die Evidenz zum Nachweis eines Zusatznutzens. Somit kann aus den Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit das Ausmaß des Zusatznutzens von Tirbanibulin nicht quantifiziert werden. Dennoch zeigen die vorliegenden Daten zu Tirbanibulin Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen.

Tabelle 4-51 fasst die Ergebnisse aus den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 zur Wirksamkeit und Sicherheit von Tirbanibulin im Vergleich zur Behandlung mit Vehikel sowie der Meta-Analyse zusammen. Folgend wird der medizinische Nutzen von Tirbanibulin und der daraus abgeleitete Zusatznutzen beschrieben.

Tabelle 4-51: 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
<b>Mortalität</b>		
UE mit Todesfolge	deskriptive Darstellung; es trat ein Todesfall im Vehikel-Arm auf <sup>a</sup>	
<b>Morbidität</b>		
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
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]
<b>Sicherheit</b>		
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 <sup>a</sup>	
<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 sechsmal 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 UE zeigen sich keinerlei statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Behandlung mit Tirbanibulin und Vehikel. Das Sicherheitsprofil auf Niveau des Vehikels 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 (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.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

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 z. B. grippeähnliche Symptome hervorrufen. Tirbanibulin wird an fünf aufeinanderfolgenden Tagen einmal täglich als Salbe angewendet. Anwendungsschemata und Behandlungszeiten der Wirkstoffe der zVT sind 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 4-52 zeigt den Vergleich von Tirbanibulin mit den Arzneimitteln der zVT.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-52: Anwendung und Wirksamkeit von Tirbanibulin und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie

	Tirbanibulin		Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie								
	Tirbanibulin <sup>a</sup>	Vehikel <sup>a</sup>	4 % 5-FU <sup>b</sup>	Vehikel <sup>b</sup>	5 % 5-FU <sup>b</sup>	3 % Diclofenac-Hyaluronsäure Gel <sup>c</sup>	Vehikel <sup>c</sup>	3,75 % Imiquimod <sup>d</sup>	Vehikel <sup>d</sup>	5 % Imiquimod <sup>d,e</sup>	Vehikel <sup>d,e</sup>
<b>Anwendung</b>	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	
<b>Vollständige Abheilung klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen [%]</b>	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
<b>Partielle Abheilung klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen [%]</b>	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<sup>®</sup> [1].

c: Entnommen aus dem PAR und der Publikation der Pivotal-RCT CT-1101-03 von Solaraze (90 Tage Behandlung) [2, 3].

d: Entnommen aus dem EPAR von Zyclara<sup>®</sup> [4].

e: Entnommen aus dem EPAR von Aldara<sup>®</sup> [5].

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

Alle Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 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 akzeptierten Empfehlungen) und Persistenz (Beibehalten einer Therapie beziehungsweise Regelmäßigkeit der Anwendung) der Behandlung zu rechnen. Im Anwendungsgebiet der aktinischen Keratose wird eine beeinträchtigte Adhärenz bzw. Persistenz bereits bei einer vierwöchigen Behandlung beobachtet [6-10]. Dagegen wurde in den Pivotal-RCT KX01-AK-003 und KX01-AK-004 unter Selbstanwendung eine nahezu vollständige Adhärenz (> 99 %) bzgl. der Behandlung mit Tirbanibulin festgestellt [11, 12]. 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 LSR für Tirbanibulin und Arzneimittel der zVT 5-FU und Imiquimod findet sich in Tabelle 4-53. 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 [13, 14].

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-53: LSR vom Schweregrad „schwer“ für Tirbanibulin und Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Symptom <sup>a</sup>	Tirbanibulin		Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie						
	Tirbanibulin <sup>b</sup> n (%) N = 353	Vehikel <sup>b</sup> n (%) N = 349	4 % 5-FU <sup>c</sup> n (%) N = 369	Vehikel <sup>c</sup> n (%) N = 116	5 % 5-FU <sup>c</sup> n (%) N = 300	3,75 % Imiquimod <sup>d</sup> n (%) N = 160	Vehikel <sup>d</sup> n (%) N = 159	5 % Imiquimod <sup>d</sup> n (%) N = 251	Vehikel <sup>d</sup> n (%) N = 252
<b>Erytheme</b>	22 (6)	0	139 (38)	0	140 (47)	40 (25,2)	0	62 (24,7)	2 (0,8)
<b>Schuppungen</b>	31 (9)	1 (< 1)	71 (19)	0	75 (25)	13 (8,2)	2 (1,3)	32 (12,7)	9 (3,6)
<b>Verkrustungen</b>	7 (2)	0	67 (18)	0	74 (25)	22 (13,8)	0	48 (19,1)	5 (2,0)
<b>Schwellungen</b>	2 (<1)	0	21 (6)	0	24 (8)	9 (5,7)	0	18 (7,2)	1 (0,4)
<b>Erosionen/ Ulzerationen</b>	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<sup>®</sup> [1]. Erhobene Symptome: Erythem, Abschuppung/Trockenheit, Schorfbildung, Ödem, Erosionen.

d: Entnommen aus dem EPAR von Zyclara<sup>®</sup> [4]. Erhobene Symptome: Erytheme, Schuppungen/Trockenheit, Verschorfung/Krustenbildung, Ödeme, Erosionen/Ulzerationen  
5-FU: 5-Fluorouracil.

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 [1]. 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 [15, 16].

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 wurden weiterhin nicht in einen Zusammenhang mit der Studienmedikation gebracht. Demgegenüber treten unter topischer Behandlung mit Imiquimod grippeähnliche systemische Symptome zusätzlich zu den starken LSR auf [17, 18]. 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.

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-54: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut, die eine Feldtherapie benötigen	nicht quantifizierbar

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

#### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

---

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>20</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH (2020): Tolak<sup>®</sup> 40 mg/g Creme; Fachinformation. Stand: August 2020 [Zugriff: 05.03.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Rivers JK, Wolf J (2007): Assessing clinically meaningful end points for the management of actinic keratosis with diclofenac 3% gel. *Acta dermato-venereologica*; 87(2):188-9.
3. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (2010): Public Assessment Report Repeat-Use Mutual Recognition procedure: Solaraze 3 % gel. [Zugriff: 07.04.2021]. URL: <https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/0a87bfae20f4c8b4c676a2b445b7f3de49936f65>.
4. European Medicines Agency (EMA) (2012): Assessment report Zyclara [Zugriff: 08.04.2021]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zyclara-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zyclara-epar-public-assessment-report_en.pdf).
5. European Medicines Agency (EMA) (2006): Scientific Discussion Aldara. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion-variation/aldara-h-c-179-ii-0026-epar-scientific-discussion-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion-variation/aldara-h-c-179-ii-0026-epar-scientific-discussion-variation_en.pdf).
6. Erntoft S, Norlin JM, Pollard C, Diepgen TL (2016): Patient-reported adherence and persistence to topical treatments for actinic keratosis: a longitudinal diary study. *British Journal of Dermatology*; 175(5):1094-6.
7. Longo I, Serra-Guillén C (2018): Quality of Life, Behaviour and Attitudes towards Actinic Keratosis in Spain: The PIQA Study. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*; 109(4):331-9.

8. Neri L, Peris K, Longo C, Calvieri S, Frascione P, Parodi A, Eibenschuz L, Bottoni U, Pellacani G, the Actinic Keratosis – Treatment Adherence Initiative (AK-TRAIN) study group (2019): Physician–patient communication and patient-reported outcomes in the actinic keratosis treatment adherence initiative (AK-TRAIN): a multicenter, prospective, real-life study of treatment satisfaction, quality of life and adherence to topical field-directed therapy for the treatment of actinic keratosis in Italy. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*; 33(1):93-107.
9. Norrlid H, Norlin JM, Holmstrup H, Malmberg I, Sartorius K, Thormann H, Jemec GBE, Ragnarson Tennvall G (2018): Patient-reported outcomes in topical field treatment of actinic keratosis in Swedish and Danish patients. *Journal of Dermatological Treatment*; 29(1):68-73.
10. Foley P, Stockfleth E, Peris K, Basset-Seguin N, Cerio R, Antonio Sanches J, Guillen C, Farrington E, Lebwohl M (2016): Adherence to topical therapies in actinic keratosis: A literature review. *Journal of Dermatological Treatment*; 27(6):538-45.
11. Athenex Inc. (2019): Clinical Study Report KX01-AK-003 - A Phase 3, Double-Blind, Vehicle-Controlled, Randomized, Parallel Group, Multicenter, Efficacy and Safety Study of KX2-391 Ointment 1% in Adult Subjects with Actinic Keratosis on the Face or Scalp.
12. Athenex Inc. (2019): Clinical Study Report KX01-AK-004 -A Phase 3, Double-Blind, Vehicle-Controlled, Randomized, Parallel Group, Multicenter, Efficacy and Safety Study of KX2-391 Ointment 1% in Adult Subjects with Actinic Keratosis on the Face or Scalp.
13. Almirall S.A. (1998): Solaraze® 3% Gel; Fachinformation. Stand: Oktober 2020 [Zugriff: 22.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. ratiopharm GmbH (2018): Diclofenac-ratiopharm® 30 mg/g Gel; Fachinformation. Stand: Mai 2020 [Zugriff: 22.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. Sonnenmoser M (2002): Hautkrankheiten: Wechselwirkung zwischen Haut und Psyche. *Dtsch Arztebl International*; 1(11):501-2.
16. 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)
17. MEDA AB (1998): Aldara® 5% Creme; Fachinformation. Stand: Juni 2018 [Zugriff: 28.10.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. MEDA AB (2012): Zyclara® 3,75% Creme; Fachinformation. Stand: Februar 2018 [Zugriff: 28.10.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. Almirall S.A. (2021): Klisyri® 10 mg/g Salbe; Fachinformation. Stand: Juli 2021 [Zugriff: 22.08.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-056.
21. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/picato-article-20-referral-risks-picato-actinic-keratosis-outweigh-benefits_en.pdf).
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2020-B-040 (ursprüngliches Verfahren 2019-B-056) KX2-391 zur Behandlung der aktinischen Keratose.

23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2008): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 25. Februar 2021 [Zugriff: 05.03.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2409/VerfO\\_2020-11-20\\_iK-2021-02-25.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2409/VerfO_2020-11-20_iK-2021-02-25.pdf).
24. Dirschka T, Gupta G, Micali G, Stockfleth E, Basset-Séguin N, Del Marmol V, Dummer R, Jemec GBE, Malvey J, Peris K, Puig S, Stratigos AJ, Zalaudek I, Pellacani G (2017): Real-world approach to actinic keratosis management: practical treatment algorithm for office-based dermatology. *The Journal of dermatological treatment*; 28(5):431-42.
25. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2020): S3-Leitlinie Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut, Langversion 1.1, AWMF Registernummer: 032/022OL. [Zugriff: 23.07.2021]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/aktinische-keratosen-und-plattenepithelkarzinom-der-haut/>.
26. Werner RN, Stockfleth E, Connolly SM, Correia O, Erdmann R, Foley P, et al. (2015): Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis – International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum – Short version. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*; 29(11):2069-79.
27. de Berker D, McGregor JM, Mohd Mustapa MF, Exton LS, Hughes BR (2017): British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis 2017. *British Journal of Dermatology*; 176(1):20-43.
28. Poulin Y, Lynde CW, Barber K, Vender R, Claveau J, Bourcier M, Ashkenas J (2015): Non-melanoma Skin Cancer in Canada Chapter 3: Management of Actinic Keratoses. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*; 19(3):227-38.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ingenolmebutat (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse). [Zugriff: 22.12.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5586/2019-02-21\\_AM-RL-XII\\_Ingenolmebutat\\_D-378\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5586/2019-02-21_AM-RL-XII_Ingenolmebutat_D-378_TrG.pdf).
30. Szeimies R-M, Atanasov P, Bissonnette R (2016): Use of Lesion Response Rate in Actinic Keratosis Trials. *Dermatology and Therapy*; 6(4):461-4.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Ingenolmebutat. [Zugriff: 22.12.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-384/2019-01-07\\_Wortprotokoll\\_Ingenolmebutat\\_D-378.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-384/2019-01-07_Wortprotokoll_Ingenolmebutat_D-378.pdf).
32. Wolf Jr JE, Rigel DS (2013): Understanding efficacy end-points in studies of field-directed therapy for actinic keratosis. *International Journal of Dermatology*; 52(9):1063-70.
33. Skov T, Stockfleth E, Szeimies R-M, Berman B (2018): Efficacy Endpoints in Clinical Trials in Actinic Keratosis. *Dermatology and Therapy*; 8(3):425-33.
34. Dodds A, Chia A, Shumack S (2014): Actinic Keratosis: Rationale and Management. *Dermatology and Therapy*; 4(1):11-31.
35. Flohil SC, van der Leest RJT, Dowlatshahi EA, Hofman A, de Vries E, Nijsten T (2013): Prevalence of Actinic Keratosis and Its Risk Factors in the General Population: The Rotterdam Study. *Journal of Investigative Dermatology*; 133(8):1971-8.

36. Peris K, Calzavara-Pinton PG, Neri L, Girolomoni G, Malara G, Parodi A, Piaserico S, Rossi R, Pellacani G (2016): Italian expert consensus for the management of actinic keratosis in immunocompetent patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*; 30(7):1077-84.
37. Ezzedine K, Painchault C, Brignone M (2020): Use of complete clearance for assessing treatment efficacy for 5-fluorouracil interventions in actinic keratoses: how baseline lesion count can impact this outcome. *J Mark Access Health Policy*; 8(1):1829884.
38. Athenex Inc. (2018): Clinical Study Protocol KX01-AK-003 - A Phase 3, Double-Blind, Vehicle-Controlled, Randomized, Parallel Group, Multicenter, Efficacy and Safety Study of KX2-391 Ointment 1% in Adult Subjects with Actinic Keratosis on the Face or Scalp.
39. Athenex Inc. (2018): Clinical Study Protocol KX01-AK-004 -A Phase 3, Double-Blind, Vehicle-Controlled, Randomized, Parallel Group, Multicenter, Efficacy and Safety Study of KX2-391 Ointment 1% in Adult Subjects with Actinic Keratosis on the Face or Scalp.
40. GD Gesellschaft für Dermopharmazie e.V. (2015): Stellungnahme der GD Gesellschaft für Dermopharmazie e. V. Warum wirkstoffidentische topische Dermatika nicht austauschbar sind. [Zugriff: 21.07.2021]. URL: [https://www.gd-online.de/german/veranstalt/images2015/GD\\_Stellungnahme\\_Substitution\\_Topische\\_Dermatika\\_11.08.2015.pdf](https://www.gd-online.de/german/veranstalt/images2015/GD_Stellungnahme_Substitution_Topische_Dermatika_11.08.2015.pdf).
41. Wohlrab J, Staubach P, Augustin M, Eisert L, Hünenbein A, Nast A, Reimann H, Strömer K, Mahler V (2018): S2k-Leitlinie zum Gebrauch von Präparationen zur lokalen Anwendung auf der Haut (Topika); AWMF-Registernummer 013-092. [Zugriff: 21.07.2021]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/013-092l\\_S2k\\_Praeparationen\\_lokale\\_Anwendung\\_2017-11-verlaengert.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-092l_S2k_Praeparationen_lokale_Anwendung_2017-11-verlaengert.pdf).
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2013): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII –Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ingenolmebutat [Zugriff: 08.03.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2395/2013-07-04\\_AM-RL-XII\\_Ingenolmebutat\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2395/2013-07-04_AM-RL-XII_Ingenolmebutat_TrG.pdf).
43. Almirall S.A. (2017): A Multi-Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of KX2-391 Ointment 1% on AK on Face or Scalp (AK003) - ClinicalTrials.gov (NCT03285477). Stand des Eintrags: 13.04.2021. [Zugriff: 08.07.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03285490>.
44. Athenex Inc. (2017): A Multi-Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of KX2-391 Ointment 1% on AK on Face or Scalp AK003 - ICTRP (NCT03285477). Stand des Eintrags: 18.01.2021. [Zugriff: 08.07.2021]. URL: <https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03285477>.
45. Blauvelt A, Kempers S, Lain E, Schlesinger T, Tying S, Forman S, Ablon G, Martin G, Wang H, Cutler DL, Fang J, Kwan M-FR (2021): Phase 3 Trials of Tirbanibulin Ointment for Actinic Keratosis. *New England Journal of Medicine*; 384(6):512-20.
46. Almirall S.A. (2017): A Multi-Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of KX2-391 Ointment 1% on Actinic Keratosis on Face or Scalp (AK004) - ClinicalTrials.gov (NCT03285490). Stand des Eintrags: 10.03.2021. [Zugriff: 08.07.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03285490>.
47. Athenex Inc. (2017): A Multi-Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of KX2-391 Ointment 1% on AK on Face or Scalp (AK004) - ICTRP (NCT03285490). Stand

- des Eintrags: 12.12.2020. [Zugriff: 08.07.2021]. URL: <https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03285490>.
48. Schaefer I, Augustin M, Spehr C, Reusch M, Kornek T (2014): Prevalence and risk factors of actinic keratoses in Germany – analysis of multisource data. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*; 28(3):309-13.
49. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association : JMLA*; 94(4):451-5.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>21</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	06. Juli 2021	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis 02. Juli 2021	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [49]	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp tirbanibulin/ OR tirbanibulin*.mp.	25
2	(ALM-14789 OR ALM14789).mp.	0
3	(KX-01 OR KX01).mp.	34
4	(KX2-391 OR KX-2391 OR KX2391).mp.	61
5	Klisyri*.mp.	4
6	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	99
7	random*.tw. OR placebo*.mp. OR double-blind*.tw.	1942033
8	6 AND 7	9

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	06. Juli 2021	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis 02. Juli 2021	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [49]	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp tirbanibulin/ OR tirbanibulin*.mp.	8
2	(ALM-14789 OR ALM14789).mp.	0
3	(KX-01 OR KX01).mp.	12
4	(KX2-391 OR KX-2391 OR KX2391).mp.	19
5	Klisyri*.mp.	4
6	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	34
7	randomized controlled trial.pt. OR randomized.mp. OR placebo.mp.	972261
8	6 AND 7	2

<b>Datenbankname</b>	The Cochrane Library	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library ( <a href="https://www.cochranelibrary.com/advanced-search">https://www.cochranelibrary.com/advanced-search</a> )	
<b>Datum der Suche</b>	06. Juli 2021	
<b>Zeitsegment</b>	Keine zeitliche Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Nur klinische Studien [Trials] in 7	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	tirbanibulin*	2
2	ALM-14789 OR ALM14789	0
3	KX-01 OR KX01	2
4	KX-2391 OR KX2391 OR KX2 NEXT 391	3
5	Klisyri*	0
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	5
7	davon in Trials	5

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	06. Juli 2021
<b>Eingabeoberfläche</b>	Advanced Search
<b>Suchstrategie</b>	tirbanibulin OR ALM-14789 OR ALM14789 OR KX-01 OR KX01 OR KX2-391 OR KX-2391 OR KX2391 OR Klisyri
<b>Treffer</b>	10

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	06. Juli 2021
<b>Eingabeoberfläche</b>	Basic Search
<b>Suchstrategie</b>	tirbanibulin OR ALM-14789 OR ALM14789 OR KX-01 OR KX01 OR KX2-391 OR KX-2391 OR KX2391 OR Klisyri
<b>Treffer</b>	0

<b>Studienregister</b>	ICTRP Search Portal der WHO
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/">https://ictrptest.azurewebsites.net/</a>
<b>Datum der Suche</b>	06. Juli 2021
<b>Eingabeoberfläche</b>	Basic Search
<b>Suchstrategie</b>	tirbanibulin OR ALM-14789 OR ALM14789 OR KX-01 OR KX01 OR KX2-391 OR KX-2391 OR KX2391 OR Klisyri
<b>Treffer</b>	10 [10 trials]
Die Suche im International Clinical Trials Registry Platform Search Portal der WHO war zur Einreichung des Nutzendossiers nur eingeschränkt funktionsfähig. Daher wurde die neue, cloud-basierte Datenbank der WHO ( <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/">https://ictrptest.azurewebsites.net/</a> ) für die Suche genutzt.	

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

### Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Ausgeschlossenes Dokument	Ausschlussgrund
1	Tirbanibulin 1% ointment (Klisyri) for actinic keratosis. <i>Med Lett Drugs Ther.</i> 2021;63(1623):70-71	A3

#### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
<b>Clinicaltrials.gov</b>			
1	NCT03575780	Athenex, Inc. (2018): KX01-AK-007 - A Phase 1 Open-label, Uncontrolled, Non-randomized, Maximal Use Pharmacokinetic Study to Evaluate the Systemic Exposure and Safety of KX2-391 Ointment 1% When Applied to 25 cm <sup>2</sup> of the Face or Balding Scalp in Subjects With Actinic Keratosis - ClinicalTrials.gov (NCT03575780). Stand des Eintrags: 09.12.2019. [Zugriff: 06.07.2021]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03575780">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03575780</a>	A3
2	NCT02337205	Athenex, Inc. (2015): KX01-AK-01-US - A Phase 1, Single-Center, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Study of KX2 391 Ointment in Subjects With Actinic Keratosis - ClinicalTrials.gov (NCT02337205). Stand des Eintrags: 06.07.2018. [Zugriff: 06.07.2021]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02337205">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02337205</a>	A5
3	NCT03285477	Almirall, S.A. (2017): KX01-AK-003 U1111-1191-8233 ( Other Identifier: UTN ) - A Phase 3, Double-Blind, Vehicle-Controlled, Randomized, Parallel Group, Multicenter, Efficacy and Safety Study of KX2-391 Ointment 1% in Adult Subjects With Actinic Keratosis on the Face or Scalp - ClinicalTrials.gov (NCT03285477). Stand des Eintrags: 13.04.2021. [Zugriff: 06.07.2021]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03285477">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03285477</a>	A3
4	NCT02838628	Almirall, S.A. (2016): KX01-AK-002 U1111-1173-5677 ( Other Identifier: UTN ) - A Phase 2a, Open-Label, Multicenter, Activity and Safety Study of KX2-391 Ointment 1% in Subjects With Actinic Keratosis on the Face or Scalp - ClinicalTrials.gov (NCT02838628). Stand des Eintrags: 14.04.2021. [Zugriff: 06.07.2021]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02838628">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02838628</a>	A5
5	NCT01764087	Hanmi Pharmaceutical Company Limited (2013): HM-KXI-101 - An Open-label Phase I/II Study of KX2-391 in Combination With Paclitaxel in Patients With Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT01764087). Stand des Eintrags: 18.05.2015. [Zugriff: 06.07.2021]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01764087">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01764087</a>	A1
6	NCT03285490	Almirall, S.A. (2017): KX01-AK-004 U1111-1191-8287 ( Other Identifier: UTN ) - A Phase 3, Double-Blind, Vehicle-Controlled, Randomized, Parallel Group, Multicenter, Efficacy and Safety Study	A3

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		of KX2-391 Ointment 1% in Adult Subjects With Actinic Keratosis on the Face or Scalp - ClinicalTrials.gov (NCT03285490). Stand des Eintrags: 10.03.2021. [Zugriff: 06.07.2021]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03285490">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03285490</a>	
7	NCT01397799	Kinex Pharmaceuticals Inc. (2011): KX01-03-11 - A Phase 1b Rising Multiple-Dose Study to Evaluate Safety, Tolerability and Activity of KX2-391 in Elderly Subjects With Acute Myeloid Leukemia Who Are Refractory to or Have Declined Standard Induction Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT01397799). Stand des Eintrags: 07.12.2015. [Zugriff: 06.07.2021]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01397799">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01397799</a>	A1
8	NCT01074138	Kinex Pharmaceuticals Inc. (2010): KXO1-002-09 - A Phase II, Open-Label, Single-Arm Study Evaluating the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of KX2-391 in Patients With Bone-Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Not Had Prior Chemotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT01074138). Stand des Eintrags: 15.11.2016. [Zugriff: 06.07.2021]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01074138">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01074138</a>	A1
9	NCT00658970	Athenex, Inc. (2008): KX01-01-07 - A Combined Rising Single-dose (RSD) and Rising Multiple-dose (RMD) Phase 1 Study to Evaluate Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of KX2-391 in Patients With Advanced Malignancies That Are Refractory to Conventional Therapies - ClinicalTrials.gov (NCT00658970). Stand des Eintrags: 08.06.2011. [Zugriff: 06.07.2021]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00658970">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00658970</a>	A1
10	NCT00646139	Roswell Park Cancer Institute (2008): CDR0000589972 RPCI-I-112607 KINEX-KX01-01-07 - A Combined Rising Single-Dose (RSD) and Rising Multiple-Dose (RMD) Phase 1 Study to Evaluate Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of KX2-391 in Patients With Advanced Malignancies That Are Refractory to Conventional Therapies - ClinicalTrials.gov (NCT00646139). Stand des Eintrags: 02.03.2011. [Zugriff: 06.07.2021]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00646139">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00646139</a>	A1
<b>International Clinical Trials Registry Platform</b>			
11	NCT03575780	Athenex, Inc. (2018): KX01-AK-007 - A Phase 1 Open-label, Uncontrolled, Non-randomized, Maximal Use Pharmacokinetic Study to Evaluate the Systemic Exposure and Safety of KX2-391 Ointment 1% When Applied to 25 cm <sup>2</sup> of the Face or Balding Scalp in Subjects With Actinic Keratosis - WHO ICTRP (NCT03575780). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 06.07.2021]. URL: <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03575780">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03575780</a>	A3
12	NCT03285490	Athenex, Inc. (2017): KX01-AK-004 - A Phase 3, Double-Blind, Vehicle-Controlled, Randomized, Parallel Group, Multicenter, Efficacy and Safety Study of KX2-391 Ointment 1% in Adult Subjects With Actinic Keratosis on the Face or Scalp - WHO ICTRP (NCT03285490). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 06.07.2021]. URL: <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03285490">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03285490</a>	A3
13	NCT03285477	Athenex, Inc. (2017): KX01-AK-003 - A Phase 3, Double-Blind, Vehicle-Controlled, Randomized, Parallel Group, Multicenter, Efficacy and Safety Study of KX2-391 Ointment 1% in Adult	A3

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		Subjects With Actinic Keratosis on the Face or Scalp - WHO ICTRP (NCT03285477). Stand des Eintrags: 01.01.2021. [Zugriff: 06.07.2021]. URL: <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03285477">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03285477</a>	
14	NCT02838628	Athenex, Inc. (2016): KX01-AK-002 - A Phase 2a, Open-Label, Multicenter, Activity and Safety Study of KX2-391 Ointment in Subjects With Actinic Keratosis on the Face or Scalp - WHO ICTRP (NCT02838628). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 06.07.2021]. URL: <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02838628">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02838628</a>	A5
15	NCT02337205	Athenex, Inc. (2015): KX01-AK-01-US - A Phase 1, Single-Center, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Study of KX2 391 Ointment in Subjects With Actinic Keratosis - WHO ICTRP (NCT02337205). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 06.07.2021]. URL: <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02337205">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02337205</a>	A5
16	NCT01764087	Hanmi Pharmaceutical Company Limited (2013): HM-KXI-101 - An Open-label Phase I/II Study of KX2-391 in Combination With Paclitaxel in Patients With Advanced Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT01764087). Stand des Eintrags: 02.05.2015. [Zugriff: 06.07.2021]. URL: <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01764087">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01764087</a>	A1
17	NCT01397799	Kinex Pharmaceuticals Inc (2011): KX01-03-11 - A Phase 1b Rising Multiple-Dose Study to Evaluate Safety, Tolerability and Activity of KX2-391 in Elderly Subjects With Acute Myeloid Leukemia Who Are Refractory to or Have Declined Standard Induction Therapy - WHO ICTRP (NCT01397799). Stand des Eintrags: 01.12.2015. [Zugriff: 06.07.2021]. URL: <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01397799">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01397799</a>	A1
18	NCT01074138	Kinex Pharmaceuticals Inc (2010): KX01-002-09 - A Phase II, Open-Label, Single-Arm Study Evaluating the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of KX2-391 in Patients With Bone-Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Not Had Prior Chemotherapy - WHO ICTRP (NCT01074138). Stand des Eintrags: 02.11.2016. [Zugriff: 06.07.2021]. URL: <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01074138">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01074138</a>	A1
19	NCT00646139	Roswell Park Cancer Institute (2008): CDR0000589972 KINEX-KX01-01-07 RPCI-I-112607 - A Combined Rising Single-Dose (RSD) and Rising Multiple-Dose (RMD) Phase 1 Study to Evaluate Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of KX2-391 in Patients With Advanced Malignancies That Are Refractory to Conventional Therapies - WHO ICTRP (NCT00646139). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 06.07.2021]. URL: <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00646139">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00646139</a>	A1
20	NCT00658970	Kinex Pharmaceuticals Inc (2008): KX01-01-07 - A Combined Rising Single-dose (RSD) and Rising Multiple-dose (RMD) Phase 1 Study to Evaluate Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of KX2-391 in Patients With Advanced Malignancies That Are Refractory to Conventional Therapies - WHO ICTRP (NCT00658970). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 06.07.2021]. URL: <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00658970">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00658970</a>	A1

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-55 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-55 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-55 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KX01-AK-003

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Ziele</b></p> <p><b>Primäre Ziele:</b></p> <p>Bewertung der Wirksamkeit der einmal täglichen topischen Behandlung mit KX2-391 (Tirbanibulin) 1 % Salbe an 5 aufeinanderfolgenden Tagen auf eine zusammenhängende Fläche von 25 cm<sup>2</sup> im Gesicht oder auf der Kopfhaut im Vergleich zum Vehikel in Bezug auf eine vollständige Abheilung (100 %) an Tag 57 bei Erwachsenen mit aktinischer Keratose (AK).</p> <p><b>Sekundäre Ziele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Sicherheit der einmal täglichen topischen Behandlung mit KX2-391 (Tirbanibulin) 1 % Salbe an 5 aufeinanderfolgenden Tagen in Bezug auf lokale Hautreaktionen (LSR) und anderen Sicherheitsmerkmalen, wie unerwünschte Ereignisse (UE) und Laborwerte</li> <li>• Vergleich der Anteile der Patienten mit partiellem Ansprechen, definiert als <math>\geq 75</math> % Abheilung von AK Läsionen im Behandlungsareal im Gesicht oder auf der Kopfhaut an Tag 57 zwischen der mit KX2-391 (Tirbanibulin) 1 % Salbe behandelten Gruppe und Vehikel</li> <li>• Bestimmung der Wiederauftrittsrate aktinischer Keratosen im Behandlungsareal bis zu 12 Monate nach Tag 57 bei Patienten, die an Tag 57 nach 5 aufeinanderfolgenden Tagen der Behandlung mit KX2-391 (Tirbanibulin) 1 % Salbe eine vollständige Abheilung erreichten</li> <li>• Bewertung der Sicherheit der topischen Anwendung von KX2-391 (Tirbanibulin) 1 % Salbe im Behandlungsareal während der Wiederauftritts-Follow-Up-Phase</li> </ul> <p><b>Hypothese:</b></p> <p>Die einmal tägliche topische Behandlung mit KX2-391 (Tirbanibulin) 1 % Salbe an 5 aufeinanderfolgenden Tagen zeigt eine größere vollständige Abheilung (definiert als 100 %ige Abheilung klinisch typischer und sichtbarer AK Läsionen an Tag 57) als die einmal tägliche Behandlung mit Vehikel an 5 aufeinanderfolgenden Tagen bei Erwachsenen mit AK im Gesicht oder auf der Kopfhaut.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, Vehikel-kontrollierte, doppelblinde Studie im Parallelgruppendesign;

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Randomisierung im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsarme mit Tirbanibulin und Vehikel
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><b>Protokoll-Amendment 1 (18. Februar 2018):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überarbeitete Formulierung der Läsionszählung während der Follow-Up-Phase, um darauf hinzuweisen, dass Läsionen "innerhalb der Behandlungsstelle" gezählt werden sollten. Zuvor hieß es, dass gezählte Läsionen sich vollständig im Behandlungsbereich befinden müssen.</li> <li>• Streichen der mittleren Veränderung in der Anzahl sichtbarer aktinischer Keratosen als sekundärer Endpunkt zur Reduktion der Anzahl sekundärer Ziele/Endpunkte</li> <li>• Diverse weitere Ergänzungen zur Klarstellung und sprachliche Anpassungen</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Männliche oder weibliche Teilnehmer im Alter von 18 Jahren oder älter</li> <li>2. Ein Behandlungsareal im Gesicht oder der Kopfhaut mit 4–8 klinisch typischen, sichtbaren und diskreten aktinischen Keratosen (AK Läsionen) in einer zusammenhängenden Fläche von 25 cm<sup>2</sup></li> <li>3. Teilnehmer, die sich nach Einschätzung des Prüfarztes in einem guten Allgemeinzustand befinden, aufgrund: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamnese</li> <li>• Befunde der körperlichen Untersuchung</li> <li>• Vitalparameter</li> <li>• EKG, klinisch-chemische, hämatologische und urinalytische Ergebnisse</li> </ul> </li> <li>4. Frauen müssen postmenopausal sein (&gt; 45 Jahre mit mindestens 12 Monaten Amenorrhoe), chirurgisch steril (durch Hysterektomie, bilaterale Oophorektomie oder Tubenligatur); oder, wenn sie im gebärfähigen Alter sind, mindestens 30 Tage oder einen Menstruationszyklus (je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) vor der Behandlung in der Studie hochwirksam verhütet haben und zustimmen, eine hochwirksame Empfängnisverhütung bis mindestens 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung anzuwenden. Zu den hochwirksamen Verhütungsmitteln gehören orale hormonelle</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verhütungsmittel, hormonelle Verhütungsimplantate, Injektionen oder Pflaster, Intrauterinpeessare oder vollständige Abstinenz vom Geschlechtsverkehr.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Sexuell aktive Männer ohne Vasektomie, deren Partnerin reproduktionsfähig ist, müssen zustimmen, vom Screening bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung eine Barrieremethode anzuwenden.</li> <li>6. Alle Teilnehmer müssen zustimmen, keine Spermien oder Eizellen zu spenden oder einen Empfängnisversuch zu unternehmen von Screening bis 90 Tage nach ihrer letzten Dosis der Studienbehandlung.</li> <li>7. Frauen im gebärfähigen Alter müssen beim Screening einen negativen Serum-Schwangerschaftstest und an Tag 1 vor der Randomisierung einen negativen Urin-Schwangerschaftstest aufweisen.</li> <li>8. Bereitschaft, übermäßiges Sonnenlicht oder ultraviolettes Licht im Gesicht oder auf der Kopfhaut zu meiden, einschließlich der Benutzung von Sonnenbänken.</li> <li>9. Fähigkeit und Bereitschaft die Einwilligungserklärung zu verstehen und zu unterschreiben</li> </ol> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Klinisch atypische und/oder sich schnell verändernde aktinische Keratosen (AK Läsionen) im Behandlungsareal, z. B. hypertrophe, hyperkeratotische, hartnäckige (zweimalige Kryochirurgie) Läsionen und/oder ein Hauthorn</li> <li>2. Behandlungslokalisation <ul style="list-style-type: none"> <li>• an einer anderen Stelle als im Gesicht oder auf der Kopfhaut</li> <li>• innerhalb von 5 cm von einer unvollständig verheilten Wunde</li> <li>• innerhalb von 5 cm von einem vermuteten Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom</li> </ul> </li> <li>3. Vorausgehende Behandlung mit KX2-391 (Tirbanibulin) Salbe</li> <li>4. Voraussichtlicher Bedarf einer stationären Behandlung oder stationären Operation im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 57</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>5. Behandlung mit 5-Fluorouracil (5-FU), Imiquimod, Ingenolmebutat, Diclofenac, photodynamischer Therapie oder anderer Therapien der aktinischen Keratose innerhalb der Behandlungsstelle oder innerhalb von 2 cm von der Behandlungsstelle in den letzten 8 Wochen vor dem Screening</p> <p>6. Einnahme oder Anwendung folgender Wirkstoffe und/oder Therapien innerhalb von 2 Wochen vor dem Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kosmetische oder therapeutische Verfahren (z. B. Verwendung von Flüssigstickstoff, chirurgische Exzision, Kürettage, Dermabrasion, chemisches Peeling mittlerer oder größerer Tiefe, Laser-Resurfacing) innerhalb des Behandlungsareals oder innerhalb von 2 cm um das ausgewählte Behandlungsareal</li> <li>• säurehaltige Therapeutika (z. B. Salicylsäure oder Fruchtsäuren, wie Alpha- und Beta-Hydroxylsäuren und Glykolsäuren), topische Retinoide oder leichte chemische Peelings innerhalb des Behandlungsareals oder innerhalb von 2 cm um das ausgewählte Behandlungsareal</li> <li>• Topische Salben (nicht medikamentöse/nicht reizende Lotion und Creme sind akzeptabel) oder topische Steroide innerhalb des Behandlungsareals oder innerhalb von 2 cm um das ausgewählte Behandlungsareal; künstliche Bräuner innerhalb des Behandlungsareals oder innerhalb von 5 cm um das ausgewählte Behandlungsareal</li> </ul> <p>7. Einnahme oder Anwendung folgender Wirkstoffe und/oder Therapien innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung mit Immunmodulatoren (z. B. Azathioprin), zytotoxischen Medikamenten (z. B. Cyclophosphamid, Vinblastin, Chlorambucil, Methotrexat) oder Interferonen/Interferon-Induktoren</li> <li>• Behandlung mit systemischen Medikamenten, die das Immun-</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>system unterdrücken (z. B. Cyclosporin, Prednison, Methotrexat, Alefacept, Infliximab)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>8. Anwendung von systemischen Retinoiden (z. B. Isotretinoin, Acitretin, Bexaroten) innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening</li> <li>9. Bekannte Allergien gegen oder Empfindlichkeit für einen Bestandteil der Studienmedikation</li> <li>10. Hautkrankheit (z. B. atopische Dermatitis, Psoriasis, Ekzem) oder Hautzustand (z. B. Narbenbildung, offene Wunden), der nach Ansicht des Prüfarztes die Durchführung oder Auswertung der Studie beeinträchtigen könnte oder der den Probanden durch die Studienteilnahme einem inakzeptablen Risiko aussetzen würde</li> <li>11. Andere signifikante unkontrollierte oder instabile medizinische Krankheiten oder Zustände, die den Probanden nach Ansicht des Prüfarztes durch die Studienteilnahme einem inakzeptablen Risiko aussetzen würde</li> <li>12. Schwangere oder stillende Frauen</li> <li>13. Teilnehmer an einer Arzneimittelstudie, bei der ein Prüfpräparat innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten des Prüfpräparats (je nachdem, was länger ist) vor der Dosierung verabreicht wurde</li> </ol>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie in 31 Studienzentren in den USA
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>Tirbanibulin-Arm:</b> Topische Anwendung von KX2-391 (Tirbanibulin) 1 % Salbe (250 mg Beutel zur Einmalanwendung) einmal täglich an fünf aufeinanderfolgenden Tagen</p> <p><b>Vehikel-Arm:</b> Topische Anwendung von Vehikel (250 mg Beutel zur Einmalanwendung) einmal an fünf aufeinanderfolgenden Tagen</p> <p>Alle Teilnehmer erhielten ausführliche Anweisungen zur richtigen Anwendung und Dosierung der Studienmedikation. Die Studienmedikation wurde von den Teilnehmern wie folgt angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anwendung morgens ungefähr zur gleichen Uhrzeit für fünf Tage. Die erste Anwendung erfolgt durch den Teilnehmer im Studienzentrum.</li> <li>• Dosierung: gleichmäßige Verteilung einer kleinen Menge Salbe aus einem Beutel zur Einmalanwendung auf das Behandlungsareal</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Wirksamkeit</b></p> <p><b>Primärer Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vollständige Abheilung (100 %) der AK Läsionen, definiert als Anteil der Studienteilnehmer ohne klinisch sichtbare AK Läsionen im Behandlungsareal an Tag 57</li> </ul> <p><b>Sekundärer Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Partielle Abheilung um <math>\geq 75</math> % der AK Läsionen, definiert als Anteil der Studienteilnehmer mit <math>\geq 75</math> % Reduktion der Anzahl der bei Baseline (Tag 1 vor der Behandlung) identifizierten AK Läsionen im Behandlungsareal an Tag 57</li> </ul> <p><b>Zusätzlicher Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiederauftrittsraten von AK Läsionen bei Studienteilnehmern, die eine vollständige (100 %) Abheilung an Tag 57 erreicht haben</li> </ul> <p><b>Sicherheit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung von LSR, Pigmentierung und Narbenbildung im Behandlungsareal, UE, SUE, UE von besonderem Interesse (UESI), klinischen Labordaten und anderen Sicherheitsmerkmalen (Vitalparameter, körperliche Untersuchungen, Elektrokardiogramme)</li> <li>• UE im Behandlungsareal nach Tag 57 bis zu 12 Monate nach Tag 57</li> </ul> <p>Während der gesamten Studie wurden alle Beurteilungen zu einem bestimmten Patienten von demselben Prüfarzt (Dermatologen) vorgenommen.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Streichen der mittleren Veränderung in der Anzahl sichtbarer aktinischer Keratosen als sekundärer Endpunkt zur Reduktion der Anzahl sekundärer Ziele/Endpunkte
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlen wurden auf Grundlage des primären Wirksamkeitseindpunkts, der vollständigen (100 %) Abheilung an Tag 57 für den Vergleich von KX2-391 (Tirbanibulin) 1 % Salbe und Vehikel abgeschätzt. Zur Berechnung mittels Pearson-Chi-Quadrat-Test wurden die Daten zur vollständigen (100 %) Abheilung der Phase-II-Studie KX01-AK-002 verwendet

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		(Tirbanibulin) bzw. der Literatur entnommen (Vehikel, konservative Schätzung). Um einen Behandlungsunterschied von 20 % nachzuweisen sind für eine > 90 %ige Power in einem zweiseitigen Signifikanztest mit einem Signifikanzniveau von 0,05 Fallzahlen von 100 Teilnehmern mit Behandlungslokalisierung Kopfhaut und 200 Teilnehmern mit Behandlungslokalisierung Gesicht notwendig, die beide im Verhältnis 1:1 mit Tirbanibulin oder Vehikel behandelt werden.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es war keine Interimsanalyse geplant. Es kam zu keinem vorzeitigen Studienabbruch.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels SAS Version 9.4 erstellt.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Teilnehmer wurden doppelblind anhand einer computergenerierten Randomisierungssequenz einem Behandlungsarm zugeordnet. Es wurde je eine Teilnehmerliste für die Behandlung im Gesicht und für die Behandlung auf der Kopfhaut erstellt. Die Teilnehmernummern und Studienkits wurden sequenziell verteilt.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels SAS Version 9.4 erstellt. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt anhand von nummerierten Studienkits (Teilnehmernummern). Die Geheimhaltung der Zuteilung während der Studie war gewährleistet.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungssequenz wurde mittels SAS Version 9.4 erstellt. Die Teilnehmer wurden doppelblind anhand einer computergenerierten Randomisierungssequenz einem Behandlungsarm zugeordnet.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja Die Verblindung erfolgte verdeckt mit Hilfe einer computergenerierten Randomisierungssequenz und verdeckten Zuordnung.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Salbe mit Tirbanibulin und die Vehikel-Salbe waren in identischen Beutel abgefüllt.
<b>12</b>	Statistische Methoden	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Wirksamkeit</b></p> <p>Alle Wirksamkeitsendpunkte außer der Wiederauftrittsrates wurden für die ITT- und die PP/auswertbaren-Population analysiert.</p> <p>Um statistische Signifikanz in der Studie zu erreichen, wurde die vollständige (100 %) Abheilung an Tag 57 (primärer Wirksamkeitsendpunkt) mit einem Cochran-Mantel-Haenszel(CMH)-Modell analysiert, das für Behandlungslokalisation und Behandlungsgruppe adjustiert wurde. Vor der Anwendung des CMH-Tests wurde ein Breslow-Day-Test mit einem Signifikanzniveau von 10 % verwendet, um die Heterogenität der Odds Ratios zwischen den Subgruppen der Behandlungslokalisation zu überprüfen. Weiterhin wurde zur Überprüfung der Übereinstimmung mit dem CMH-Test ein Pearson-Chi-Quadrat-Test angewendet. Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde mit der ITT-Population durchgeführt und mit der PP/auswertbaren-Population wiederholt, um die Ergebnisse der primären Wirksamkeitsanalyse zu unterstützen.</p> <p>Die partielle Abheilung um <math>\geq 75</math> %, definiert als Anteil der Studienteilnehmer mit <math>\geq 75</math> % Reduktion der Anzahl der bei Baseline (Tag 1 vor der Behandlung) identifizierten AK Läsionen im Behandlungsareal an Tag 57 (sekundärer Hauptendpunkt) wurde auf dieselbe Weise analysiert wie der primäre Wirksamkeitsendpunkt (vollständige [100 %] Abheilung).</p> <p>Zur Reduktion multiplen Testens wurde die partielle Abheilung um <math>\geq 75</math> % als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in einer Step-Down-Gatekeeping-Teststrategie untersucht. Zunächst wurde die vollständige (100 %) Abheilung als primärer Wirksamkeitsendpunkt getestet und nur wenn hierfür ein statistisch signifikanter (Signifikanzniveau von 0,05) Behandlungsunterschied vorlag, wurde die partielle (75 %) Abheilung auf dem gleichen Signifikanzniveau getestet.</p> <p>Die Anzahl aktinischer Keratosen und deren Veränderung gegenüber Baseline wurden deskriptiv (d. h. Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum) nach Behandlungslokalisation (Gesicht oder Kopfhaut) und Behandlungsgruppe für die ITT-Population und die PP/auswertbaren-Population beschrieben. Für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen wurden T-Test-basierte statistische Vergleiche für die Veränderung von Baseline bei jeder Visite durchgeführt.</p> <p>Zusätzlich wurden Liniendiagramme erstellt, um den Mittelwert (<math>\pm</math> Standardfehler) der AK Läsionszahl nach Behandlungsgruppe und Behandlungslokalisation bei jeder Visite darzustellen. Es wurden T-Test-basierte statistische Vergleiche der AK-Läsionszahlen zwischen</p>

		<p>den beiden Behandlungsgruppen bei jeder Visite durchgeführt.</p> <p>Die Wiederauftrittsrate bei Teilnehmern, die eine vollständige (100 %) Abheilung an Tag 57 erreichten, wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode zu jeder Visite nach Tag 57 berechnet.</p> <p><b>Sicherheit</b></p> <p>Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (<i>treatment emergent adverse events</i>, TEAE) wurden entweder als UE mit einem Beginn am oder nach dem Datum der ersten Dosis der Studienbehandlung auftraten, oder solche bereits bestehenden UE, die sich nach dem Datum der ersten Dosis der Studienbehandlung verschlimmerten.</p> <p>Alle UE-Begriffe wurden anhand des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA Version 20.0) auf bevorzugte Begriffe (<i>preferred term</i>, PT) und Systemorganklassen (<i>system organ class</i>, SOC) kodiert.</p> <p>Das Auftreten von UE, TEAE, UE, die zumindest möglicherweise mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehen, SAE, Todesfälle, schwere UE und UE, die zum Studienabbruch führten, wurden zusammengefasst.</p> <p>UE, die während der Wiederauftritts-Follow-Up-Phase erfasst wurden (d. h. UE innerhalb des Behandlungsareals mit Beginn nach der Visite an Tag 57), wurden nach SOC, PT und Behandlungsgruppe zusammengefasst. SAE wurden in einer Auflistung dargestellt, ebenso wie alle UE, die in diesem Zeitraum gesammelt wurden.</p> <p>Die hämatologischen und blutchemischen Labordaten wurden mit Hilfe von Tabellen mit Normbereichen nach Post-Baseline-Visite (Tag 8 und Tag 15) und Behandlungsgruppe tabelliert. Alle hämatologische, blutchemische und urinalytische Werte wurden aufgelistet und Anomalien gekennzeichnet.</p> <p>Für jedes LSR-Symptom wurde das Auftreten von LSR nach Schweregrad und Behandlungsgruppe bei jeder Visite zusammengefasst. Die Veränderung von Baseline zum Maximalwert nach Baseline und zum Schweregrad an Tag 57 werden für jedes LSR-Symptom nach Behandlungsgruppe angegeben.</p> <p>Das Auftreten von Hypo-, Hyperpigmentierung und/oder Narbenbildung wurden bei jeder Visite nach Behandlungsgruppe zusammengefasst; die Veränderung von Baseline bis Tag 57 wurden nach der Behandlungsgruppe zusammengefasst.</p>
--	--	--

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Alle Bewertungen der LSR (einschließlich Composite Scores) sowie dokumentierte Pigmentierung und Narben wurden aufgelistet.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><b>Subgruppenanalysen:</b></p> <p>Für die primären und die wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden tabellarisch und grafisch Subgruppen ausgewertet, wie Behandlungslokalisation (Gesicht oder Kopfhaut), Geschlecht (männlich oder weiblich), Alter (&lt; 65 oder ≥ 65 Jahre), Anzahl aktinischer Keratosen bei Baseline (4, 5, 6 oder 7, 8) und Hauttyp (Fitzpatrick I/II oder III/IV/V/VI).</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen:</b></p> <p>Aufgrund der sehr geringen Anzahl von Teilnehmern, die die Studie vor Tag 57 abgebrochen haben, wurden keine Sensitivitätsanalysen für den primären und die wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt. Für die primäre und die wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunktanalysen wurden Teilnehmer, die die Behandlung vor Tag 57 abgebrochen haben, als Non-Responder betrachtet.</p>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Tirbanibulin: n = 175; Vehikel: n = 176 b) Tirbanibulin: n = 175; Vehikel: n = 176 c) Tirbanibulin: n = 175; Vehikel: n = 176
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe nachfolgendes Flow-Chart.
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 18. September 2017 (erste Visite des ersten Patienten) Studienende: 24. April 2019 (letzte Visite des letzten Patienten)
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

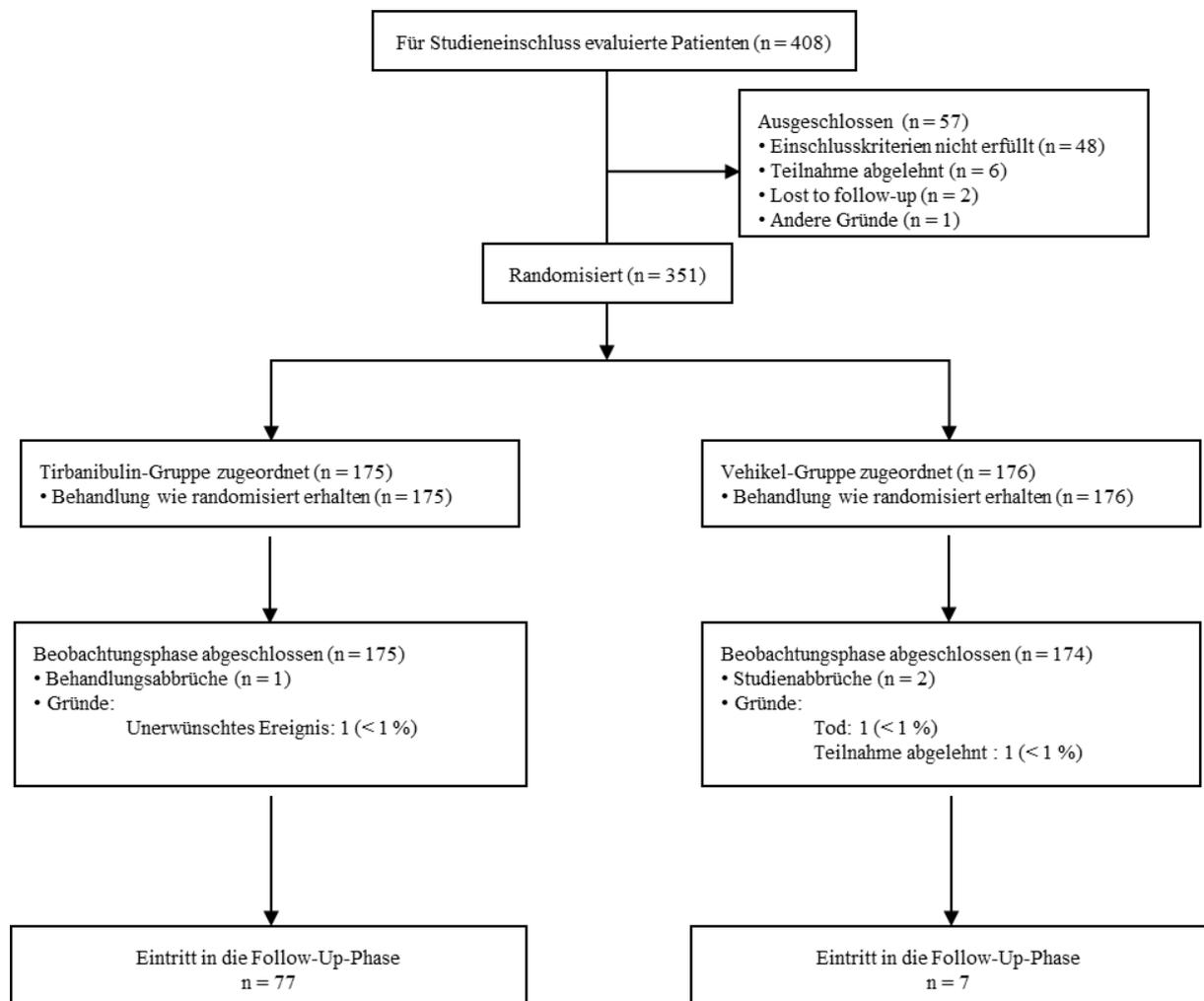


Abbildung 4-12: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie KX01-AK-003

Tabelle 4-56(Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KX01-AK-004

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Ziele</b></p> <p><b>Primäre Ziele:</b></p> <p>Bewertung der Wirksamkeit der einmal täglichen topischen Behandlung mit KX2-391 (Tirbanibulin) 1 % Salbe an 5 aufeinanderfolgenden Tagen auf eine zusammenhängende Fläche von 25 cm<sup>2</sup> im Gesicht oder auf der Kopfhaut im Vergleich zum Vehikel in Bezug auf eine vollständige Abheilung (100 %) an Tag 57 bei Erwachsenen mit aktinischer Keratose (AK).</p> <p><b>Sekundäre Ziele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Sicherheit der einmal täglichen topischen Behandlung mit KX2-391 (Tirbanibulin) 1 % Salbe an 5 aufeinanderfolgenden Tagen in Bezug auf lokale Hautreaktionen (LSR) und anderen Sicherheitsmerkmalen, wie unerwünschte Ereignisse (UE) und Laborwerte</li> <li>• Vergleich der Anteile der Patienten mit partiellem Ansprechen, definiert als <math>\geq 75</math> % Abheilung von AK Läsionen im Behandlungsareal im Gesicht oder auf der Kopfhaut an Tag 57 zwischen der mit KX2-391 (Tirbanibulin) 1 % Salbe behandelten Gruppe und Vehikel</li> <li>• Bestimmung der Wiederauftrittsrate aktinischer Keratosen im Behandlungsareal bis zu 12 Monate nach Tag 57 bei Patienten, die an Tag 57 nach 5 aufeinanderfolgenden Tagen der Behandlung mit KX2-391 (Tirbanibulin) 1 % Salbe eine vollständige Abheilung erreichten</li> <li>• Bewertung der Sicherheit der topischen Anwendung von KX2-391 (Tirbanibulin) 1 % Salbe im Behandlungsareal während der Wiederauftritts-Follow-Up-Phase</li> </ul> <p><b>Hypothese:</b></p> <p>Die einmal tägliche topische Behandlung mit KX2-391 (Tirbanibulin) 1 % Salbe an 5 aufeinanderfolgenden Tagen zeigt eine größere vollständige Abheilung (definiert als 100 %ige Abheilung klinisch typischer und sichtbarer AK Läsionen an Tag 57) als die einmal tägliche Behandlung mit Vehikel an 5 aufeinanderfolgenden Tagen bei Erwachsenen mit AK im Gesicht oder auf der Kopfhaut.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, Vehikel-kontrollierte, doppelblinde Studie im Parallelgruppendesign;

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Randomisierung im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsarme mit Tirbanibulin und Vehikel
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><b>Protokoll-Amendment 1 (18. Februar 2018):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überarbeitete Formulierung der Läsionszählung während der Follow-Up-Phase, um darauf hinzuweisen, dass Läsionen "innerhalb der Behandlungsstelle" gezählt werden sollten. Zuvor hieß es, dass gezählte Läsionen sich vollständig im Behandlungsbereich befinden müssen.</li> <li>• Streichen der mittleren Veränderung in der Anzahl sichtbarer aktinischer Keratosen als sekundärer Endpunkt zur Reduktion der Anzahl sekundärer Ziele/Endpunkte</li> <li>• Diverse weitere Ergänzungen zur Klarstellung und sprachliche Anpassungen</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Männliche oder weibliche Teilnehmer im Alter von 18 Jahren oder älter</li> <li>2. Ein Behandlungsareal im Gesicht oder der Kopfhaut mit 4–8 klinisch typischen, sichtbaren und diskreten aktinischen Keratosen (AK Läsionen) in einer zusammenhängenden Fläche von 25 cm<sup>2</sup></li> <li>3. Teilnehmer, die sich nach Einschätzung des Prüfarztes in einem guten Allgemeinzustand befinden, aufgrund: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamnese</li> <li>• Befunde der körperlichen Untersuchung</li> <li>• Vitalparameter</li> <li>• EKG, klinisch-chemische, hämatologische und urinalytische Ergebnisse</li> </ul> </li> <li>4. Frauen müssen postmenopausal sein (&gt; 45 Jahre mit mindestens 12 Monaten Amenorrhoe), chirurgisch steril (durch Hysterektomie, bilaterale Oophorektomie oder Tubenligatur); oder, wenn sie im gebärfähigen Alter sind, mindestens 30 Tage oder einen Menstruationszyklus (je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) vor der Behandlung in der Studie hochwirksam verhütet haben und zustimmen, eine hochwirksame Empfängnisverhütung bis mindestens 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung anzuwenden. Zu den hochwirksamen Verhütungsmitteln gehören orale hormonelle</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verhütungsmittel, hormonelle Verhütungsmittel, Injektionen oder Pflaster, Intrauterinpeessare oder vollständige Abstinenz vom Geschlechtsverkehr.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Sexuell aktive Männer ohne Vasektomie, deren Partnerin reproduktionsfähig ist, müssen zustimmen, vom Screening bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung eine Barrieremethode anzuwenden.</li> <li>6. Alle Teilnehmer müssen zustimmen, keine Spermien oder Eizellen zu spenden oder einen Empfängnisversuch zu unternehmen von Screening bis 90 Tage nach ihrer letzten Dosis der Studienbehandlung.</li> <li>7. Frauen im gebärfähigen Alter müssen beim Screening einen negativen Serum-Schwangerschaftstest und an Tag 1 vor der Randomisierung einen negativen Urin-Schwangerschaftstest aufweisen.</li> <li>8. Bereitschaft, übermäßiges Sonnenlicht oder ultraviolettes Licht im Gesicht oder auf der Kopfhaut zu meiden, einschließlich der Benutzung von Sonnenbänken.</li> <li>9. Fähigkeit und Bereitschaft die Einwilligungserklärung zu verstehen und zu unterschreiben</li> </ol> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Klinisch atypische und/oder sich schnell verändernde aktinische Keratosen (AK Läsionen) im Behandlungsareal, z. B. hypertrophe, hyperkeratotische, hartnäckige (zweimalige Kryochirurgie) Läsionen und/oder ein Hauthorn</li> <li>2. Behandlungslokalisation <ul style="list-style-type: none"> <li>• an einer anderen Stelle als im Gesicht oder auf der Kopfhaut</li> <li>• innerhalb von 5 cm von einer unvollständig verheilten Wunde</li> <li>• innerhalb von 5 cm von einem vermuteten Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom</li> </ul> </li> <li>3. Vorausgehende Behandlung mit KX2-391 (Tirbanibulin) Salbe</li> <li>4. Voraussichtlicher Bedarf einer stationären Behandlung oder stationären Operation im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 57</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>5. Behandlung mit 5-Fluorouracil (5-FU), Imiquimod, Ingenolmebutat, Diclofenac, photodynamischer Therapie oder anderer Therapien der aktinischen Keratose innerhalb der Behandlungsstelle oder innerhalb von 2 cm von der Behandlungsstelle in den letzten 8 Wochen vor dem Screening</p> <p>6. Einnahme oder Anwendung folgender Wirkstoffe und/oder Therapien innerhalb von 2 Wochen vor dem Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kosmetische oder therapeutische Verfahren (z. B. Verwendung von Flüssigstickstoff, chirurgische Exzision, Kürettage, Dermabrasion, chemisches Peeling mittlerer oder größerer Tiefe, Laser-Resurfacing) innerhalb des Behandlungsareals oder innerhalb von 2 cm um das ausgewählte Behandlungsareal</li> <li>• säurehaltige Therapeutika (z. B. Salicylsäure oder Fruchtsäuren, wie Alpha- und Beta-Hydroxylsäuren und Glykolsäuren), topische Retinoide oder leichte chemische Peelings innerhalb des Behandlungsareals oder innerhalb von 2 cm um das ausgewählte Behandlungsareal</li> <li>• Topische Salben (nicht medikamentöse/nicht reizende Lotion und Creme sind akzeptabel) oder topische Steroide innerhalb des Behandlungsareals oder innerhalb von 2 cm um das ausgewählte Behandlungsareal; künstliche Bräuner innerhalb des Behandlungsareals oder innerhalb von 5 cm um das ausgewählte Behandlungsareal</li> </ul> <p>7. Einnahme oder Anwendung folgender Wirkstoffe und/oder Therapien innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung mit Immunmodulatoren (z. B. Azathioprin), zytotoxischen Medikamenten (z. B. Cyclophosphamid, Vinblastin, Chlorambucil, Methotrexat) oder Interferonen/Interferon-Induktoren</li> <li>• Behandlung mit systemischen Medikamenten, die das Immun-</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>system unterdrücken (z. B. Cyclosporin, Prednison, Methotrexat, Alefacept, Infliximab)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>8. Anwendung von systemischen Retinoiden (z. B. Isotretinoin, Acitretin, Bexaroten) innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening</li> <li>9. Bekannte Allergien gegen oder Empfindlichkeit für einen Bestandteil der Studienmedikation</li> <li>10. Hautkrankheit (z. B. atopische Dermatitis, Psoriasis, Ekzem) oder Hautzustand (z. B. Narbenbildung, offene Wunden), der nach Ansicht des Prüfarztes die Durchführung oder Auswertung der Studie beeinträchtigen könnte oder der den Probanden durch die Studienteilnahme einem inakzeptablen Risiko aussetzen würde</li> <li>11. Andere signifikante unkontrollierte oder instabile medizinische Krankheiten oder Zustände, die den Probanden nach Ansicht des Prüfarztes durch die Studienteilnahme einem inakzeptablen Risiko aussetzen würde</li> <li>12. Schwangere oder stillende Frauen</li> <li>13. Teilnehmer an einer Arzneimittelstudie, bei der ein Prüfpräparat innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten des Prüfpräparats (je nachdem, was länger ist) vor der Dosierung verabreicht wurde</li> </ol>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie in 31 Studienzentren in den USA
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>Tirbanibulin-Arm:</b> Topische Anwendung von KX2-391 (Tirbanibulin) 1 % Salbe (250 mg Beutel zur Einmalanwendung) einmal täglich an fünf aufeinanderfolgenden Tagen</p> <p><b>Vehikel-Arm:</b> Topische Anwendung von Vehikel (250 mg Beutel zur Einmalanwendung) einmal an fünf aufeinanderfolgenden Tagen</p> <p>Alle Teilnehmer erhielten ausführliche Anweisungen zur richtigen Anwendung und Dosierung der Studienmedikation. Die Studienmedikation wurde von den Teilnehmern wie folgt angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anwendung morgens ungefähr zur gleichen Uhrzeit für fünf Tage. Die erste Anwendung erfolgt durch den Teilnehmer im Studienzentrum.</li> <li>• Dosierung: gleichmäßige Verteilung einer kleinen Menge Salbe aus einem Beutel zur Einmalanwendung auf das Behandlungsareal</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Wirksamkeit</b></p> <p><b>Primärer Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vollständige Abheilung (100 %) der AK Läsionen, definiert als Anteil der Studienteilnehmer ohne klinisch sichtbare AK Läsionen im Behandlungsareal an Tag 57</li> </ul> <p><b>Sekundärer Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Partielle Abheilung um <math>\geq 75</math> % der AK Läsionen, definiert als Anteil der Studienteilnehmer mit <math>\geq 75</math> % Reduktion der Anzahl der bei Baseline (Tag 1 vor der Behandlung) identifizierten AK Läsionen im Behandlungsareal an Tag 57</li> </ul> <p><b>Zusätzlicher Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiederauftrittsraten von AK Läsionen bei Studienteilnehmern, die eine vollständige (100 %) Abheilung an Tag 57 erreicht haben</li> </ul> <p><b>Sicherheit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung von LSR, Pigmentierung und Narbenbildung im Behandlungsareal, UE, SUE, UE von besonderem Interesse (UESI), klinischen Labordaten und anderen Sicherheitsmerkmalen (Vitalparameter, körperliche Untersuchungen, Elektrokardiogramme)</li> <li>• UE im Behandlungsareal nach Tag 57 bis zu 12 Monate nach Tag 57</li> </ul> <p>Während der gesamten Studie wurden alle Beurteilungen zu einem bestimmten Patienten von demselben Prüfarzt (Dermatologen) vorgenommen.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Streichen der mittleren Veränderung in der Anzahl sichtbarer aktinischer Keratosen als sekundärer Endpunkt zur Reduktion der Anzahl sekundärer Ziele/Endpunkte
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlen wurden auf Grundlage des primären Wirksamkeitsendpunkts, der vollständigen (100 %) Abheilung an Tag 57 für den Vergleich von KX2-391 (Tirbanibulin) 1 % Salbe und Vehikel abgeschätzt. Zur Berechnung mittels Pearson-Chi-Quadrat-Test wurden die Daten zur vollständigen (100 %) Abheilung der Phase-II-Studie KX01-AK-002 verwendet

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		(Tirbanibulin) bzw. der Literatur entnommen (Vehikel, konservative Schätzung). Um einen Behandlungsunterschied von 20 % nachzuweisen sind für eine > 90 %ige Power in einem zweiseitigen Signifikanztest mit einem Signifikanzniveau von 0,05 Fallzahlen von 100 Teilnehmern mit Behandlungslokalisation Kopfhaut und 200 Teilnehmern mit Behandlungslokalisation Gesicht notwendig, die beide im Verhältnis 1:1 mit Tirbanibulin oder Vehikel behandelt werden.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es war keine Interimsanalyse geplant. Es kam zu keinem vorzeitigen Studienabbruch.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels SAS Version 9.4 erstellt.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Teilnehmer wurden doppelblind anhand einer computergenerierten Randomisierungssequenz einem Behandlungsarm zugeordnet. Es wurde je eine Teilnehmerliste für die Behandlung im Gesicht und für die Behandlung auf der Kopfhaut erstellt. Die Teilnehmernummern und Studienkits wurden sequenziell verteilt.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels SAS Version 9.4 erstellt. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt anhand von nummerierten Studienkits (Teilnehmernummern). Die Geheimhaltung der Zuteilung während der Studie war gewährleistet.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungssequenz wurde mittels SAS Version 9.4 erstellt. Die Teilnehmer wurden doppelblind anhand einer computergenerierten Randomisierungssequenz einem Behandlungsarm zugeordnet.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja Die Verblindung erfolgte verdeckt mit Hilfe einer computergenerierten Randomisierungssequenz und verdeckten Zuordnung.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Salbe mit Tirbanibulin und die Vehikel-Salbe waren in identischen Beutel abgefüllt.
<b>12</b>	Statistische Methoden	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Wirksamkeit</b></p> <p>Alle Wirksamkeitsendpunkte außer der Wiederauftrittsrates wurden für die ITT- und die PP/auswertbaren-Population analysiert.</p> <p>Um statistische Signifikanz in der Studie zu erreichen, wurde die vollständige (100 %) Abheilung an Tag 57 (primärer Wirksamkeitsendpunkt) mit einem Cochran-Mantel-Haenszel(CMH)-Modell analysiert, das für Behandlungslokalisierung und Behandlungsgruppe adjustiert wurde. Vor der Anwendung des CMH-Tests wurde ein Breslow-Day-Test mit einem Signifikanzniveau von 10 % verwendet, um die Heterogenität der Odds Ratios zwischen den Subgruppen der Behandlungslokalisierung zu überprüfen. Weiterhin wurde zur Überprüfung der Übereinstimmung mit dem CMH-Test ein Pearson-Chi-Quadrat-Test angewendet. Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde mit der ITT-Population durchgeführt und mit der PP/auswertbaren-Population wiederholt, um die Ergebnisse der primären Wirksamkeitsanalyse zu unterstützen.</p> <p>Die partielle Abheilung um <math>\geq 75</math> %, definiert als Anteil der Studienteilnehmer mit <math>\geq 75</math> % Reduktion der Anzahl der bei Baseline (Tag 1 vor der Behandlung) identifizierten AK Läsionen im Behandlungsareal an Tag 57 (sekundärer Hauptendpunkt) wurde auf dieselbe Weise analysiert wie der primäre Wirksamkeitsendpunkt (vollständige [100 %] Abheilung).</p> <p>Zur Reduktion multiplen Testens wurde die partielle Abheilung um <math>\geq 75</math> % als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in einer Step-Down-Gatekeeping-Teststrategie untersucht. Zunächst wurde die vollständige (100 %) Abheilung als primärer Wirksamkeitsendpunkt getestet und nur wenn hierfür ein statistisch signifikanter (Signifikanzniveau von 0,05) Behandlungsunterschied vorlag, wurde die partielle (75 %) Abheilung auf dem gleichen Signifikanzniveau getestet.</p> <p>Die Anzahl aktinischer Keratosen und deren Veränderung gegenüber Baseline wurden deskriptiv (d. h. Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum) nach Behandlungslokalisierung (Gesicht oder Kopfhaut) und Behandlungsgruppe für die ITT-Population und die PP/auswertbaren-Population beschrieben. Für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen wurden T-Test-basierte statistische Vergleiche für die Veränderung von Baseline bei jeder Visite durchgeführt.</p> <p>Zusätzlich wurden Liniendiagramme erstellt, um den Mittelwert (<math>\pm</math> Standardfehler) der AK Läsionszahl nach Behandlungsgruppe und Behandlungslokalisierung bei jeder Visite darzustellen. Es wurden T-Test-basierte statistische Vergleiche der AK-Läsionszahlen zwischen</p>

	<p>den beiden Behandlungsgruppen bei jeder Visite durchgeführt.</p> <p>Die Wiederauftrittsrate bei Teilnehmern, die eine vollständige (100 %) Abheilung an Tag 57 erreichten, wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode zu jeder Visite nach Tag 57 berechnet.</p> <p><b>Sicherheit</b></p> <p>Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (<i>treatment emergent adverse events</i>, TEAE) wurden entweder als UE mit einem Beginn am oder nach dem Datum der ersten Dosis der Studienbehandlung auftraten, oder solche bereits bestehenden UE, die sich nach dem Datum der ersten Dosis der Studienbehandlung verschlimmerten.</p> <p>Alle UE-Begriffe wurden anhand des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA Version 20.0) auf bevorzugte Begriffe (<i>preferred term</i>, PT) und Systemorganklassen (<i>system organ class</i>, SOC) kodiert.</p> <p>Das Auftreten von UE, TEAE, UE, die zumindest möglicherweise mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehen, SAE, Todesfälle, schwere UE und UE, die zum Studienabbruch führten, wurden zusammengefasst.</p> <p>UE, die während der Wiederauftritts-Follow-Up-Phase erfasst wurden (d. h. UE innerhalb des Behandlungsareals mit Beginn nach der Visite an Tag 57), wurden nach SOC, PT und Behandlungsgruppe zusammengefasst. SAE wurden in einer Auflistung dargestellt, ebenso wie alle UE, die in diesem Zeitraum gesammelt wurden.</p> <p>Die hämatologischen und blutchemischen Labordaten wurden mit Hilfe von Tabellen mit Normbereichen nach Post-Baseline-Visite (Tag 8 und Tag 15) und Behandlungsgruppe tabelliert. Alle hämatologische, blutchemische und urinalytische Werte wurden aufgelistet und Anomalien gekennzeichnet.</p> <p>Für jedes LSR-Symptom wurde das Auftreten von LSR nach Schweregrad und Behandlungsgruppe bei jeder Visite zusammengefasst. Die Veränderung von Baseline zum Maximalwert nach Baseline und zum Schweregrad an Tag 57 werden für jedes LSR-Symptom nach Behandlungsgruppe angegeben.</p> <p>Das Auftreten von Hypo-, Hyperpigmentierung und/oder Narbenbildung wurden bei jeder Visite nach Behandlungsgruppe zusammengefasst; die Veränderung von Baseline bis Tag 57 wurden nach der Behandlungsgruppe zusammengefasst.</p> <p>Alle Bewertungen der LSR (einschließlich Composite Scores) sowie dokumentierte Pigmentierung und Narben wurden aufgelistet.</p>
--	---

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><b>Subgruppenanalysen:</b></p> <p>Für die primären und die wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden tabellarisch und grafisch Subgruppen ausgewertet, wie Behandlungslokalisation (Gesicht oder Kopfhaut), Geschlecht (männlich oder weiblich), Alter (&lt; 65 oder ≥ 65 Jahre), Anzahl aktinischer Keratosen bei Baseline (4, 5, 6 oder 7, 8) und Hauttyp (Fitzpatrick I/II oder III/IV/V/VI).</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen:</b></p> <p>Da kein Teilnehmer die Studie vor Tag 57 abgebrochen hat, wurden keine Sensitivitätsanalysen für den primären und die wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt.</p>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Tirbanibulin: n = 178; Vehikel: n = 173 b) Tirbanibulin: n = 178; Vehikel: n = 173 c) Tirbanibulin: n = 178; Vehikel: n = 173
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe nachfolgendes Flow-Chart.
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 15. September 2017 (erste Visite des ersten Patienten) Studienende: 24. April 2019 (letzte Visite des letzten Patienten)
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

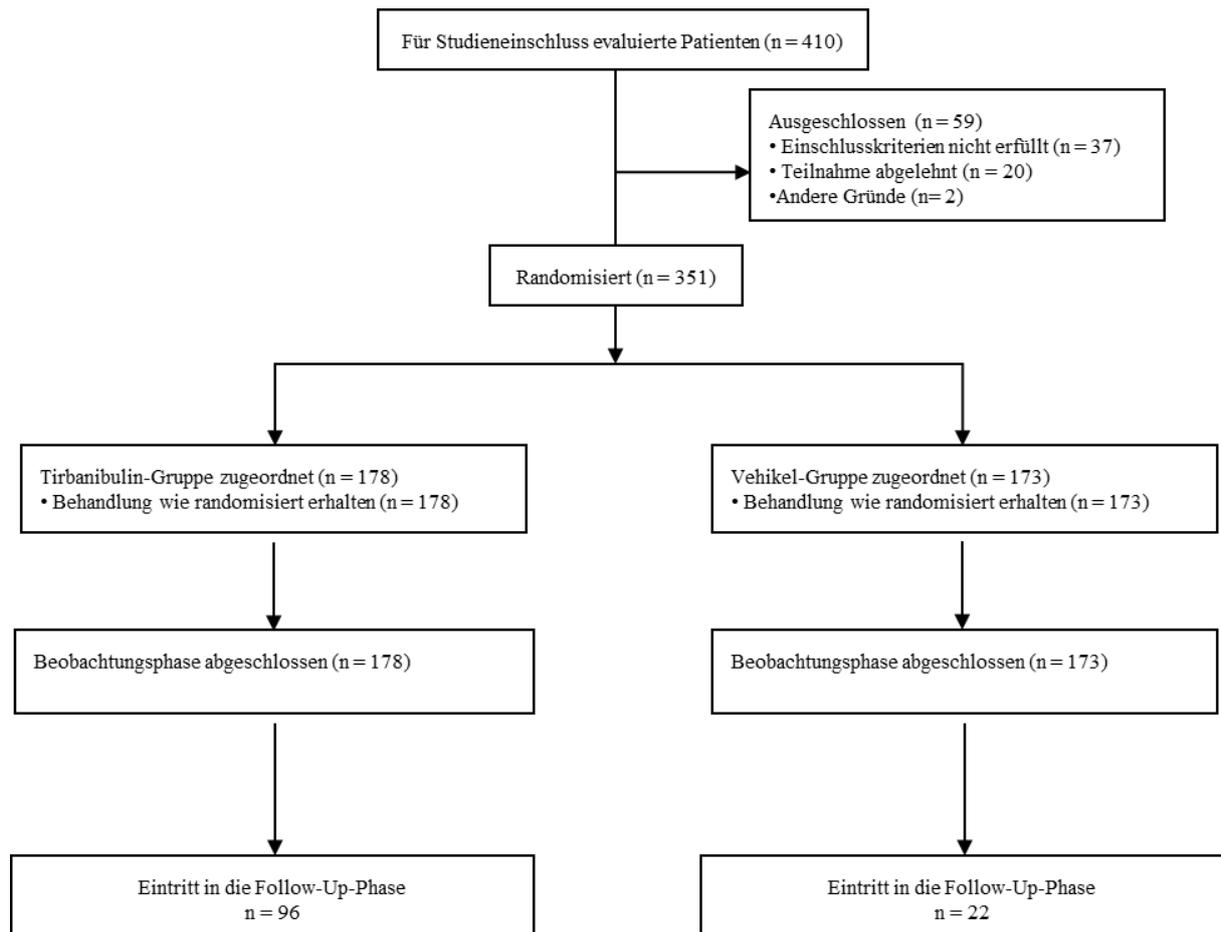


Abbildung 4-13: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie KX01-AK-004

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-57 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KX01-AK-003

**Studie:** KX01-AK-003

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Athenex Inc.: Clinical Study Report A Phase 3, Double-Blind, Vehicle-Controlled, Randomized, Parallel Group, Multicenter, Efficacy and Safety Study of KX2-391 Ointment 1% in Adult Subjects with Actinic Keratosis on the Face or Scalp	CSR

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Parallelstudie zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Tirbanibulin (CSR).

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren hinsichtlich der zugeordneten Behandlung verblindet. Die Geheimhaltung der Zuteilung während der Studie war gewährleistet. Die Salben mit Tirbanibulin und Vehikel waren in identischen Beuteln abgefüllt. Die Behandlung mit Tirbanibulin führte kurzfristig zu mehr lokalen Hautreaktionen (LSR) als die Behandlung mit Vehikel. Die LSR waren jedoch größtenteils „leicht“ bzw. „moderat“ und bereits an Tag 29 abgeklungen. Der Sponsor hat keine Anhaltspunkte dafür, dass ein Patient sich seiner Zuordnung der Behandlungsgruppe bewusst wurde (CSR).

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen waren hinsichtlich der zugeordneten Behandlung verblindet. Die Geheimhaltung der Zuteilung während der Studie war gewährleistet. Die Salben mit Tirbanibulin und Vehikel waren in identischen Beuteln abgefüllt. Die Behandlung mit Tirbanibulin führte kurzfristig zu mehr lokalen Hautreaktionen (LSR) als die Behandlung mit Vehikel. Die LSR waren jedoch größtenteils „leicht“ bzw. „moderat“ und bereits an Tag 29 abgeklungen. Der Sponsor hat keine Anhaltspunkte dafür, dass eine behandelnde bzw. weiterbehandelnde Person sich der Zuordnung eines Patienten zu einer Behandlungsgruppe bewusst wurde (CSR).

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie KX01-AK-003 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Die Randomisierung auf die Behandlungsgruppen wurde anhand eines computer-generierten Randomisierungsschemas realisiert. Patienten und behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren verblindet. Die Erhebung der Endpunkte erfolgte verblindet. Sämtliche im Studienprotokoll a priori aufgeführten Endpunkte wurden auch im finalen Studienreport dargestellt. Somit liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren gab es keine weiteren Aspekte, die zu einer Verzerrung hätten führen können. Abschließend wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

---

---

**Endpunkt: Abheilung und Reduktion klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

---

---

**Endpunkt: Sicherheit****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

---

---

Tabelle 4-58 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KX01-AK-004

**Studie:** KX01-AK-004

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Athenex Inc.: Clinical Study Report A Phase 3, Double-Blind, Vehicle-Controlled, Randomized, Parallel Group, Multicenter, Efficacy and Safety Study of KX2-391 Ointment 1% in Adult Subjects with Actinic Keratosis on the Face or Scalp	CSR

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Parallelstudie zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Tirbanibulin (CSR).

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren hinsichtlich der zugeordneten Behandlung verblindet. Die Geheimhaltung der Zuteilung während der Studie war gewährleistet. Die Salben mit Tirbanibulin und Vehikel waren in identischen Beuteln abgefüllt. Die Behandlung mit Tirbanibulin führte kurzfristig zu mehr lokalen Hautreaktionen (LSR) als die Behandlung mit Vehikel. Die LSR waren jedoch größtenteils „leicht“ bzw. „moderat“ und bereits an Tag 29 abgeklungen. Der Sponsor hat keine Anhaltspunkte dafür, dass ein Patient sich seiner Zuordnung der Behandlungsgruppe bewusst wurde (CSR).

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen waren hinsichtlich der zugeordneten Behandlung verblindet. Die Geheimhaltung der Zuteilung während der Studie war gewährleistet. Die Salben mit Tirbanibulin und Vehikel waren in identischen Beuteln abgefüllt. Die Behandlung mit Tirbanibulin führte kurzfristig zu mehr lokalen Hautreaktionen (LSR) als die Behandlung mit Vehikel. Die LSR waren jedoch größtenteils „leicht“ bzw. „moderat“ und bereits an Tag 29 abgeklungen. Der Sponsor hat keine Anhaltspunkte dafür, dass eine behandelnde bzw. weiterbehandelnde Person sich der Zuordnung eines Patienten zu einer Behandlungsgruppe bewusst wurde (CSR).

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie KX01-AK-004 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Die Randomisierung auf die Behandlungsgruppen wurde anhand eines computer-generierten Randomisierungsschemas realisiert. Patienten und behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren verblindet. Die Erhebung der Endpunkte erfolgte verblindet. Sämtliche im Studienprotokoll a priori aufgeführten Endpunkte wurden auch im finalen Studienreport dargestellt. Somit liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren gab es keine weiteren Aspekte, die zu einer Verzerrung hätten führen können. Abschließend wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

---

---

**Endpunkt: Abheilung und Reduktion klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

---

---

**Endpunkt: Sicherheit****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

---

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

**Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)**

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

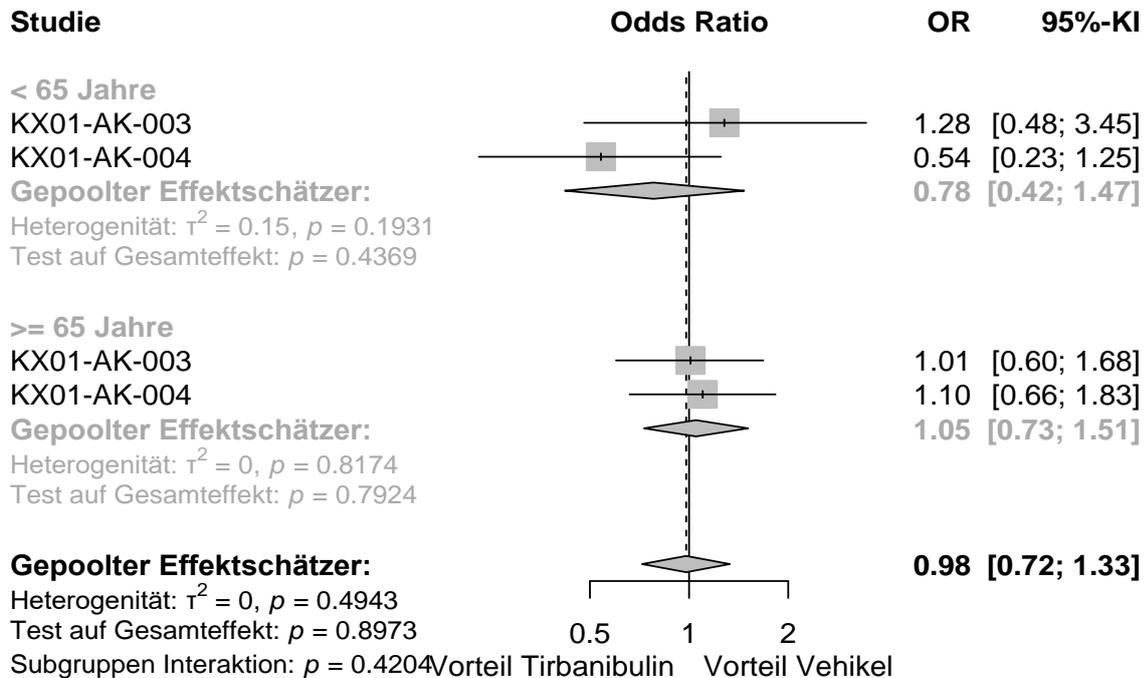
**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

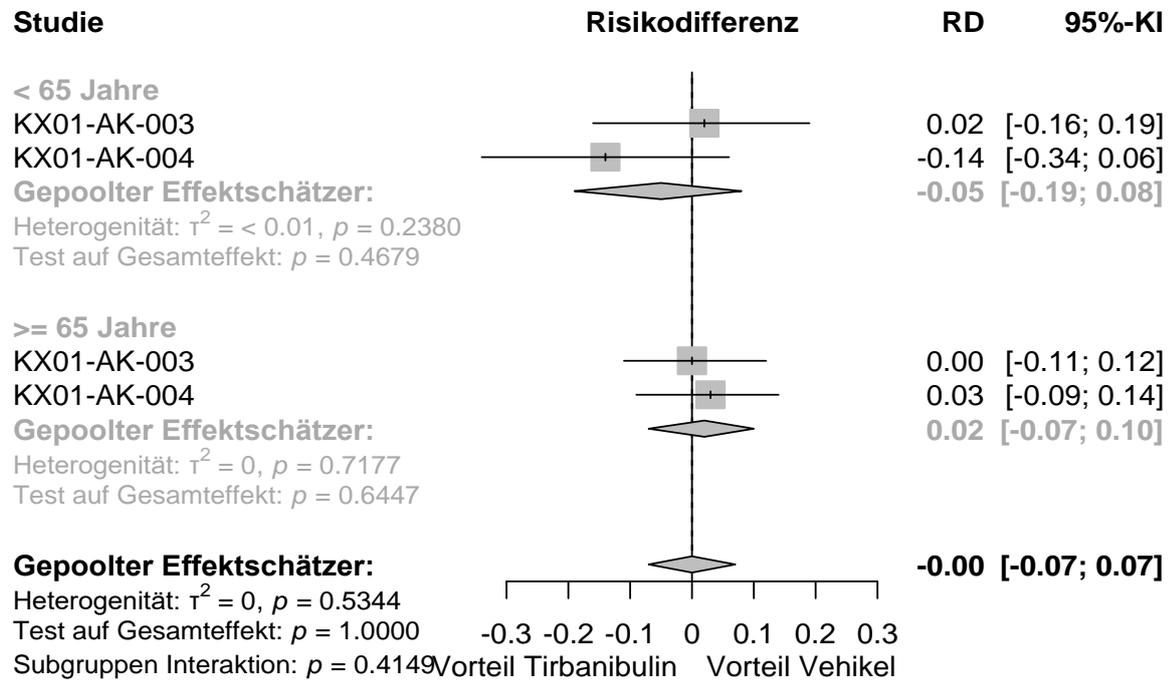
Begründung für die Einstufung:

---

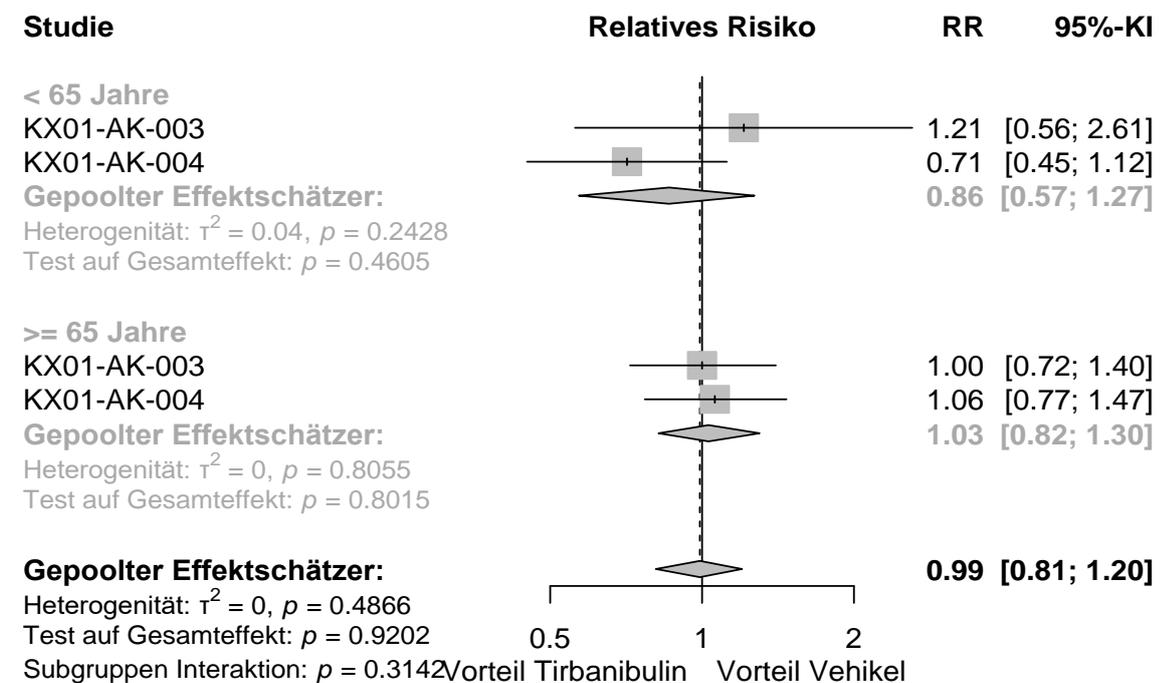
---

**Anhang 4-G: Ergänzende Analysen****G.1: Subgruppenanalysen aus KX01-AK-003 und KX01-AK-004****Subgruppenanalyse: jegliche unerwünschte Ereignisse in der Subgruppe Alter - Odds Ratio**

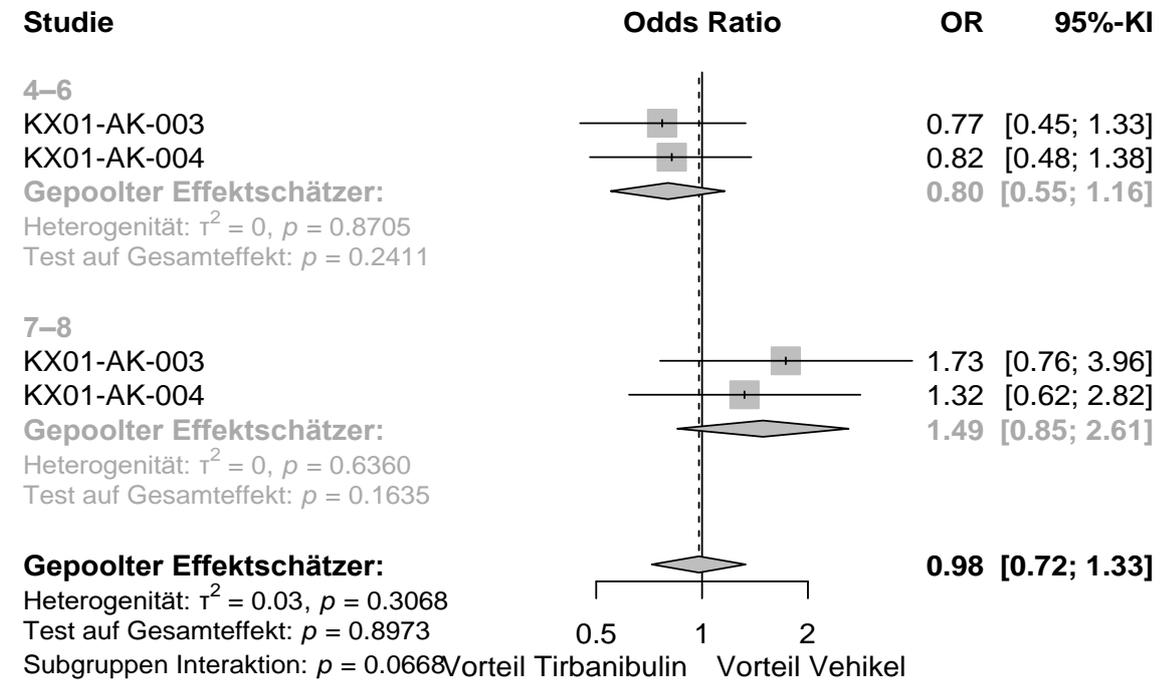
**Subgruppenanalyse: jegliche unerwünschte Ereignisse in der Subgruppe Alter - Risikodifferenz**



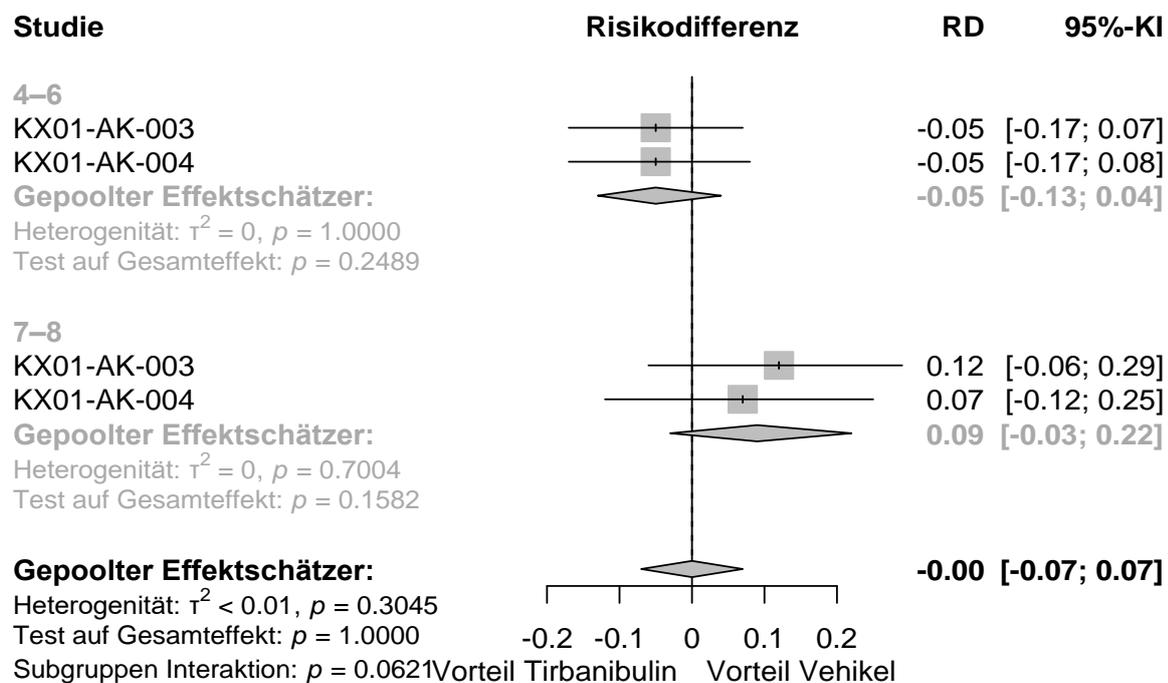
**Subgruppenanalyse: jegliche unerwünschte Ereignisse in der Subgruppe Alter - Relatives Risiko**



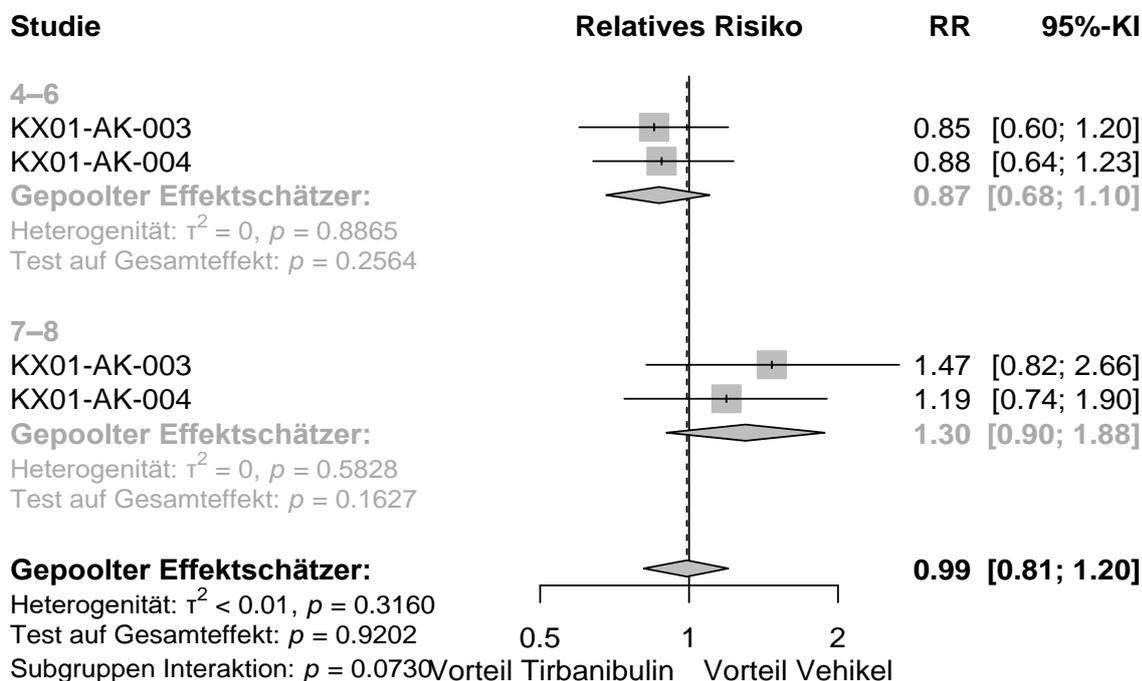
**Subgruppenanalyse: jegliche unerwünschte Ereignisse in der Subgruppe Anzahl der Läsionen bei Baseline - Odds Ratio**



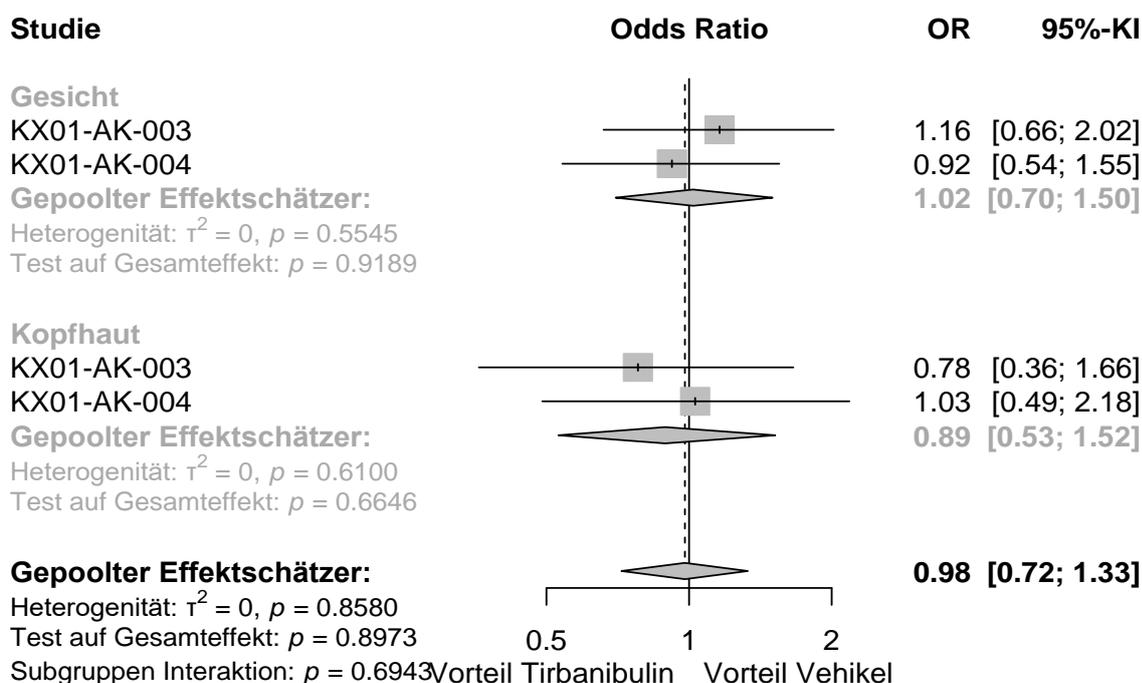
**Subgruppenanalyse: jegliche unerwünschte Ereignisse in der Subgruppe Anzahl der Läsionen bei Baseline - Risikodifferenz**



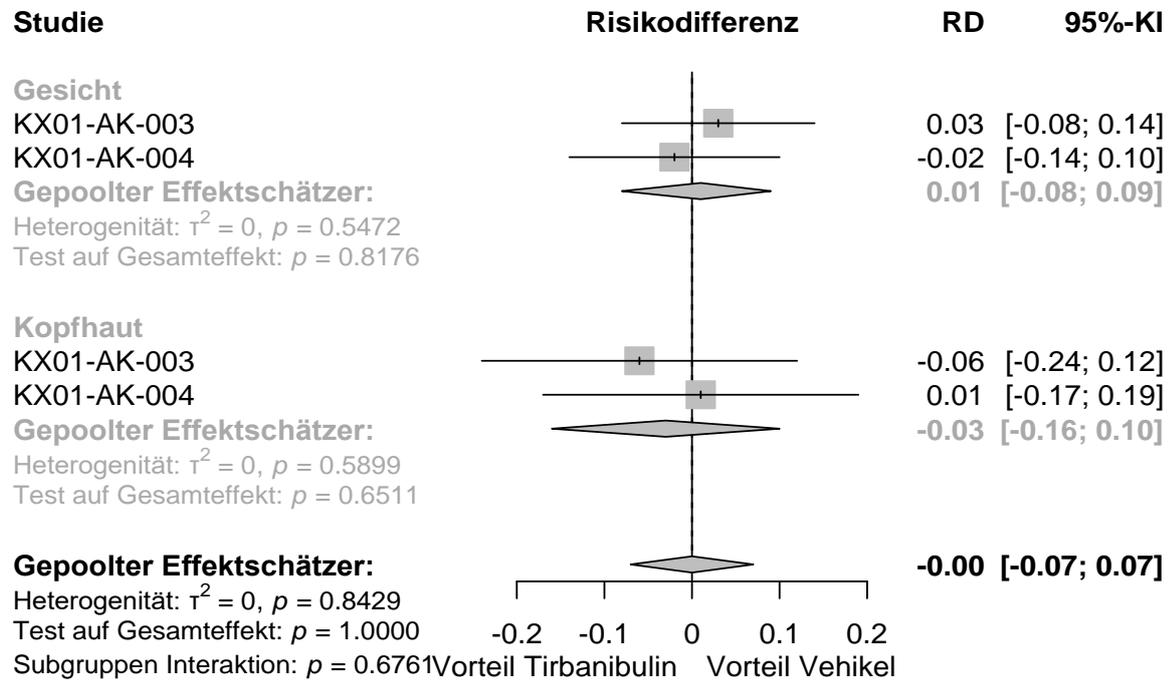
**Subgruppenanalyse: jegliche unerwünschte Ereignisse in der Subgruppe Anzahl der Läsionen bei Baseline - Relatives Risiko**



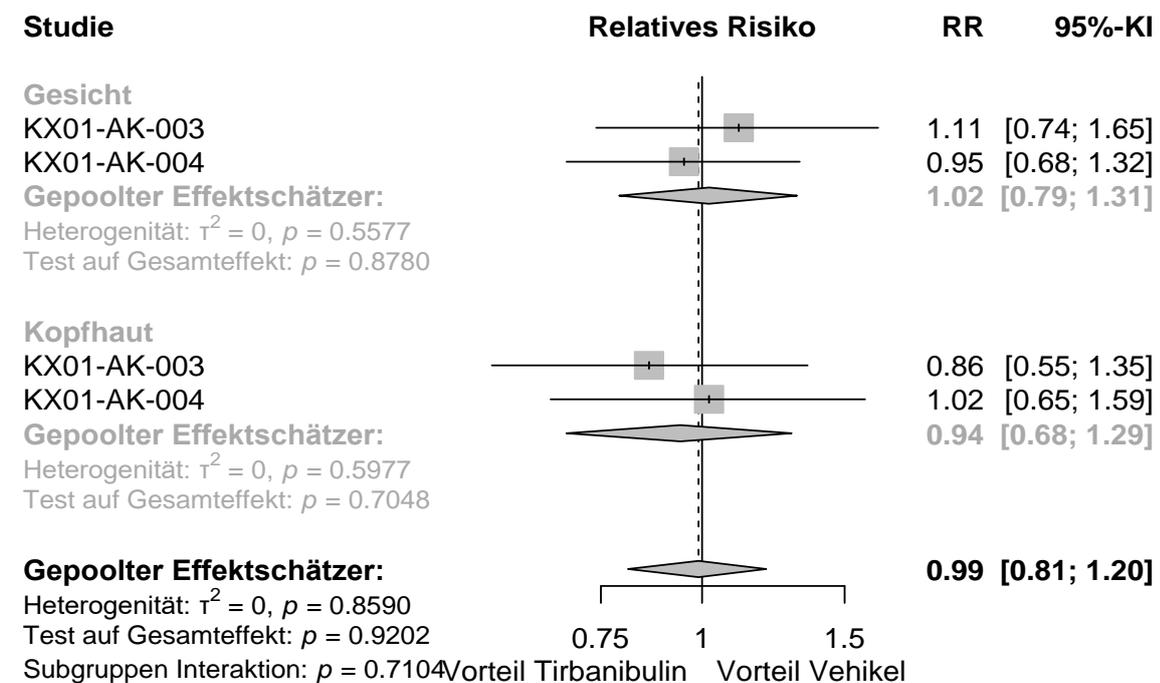
**Subgruppenanalyse: jegliche unerwünschte Ereignisse in der Subgruppe Behandlungslokalisation - Odds Ratio**



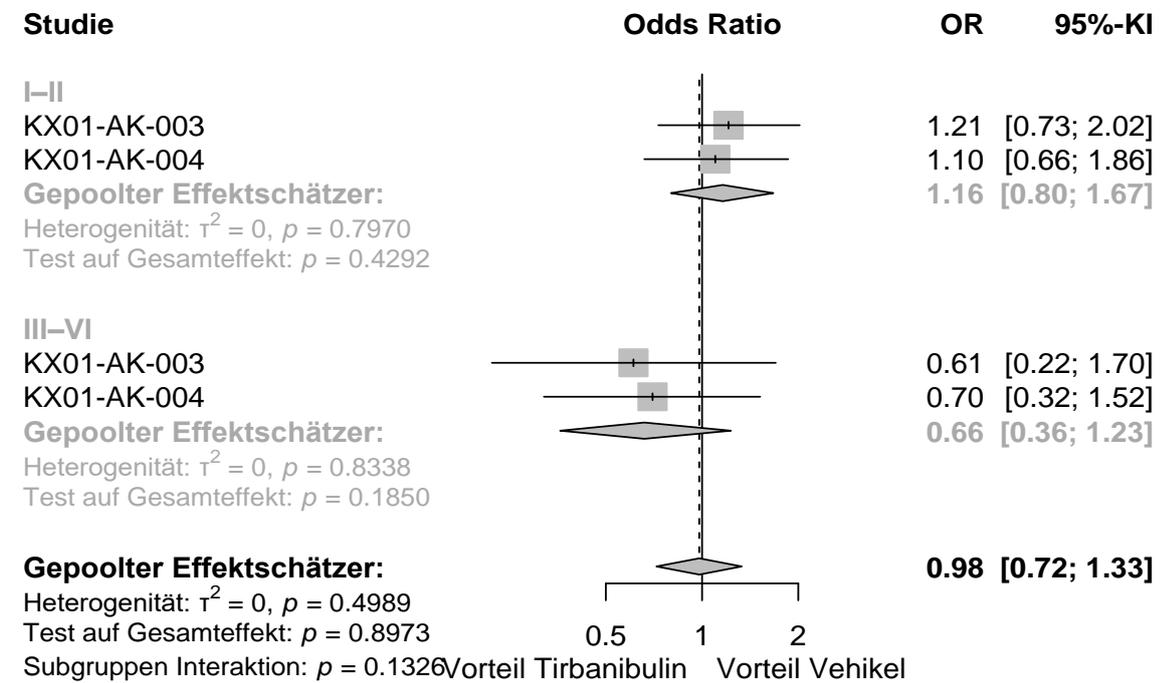
**Subgruppenanalyse: jegliche unerwünschte Ereignisse in der Subgruppe  
Behandlungslokalisation - Risikodifferenz**



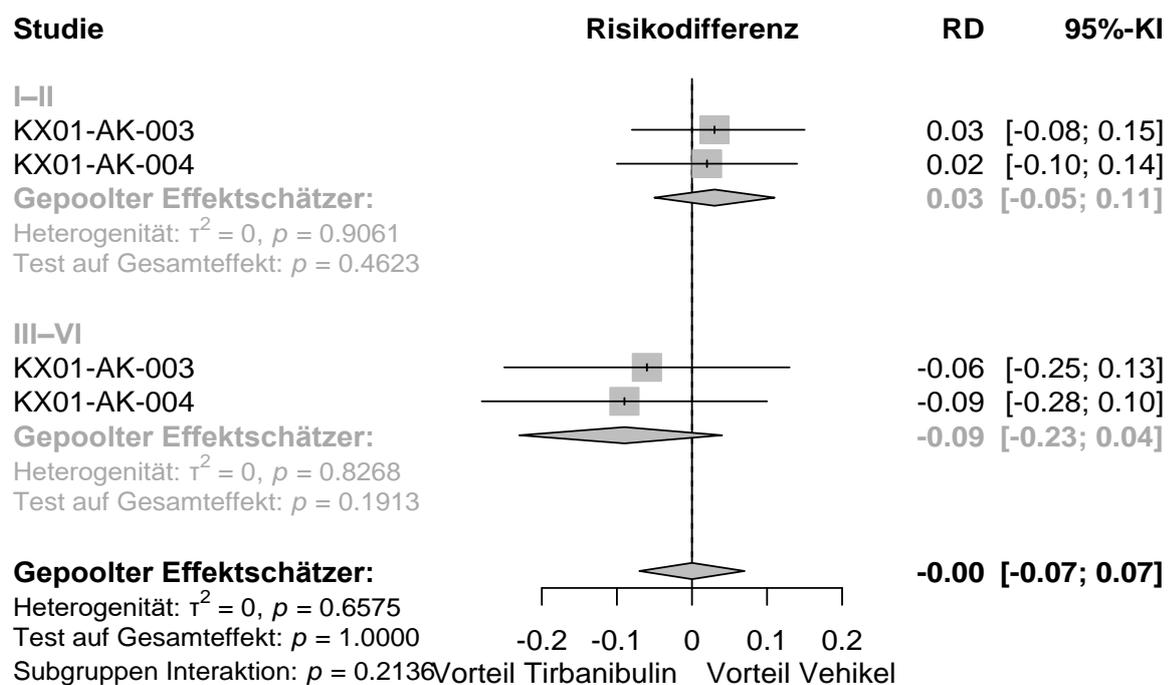
**Subgruppenanalyse: jegliche unerwünschte Ereignisse in der Subgruppe  
Behandlungslokalisation - Relatives Risiko**



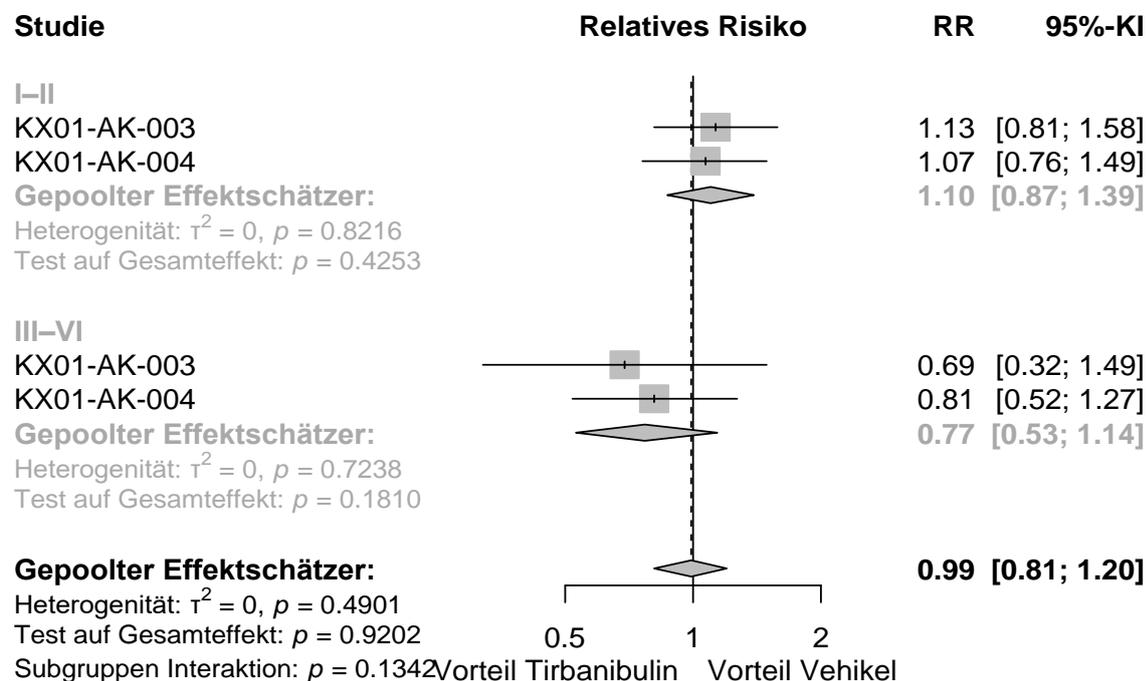
**Subgruppenanalyse: jegliche unerwünschte Ereignisse in der Subgruppe Fitzpatrick Hauttyp - Odds Ratio**



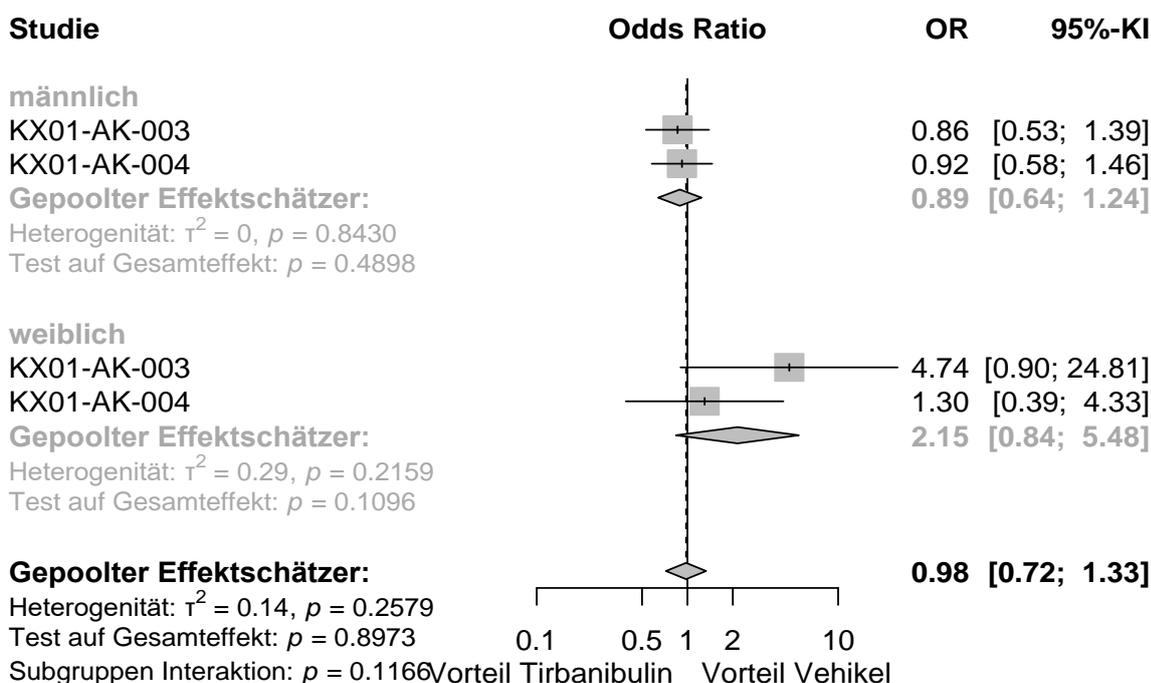
**Subgruppenanalyse: jegliche unerwünschte Ereignisse in der Subgruppe Fitzpatrick Hauttyp - Risikodifferenz**



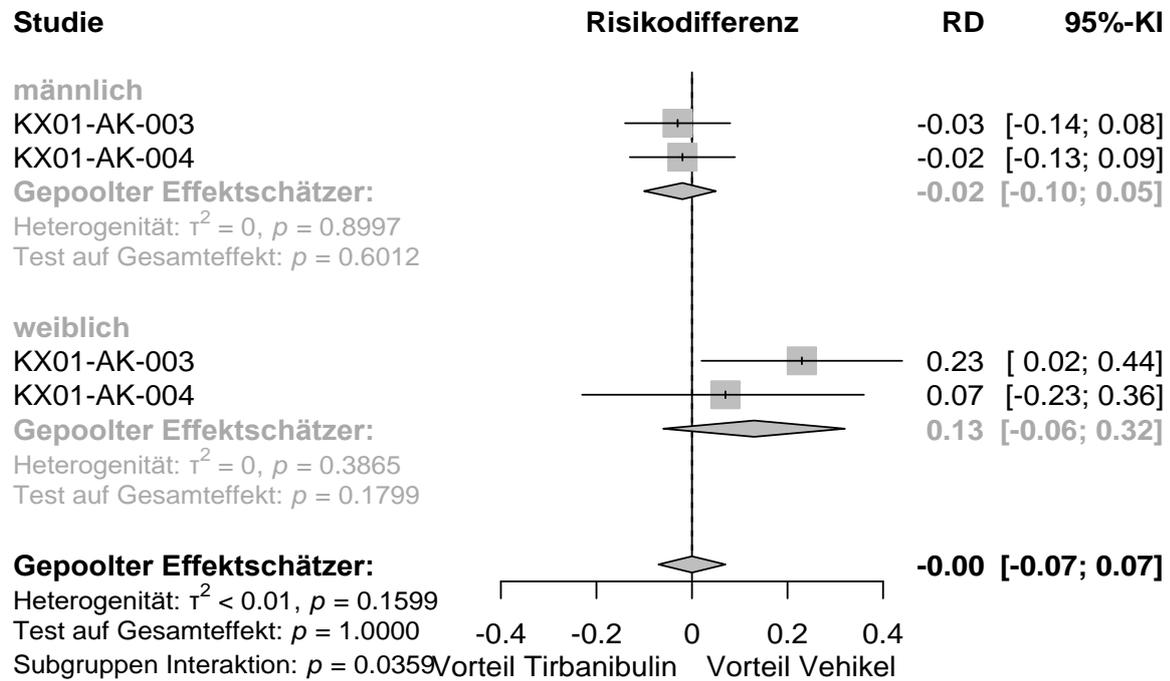
### Subgruppenanalyse: jegliche unerwünschte Ereignisse in der Subgruppe Fitzpatrick Hauttyp - Relatives Risiko



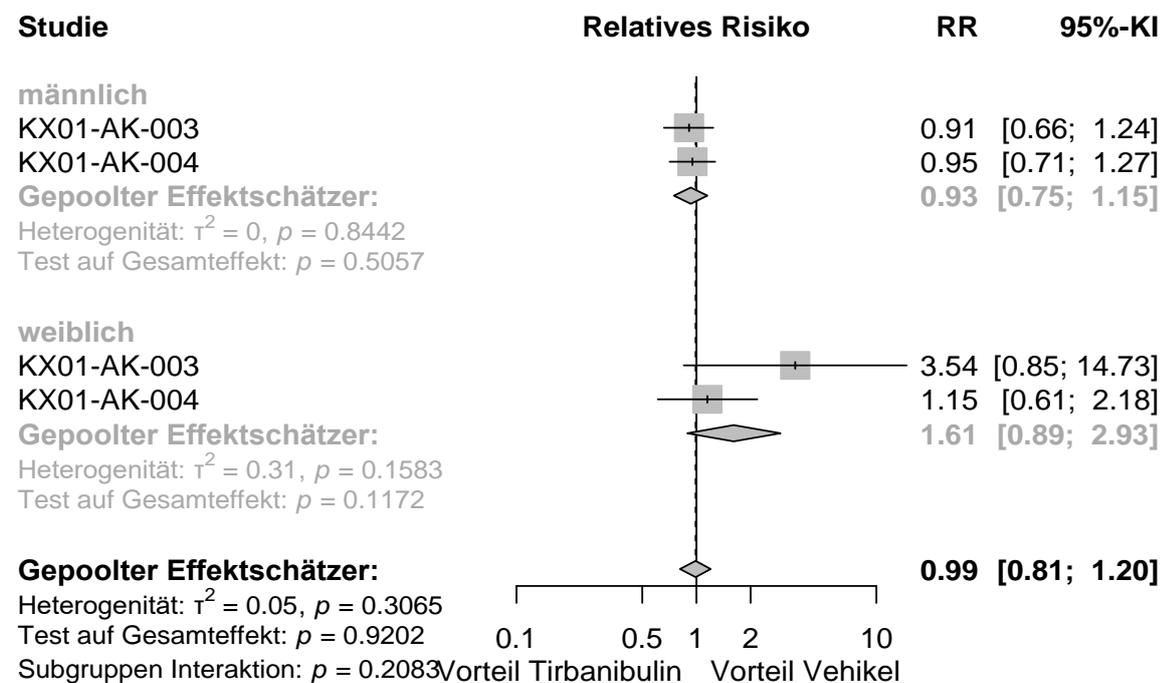
### Subgruppenanalyse: jegliche unerwünschte Ereignisse in der Subgruppe Geschlecht - Odds Ratio



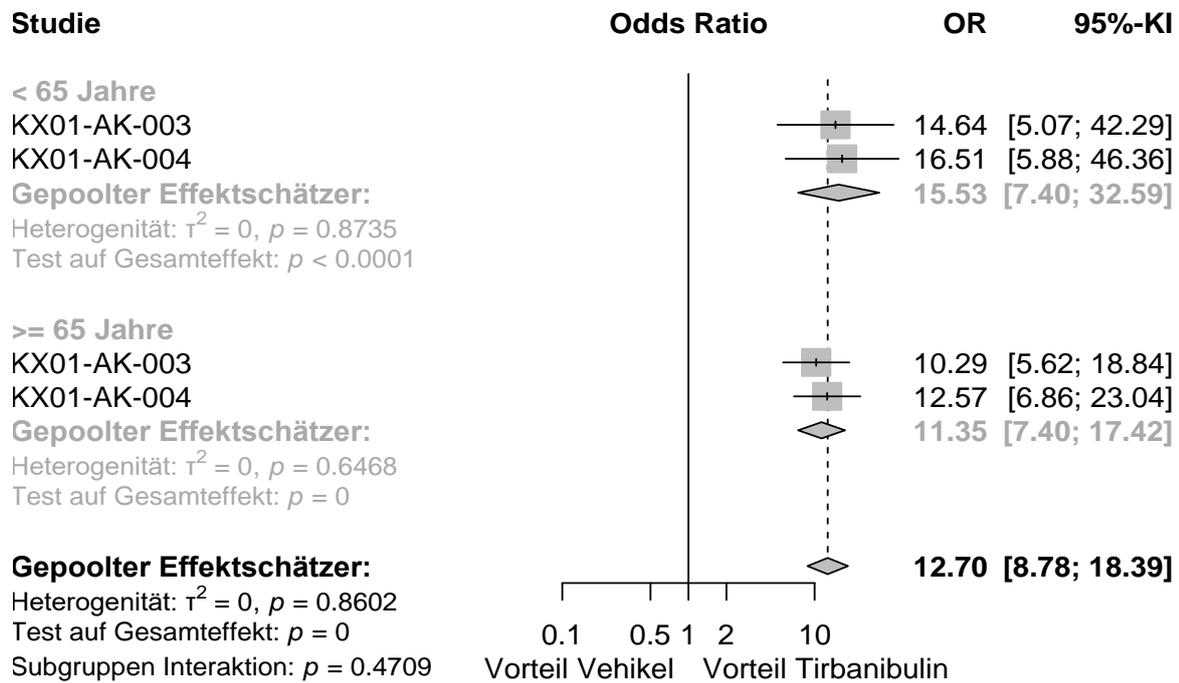
**Subgruppenanalyse: jegliche unerwünschte Ereignisse in der Subgruppe Geschlecht - Risikodifferenz**



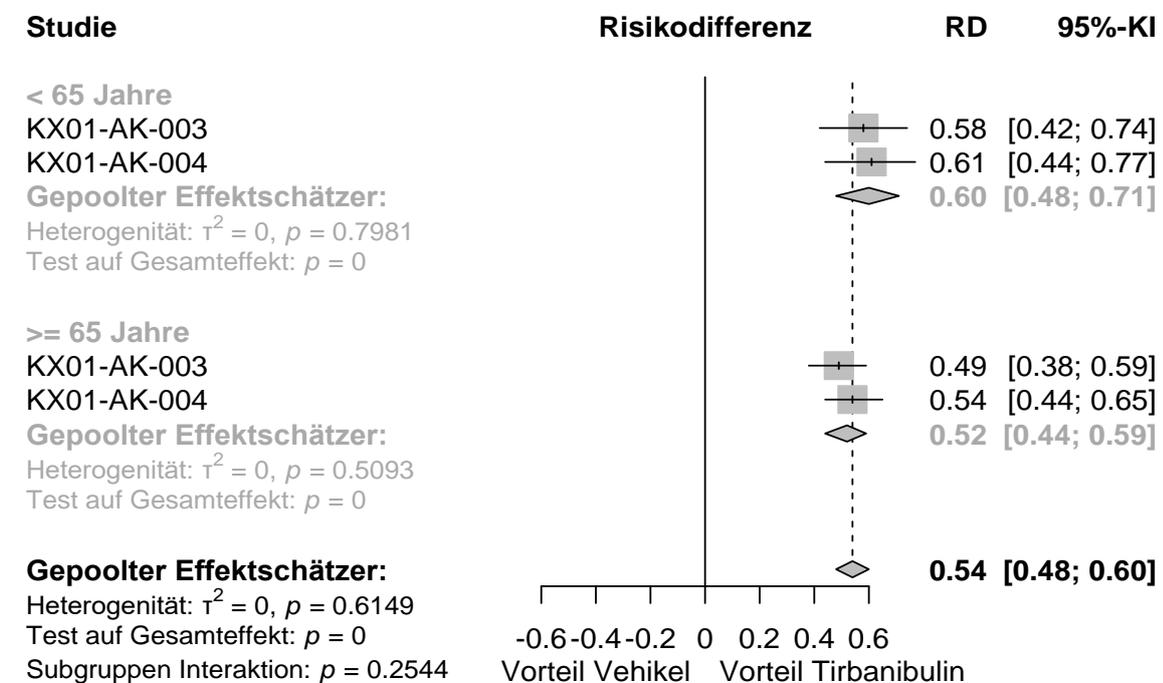
**Subgruppenanalyse: jegliche unerwünschte Ereignisse in der Subgruppe Geschlecht - Relatives Risiko**



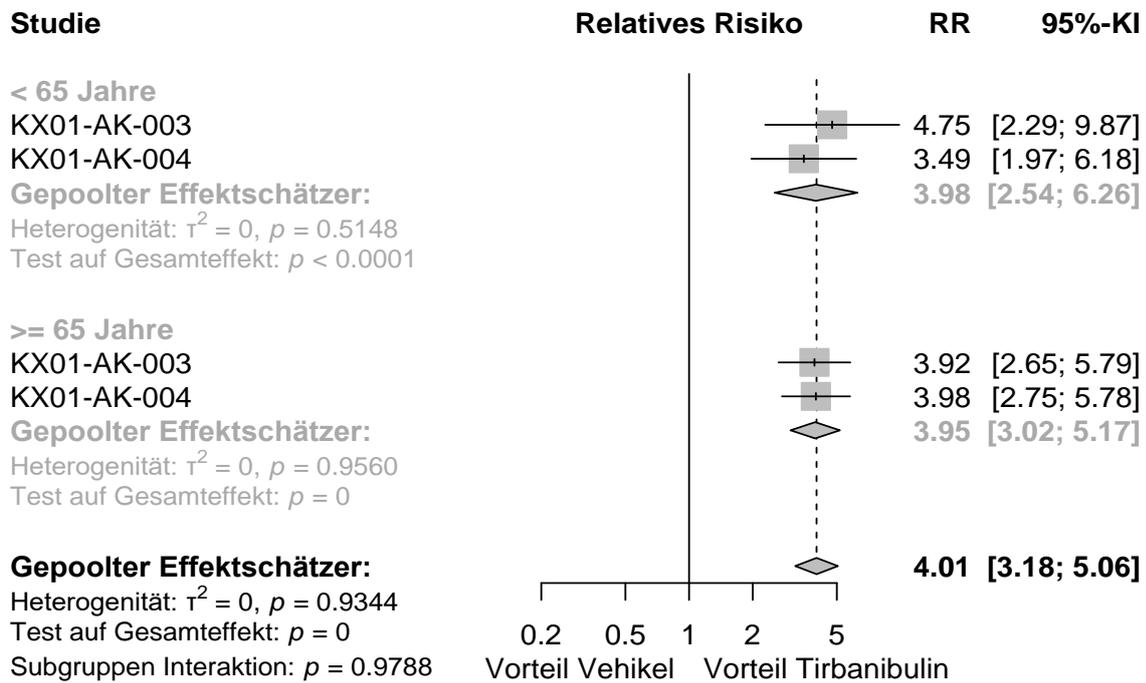
**Subgruppenanalyse: partielle Abheilung in der Subgruppe Alter - Odds Ratio**



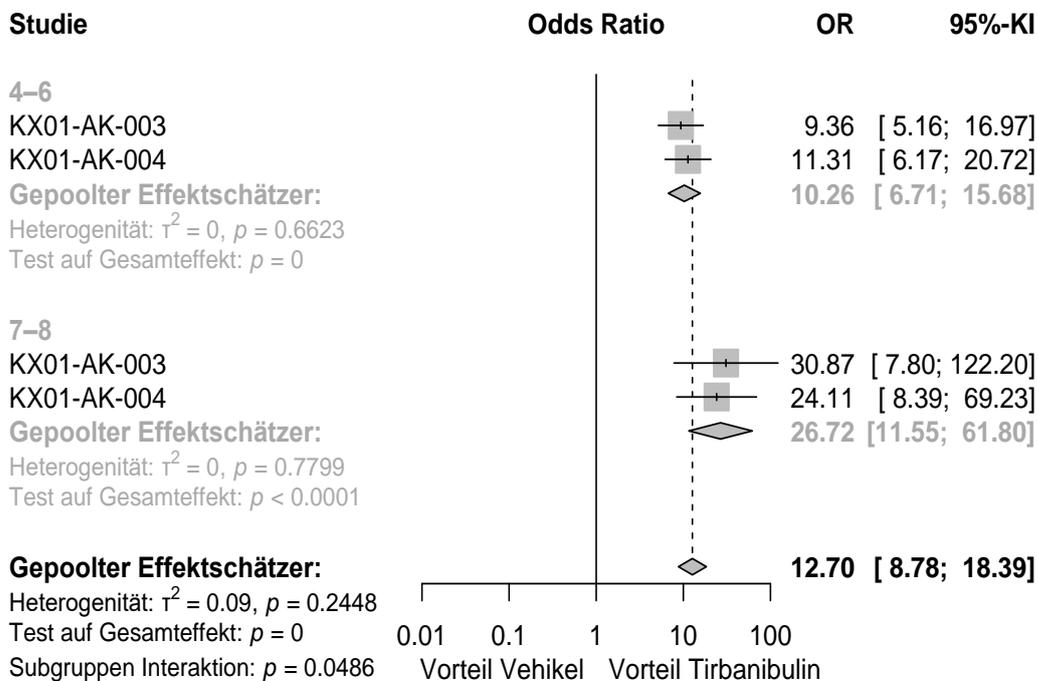
**Subgruppenanalyse: partielle Abheilung in der Subgruppe Alter - Risikodifferenz**



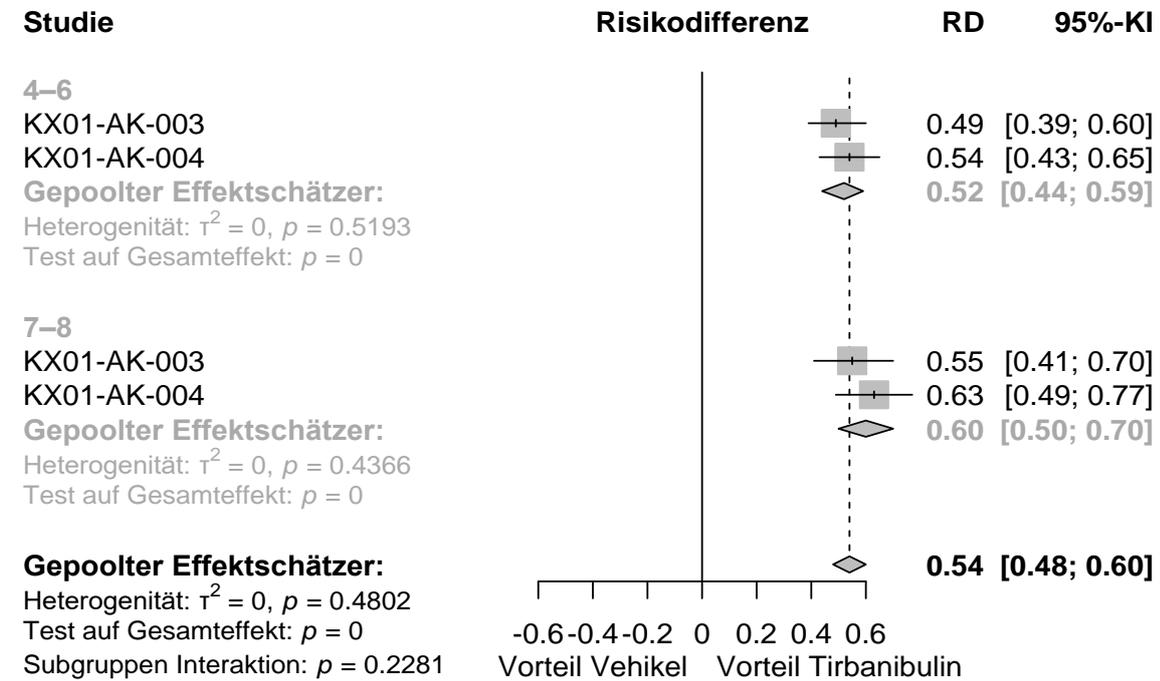
**Subgruppenanalyse: partielle Abheilung in der Subgruppe Alter - Relatives Risiko**



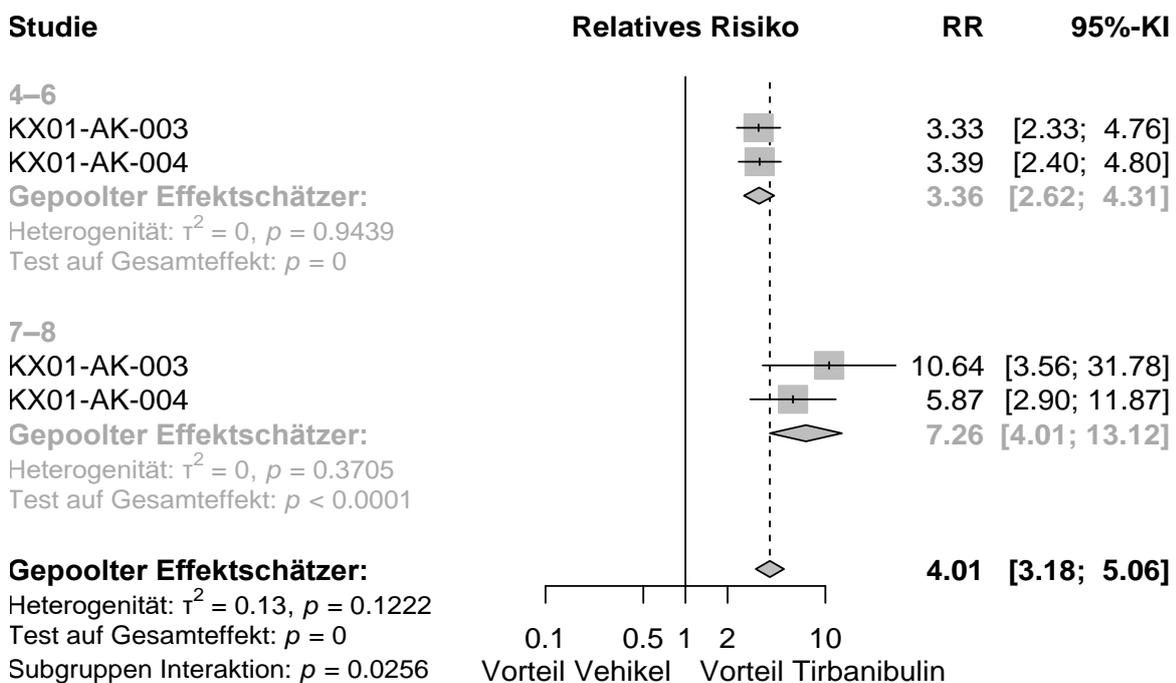
**Subgruppenanalyse: partielle Abheilung in der Subgruppe Anzahl der Läsionen bei Baseline - Odds Ratio**



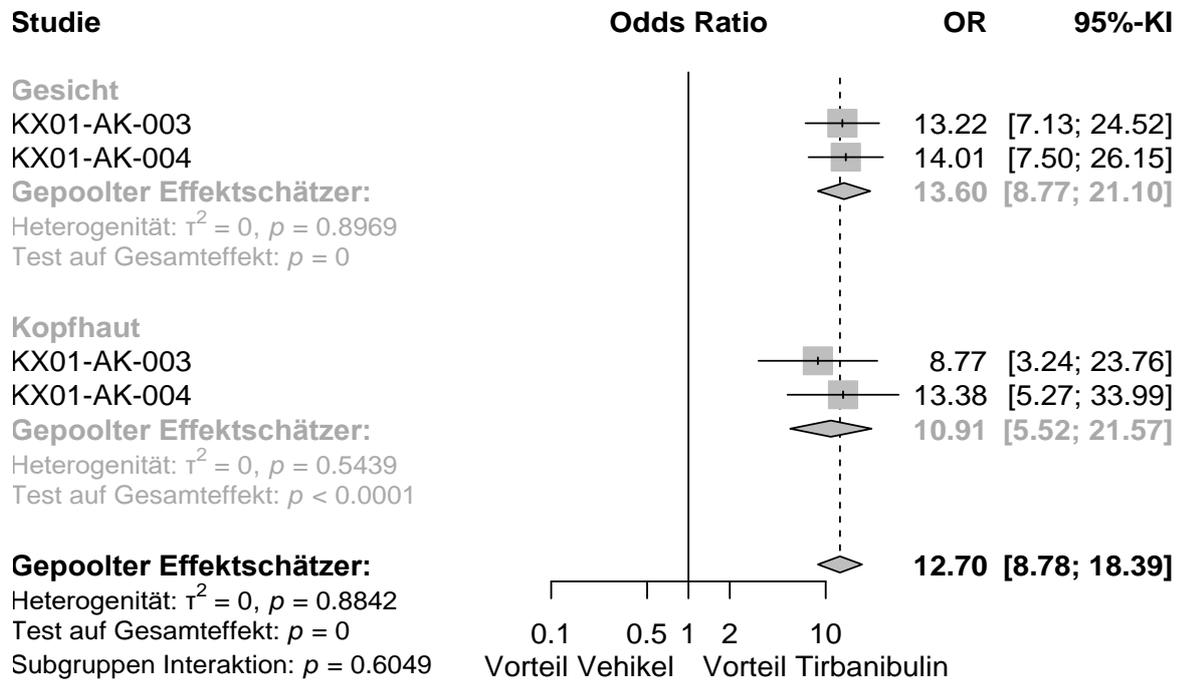
**Subgruppenanalyse: partielle Abheilung in der Subgruppe Anzahl der Läsionen bei Baseline - Risikodifferenz**



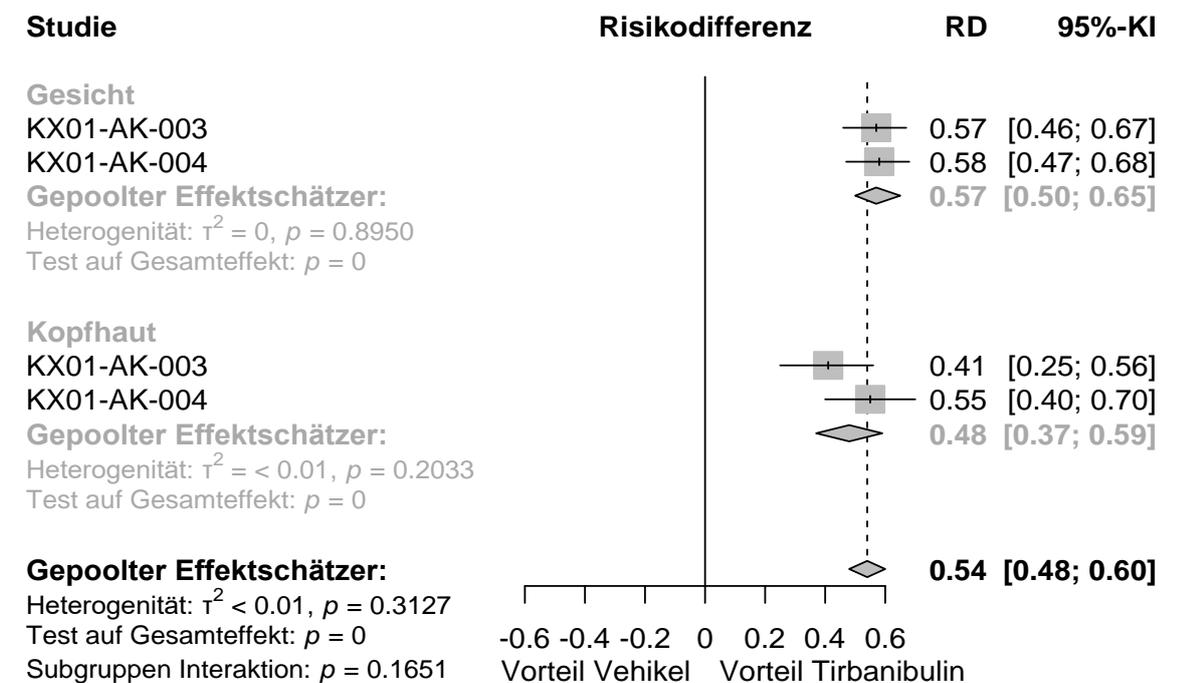
**Subgruppenanalyse: partielle Abheilung in der Subgruppe Anzahl der Läsionen bei Baseline - Relatives Risiko**



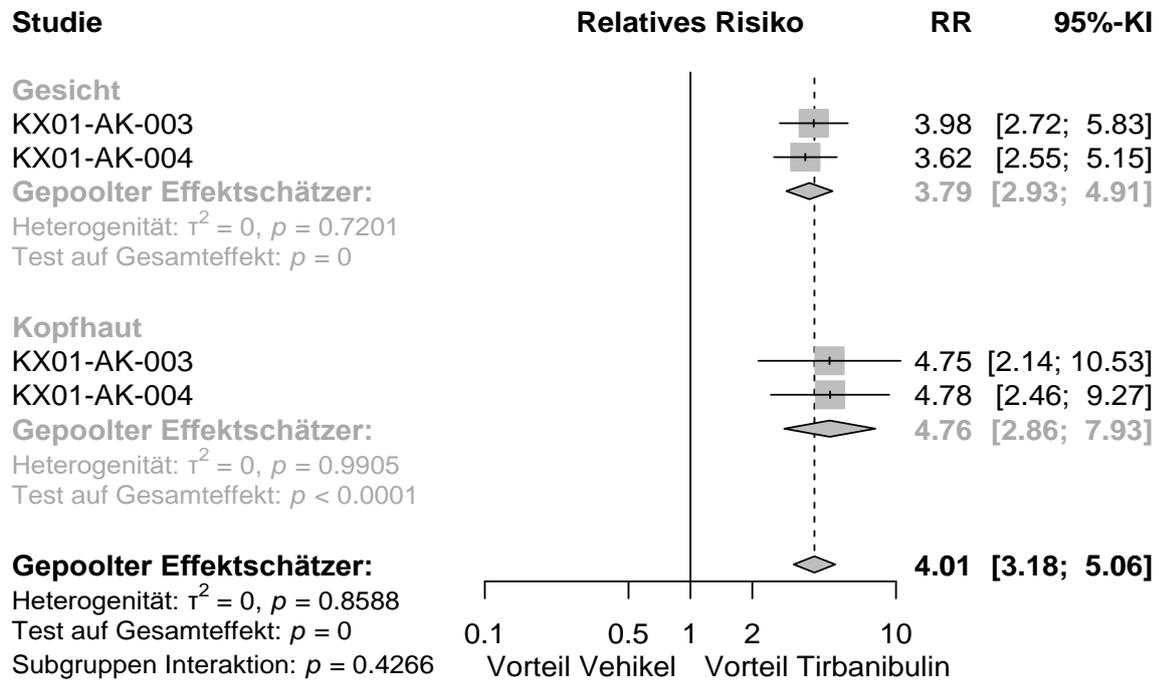
**Subgruppenanalyse: partielle Abheilung in der Subgruppe Behandlungslokalisierung - Odds Ratio**



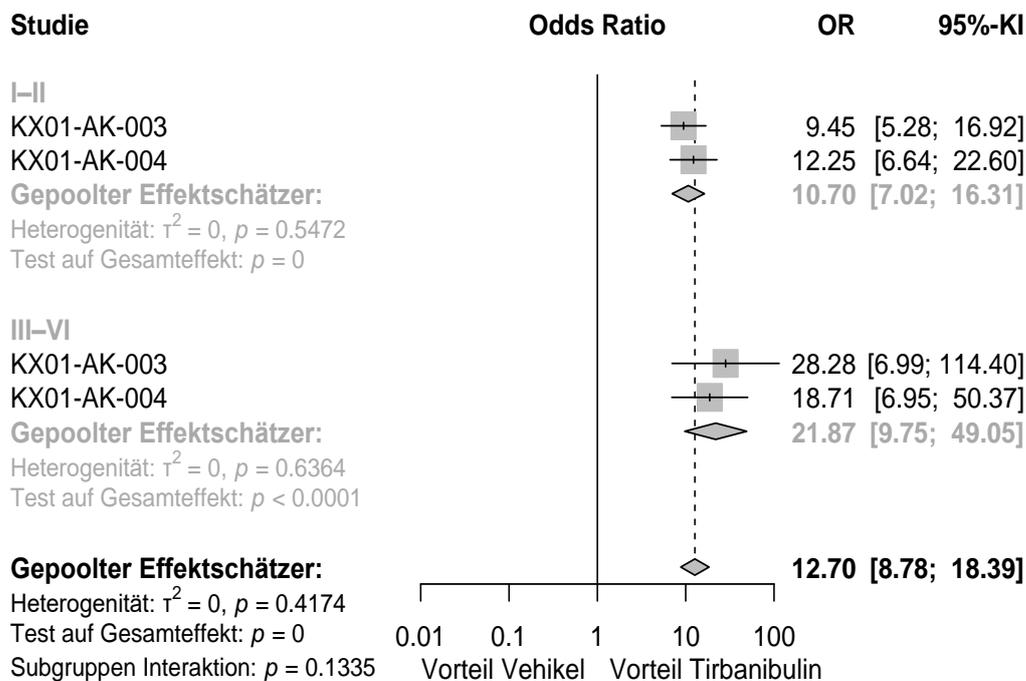
**Subgruppenanalyse: partielle Abheilung in der Subgruppe Behandlungslokalisierung - Risikodifferenz**



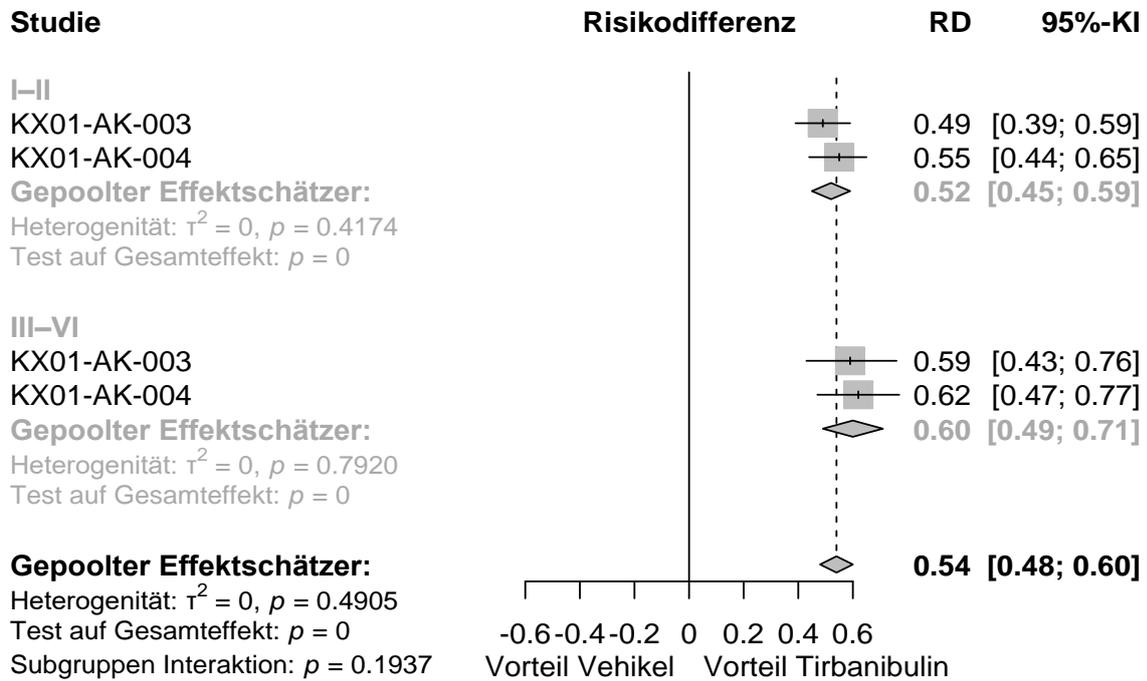
**Subgruppenanalyse: partielle Abheilung in der Subgruppe Behandlungslokalisierung - Relatives Risiko**



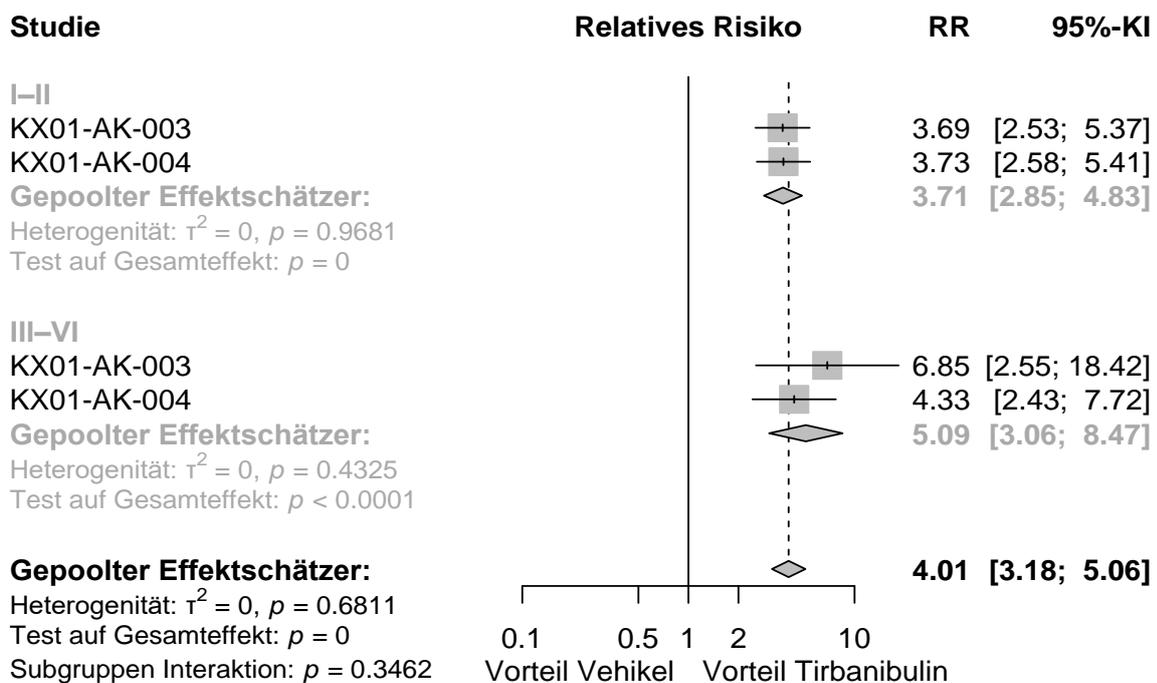
**Subgruppenanalyse: partielle Abheilung in der Subgruppe Fitzpatrick Hauttyp - Odds Ratio**



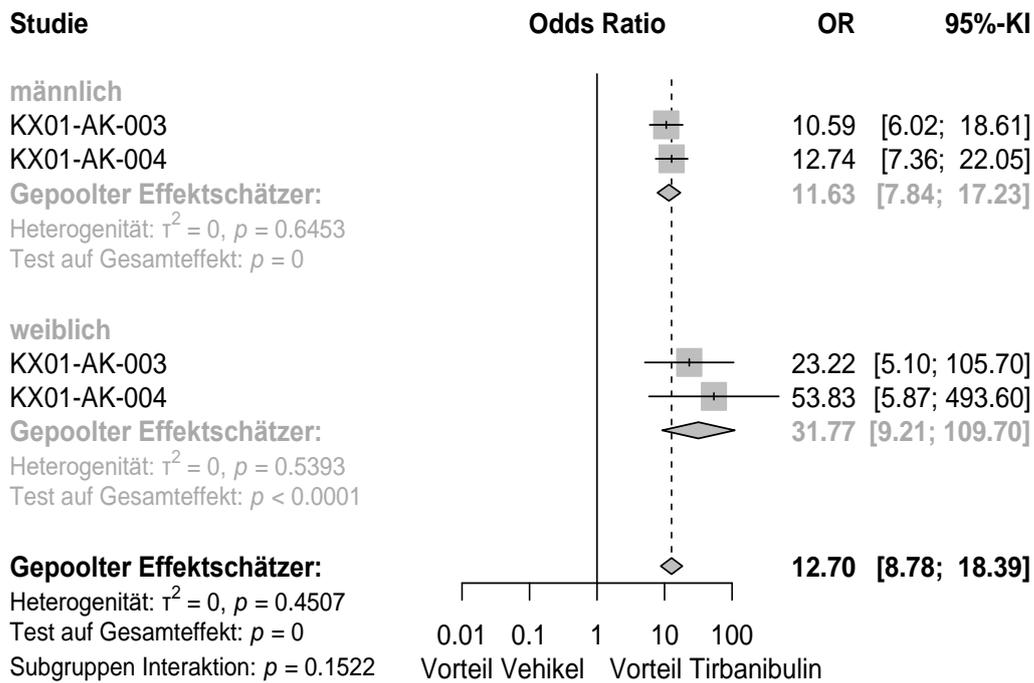
**Subgruppenanalyse: partielle Abheilung in der Subgruppe Fitzpatrick Hauttyp - Risikodifferenz**



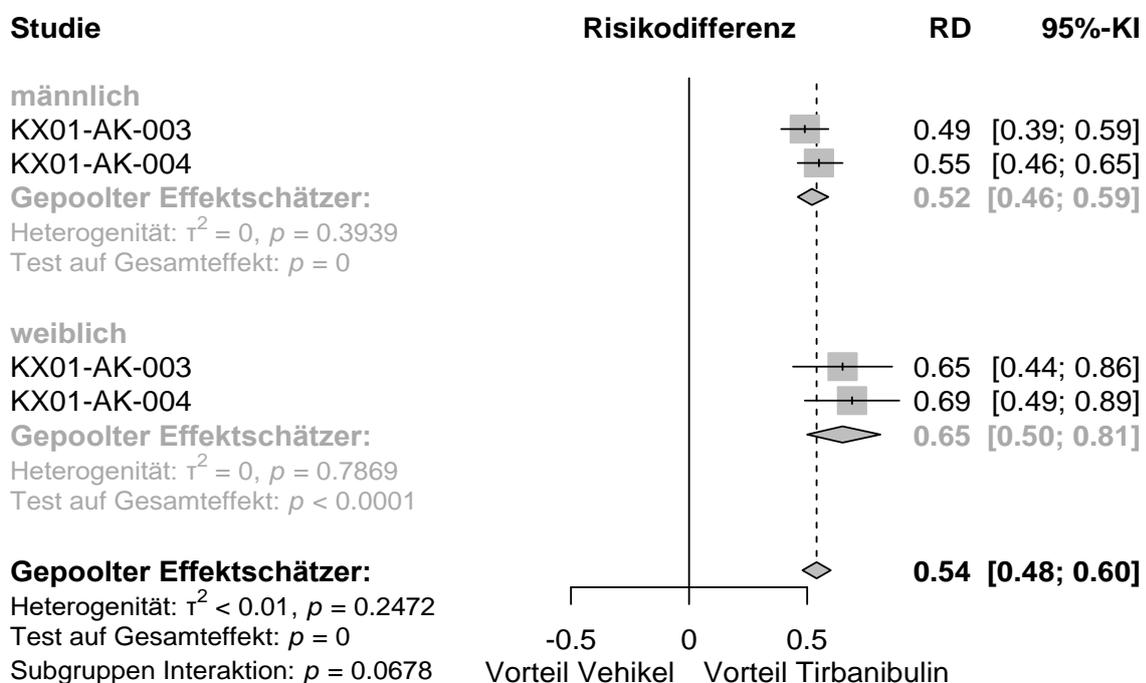
**Subgruppenanalyse: partielle Abheilung in der Subgruppe Fitzpatrick Hauttyp - Relatives Risiko**



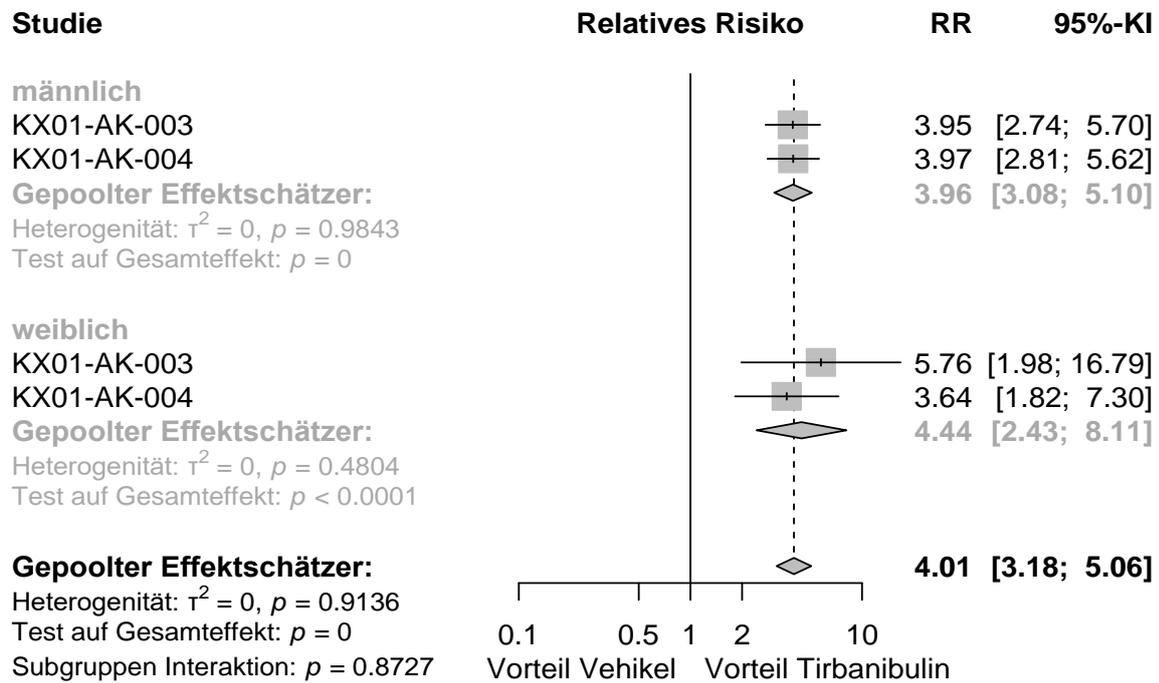
**Subgruppenanalyse: partielle Abheilung in der Subgruppe Geschlecht - Odds Ratio**



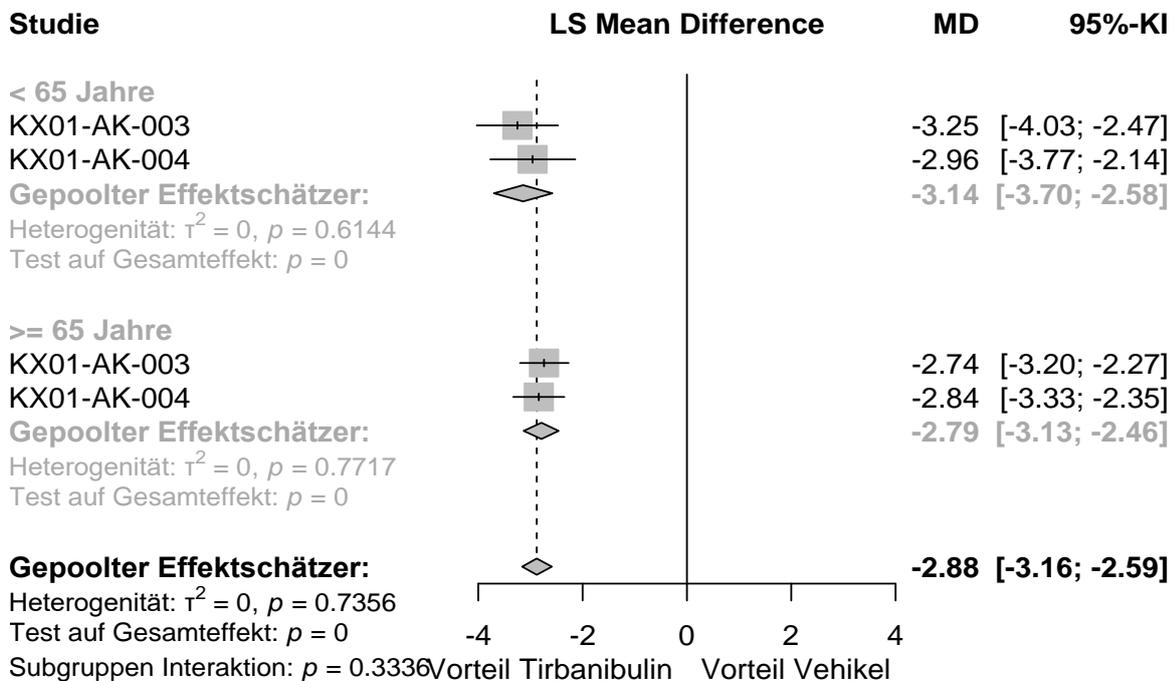
**Subgruppenanalyse: partielle Abheilung in der Subgruppe Geschlecht - Risikodifferenz**



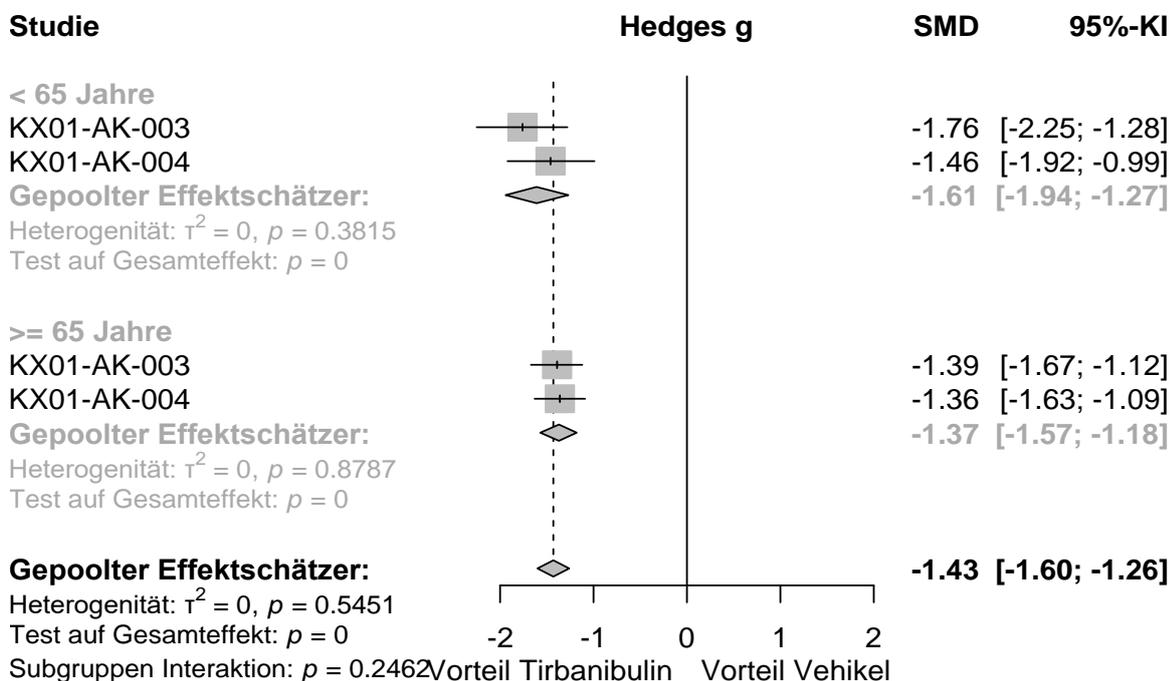
**Subgruppenanalyse: partielle Abheilung in der Subgruppe Geschlecht - Relatives Risiko**



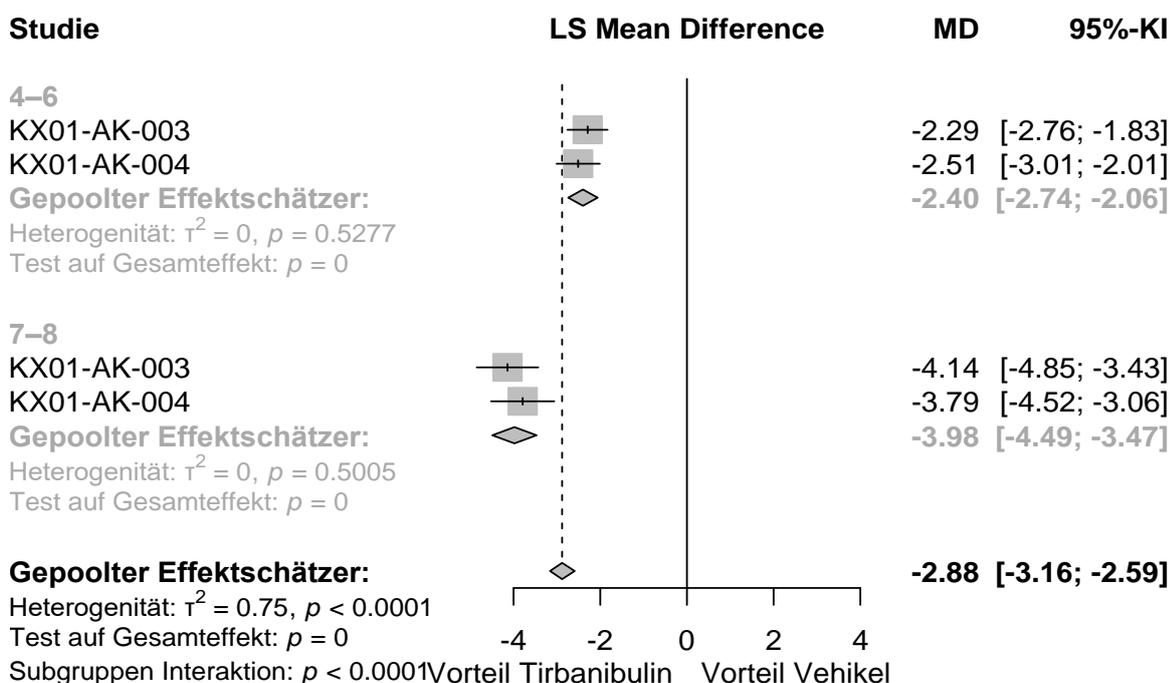
**Subgruppenanalyse: Reduktion der Anzahl klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen in der Subgruppe Alter - LS Mean Difference**



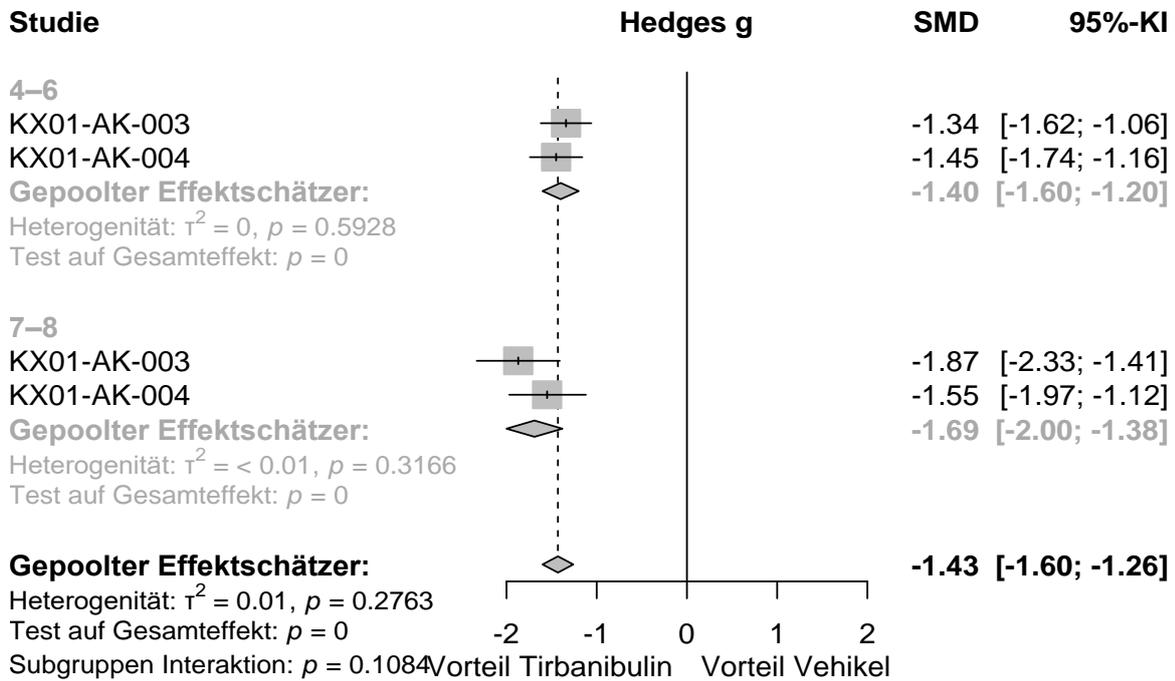
**Subgruppenanalyse: Reduktion der Anzahl klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen in der Subgruppe Alter - Hedges' g**



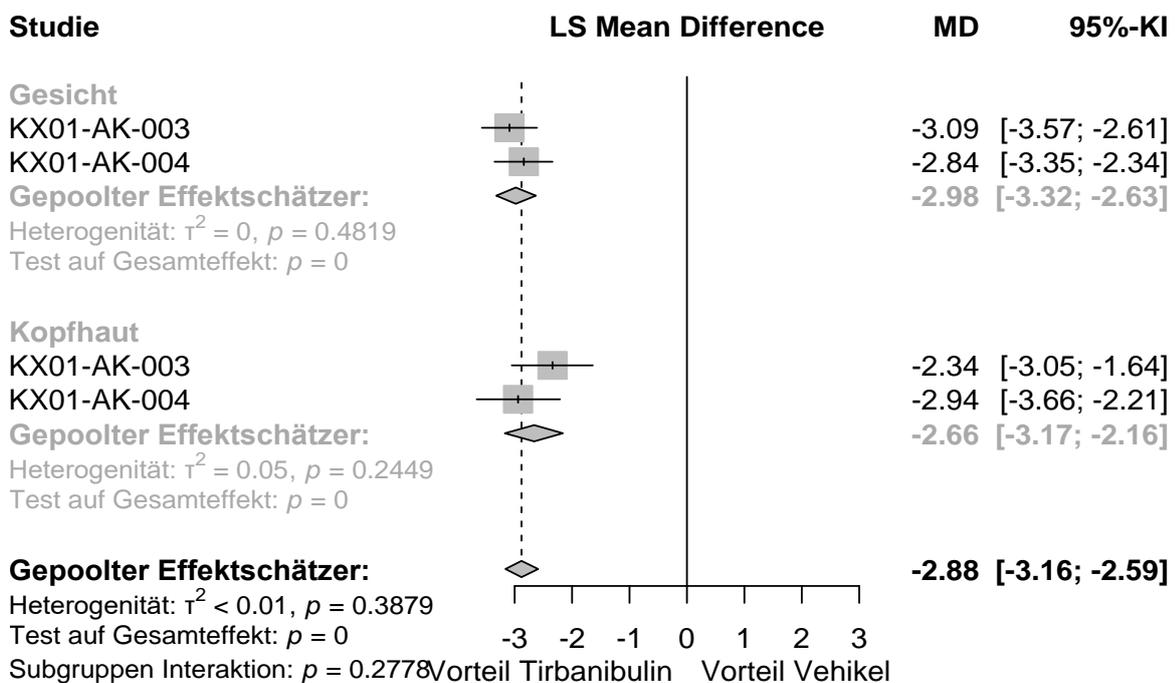
**Subgruppenanalyse: Reduktion der Anzahl klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen in der Subgruppe Anzahl der Läsionen bei Baseline - LS Mean Difference**



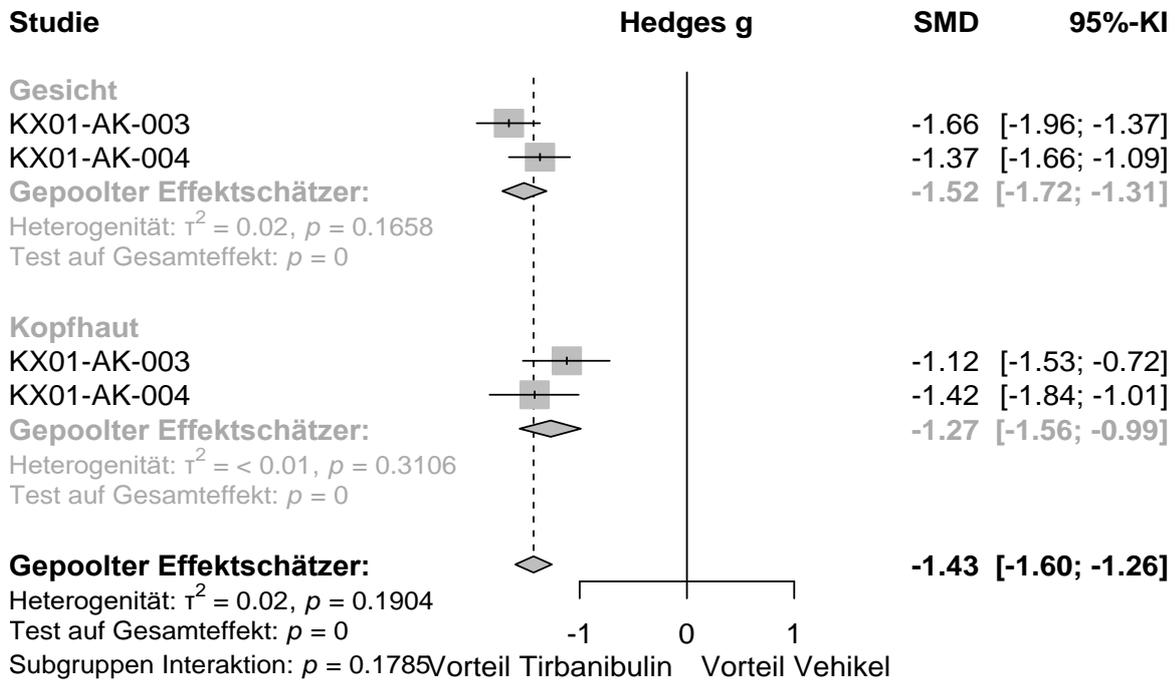
**Subgruppenanalyse: Reduktion der Anzahl klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen in der Subgruppe Anzahl der Läsionen bei Baseline - Hedges' g**



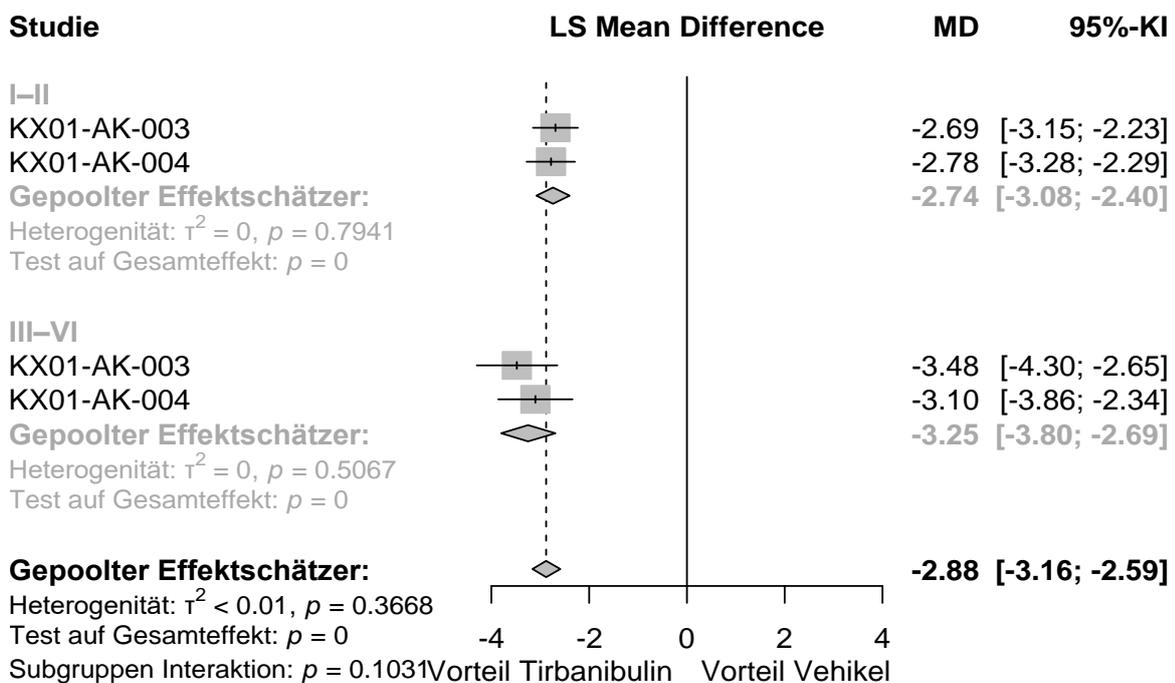
**Subgruppenanalyse: Reduktion der Anzahl klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen in der Subgruppe Behandlungslokalisierung - LS Mean Difference**



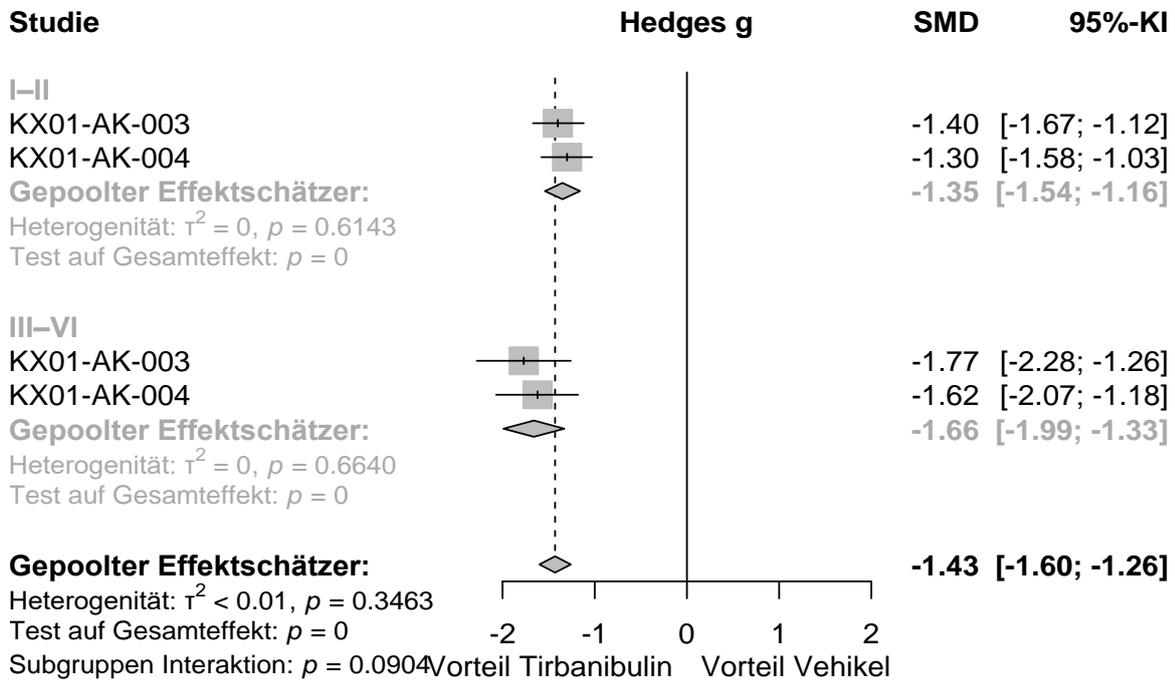
**Subgruppenanalyse: Reduktion der Anzahl klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen in der Subgruppe Behandlungslokalisierung - Hedges' g**



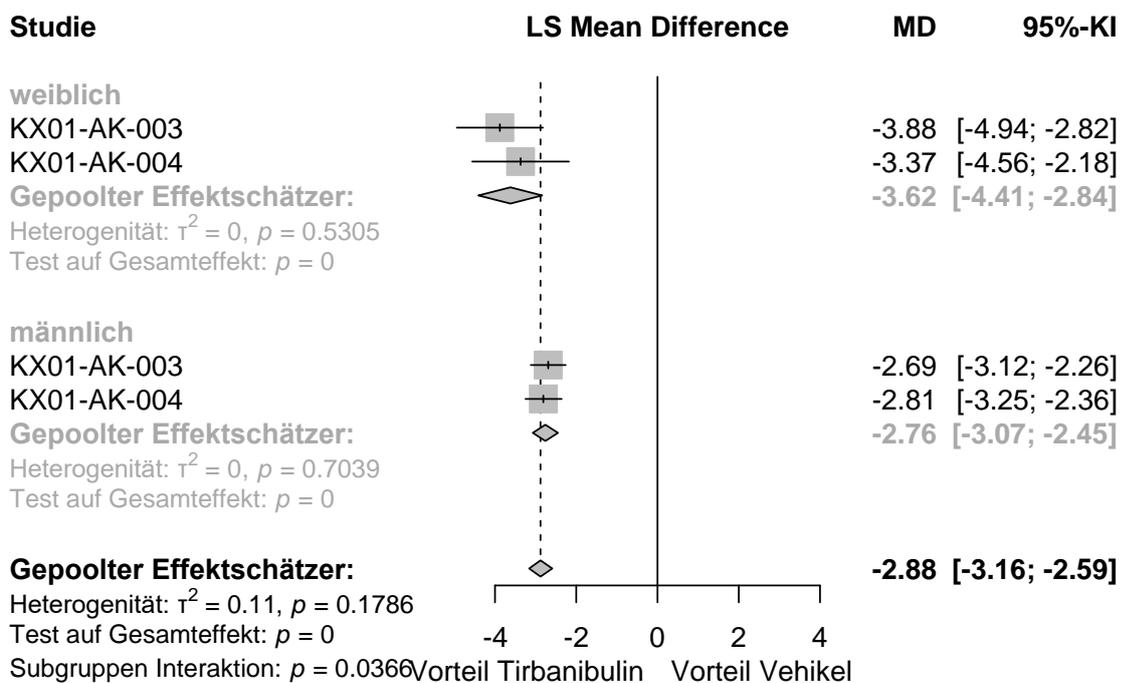
**Subgruppenanalyse: Reduktion der Anzahl klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen in der Subgruppe Fitzpatrick Hauttyp - LS Mean Difference**



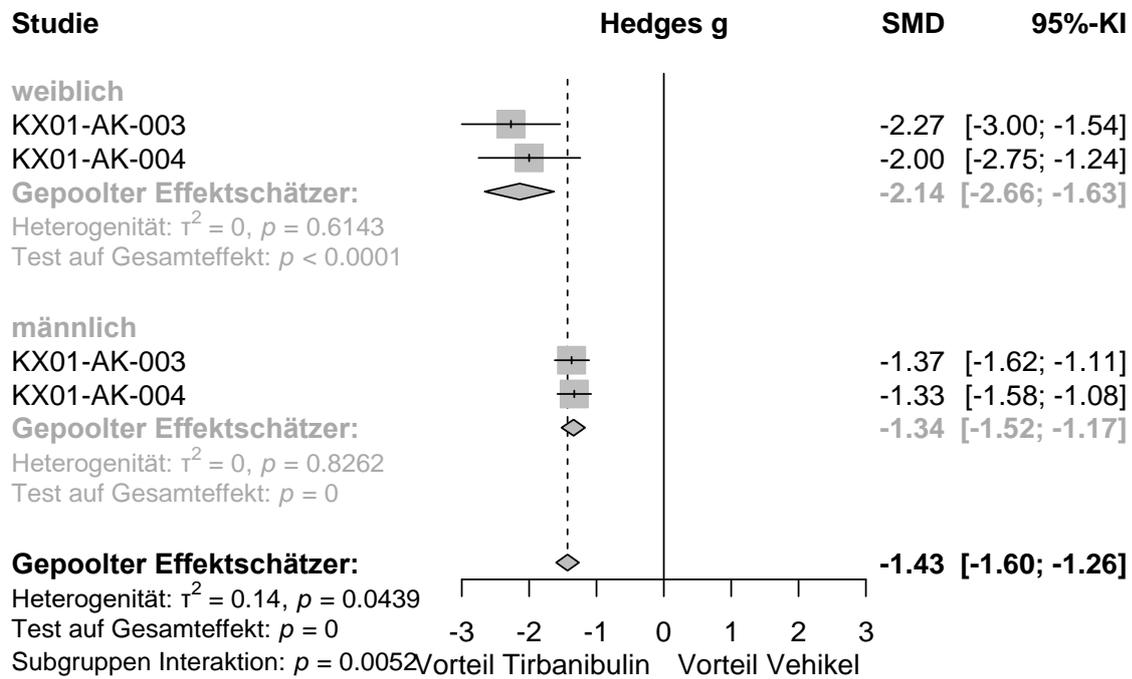
**Subgruppenanalyse: Reduktion der Anzahl klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen in der Subgruppe Fitzpatrick Hauttyp - Hedges' g**



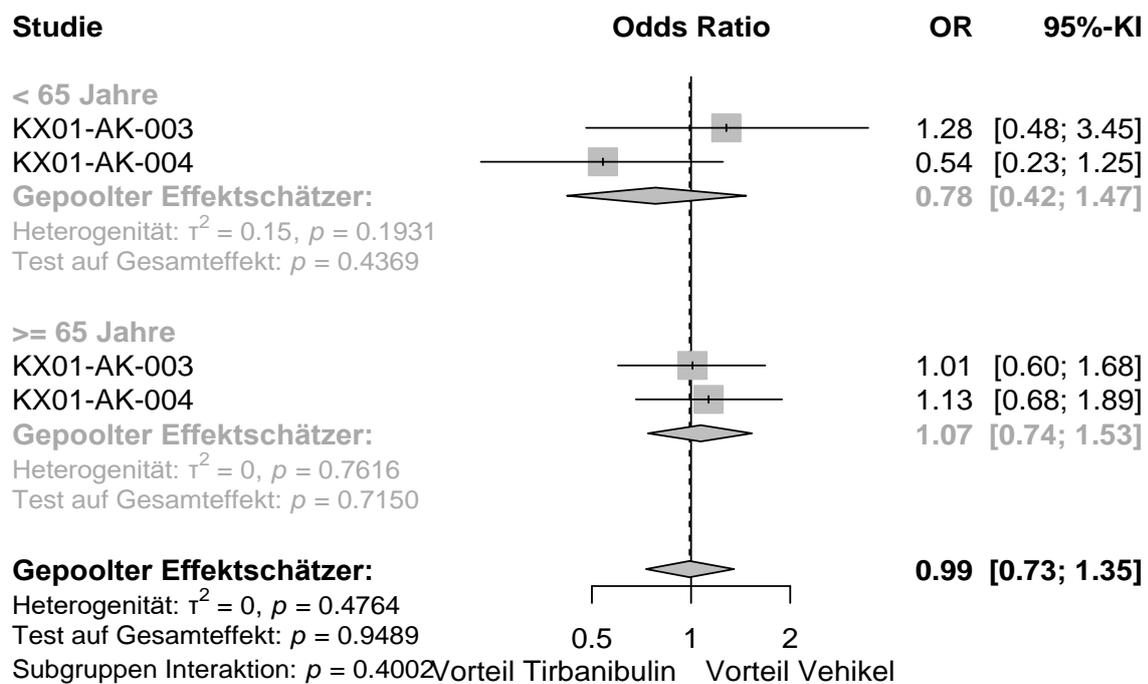
**Subgruppenanalyse: Reduktion der Anzahl klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen in der Subgruppe Geschlecht - LS Mean Difference**



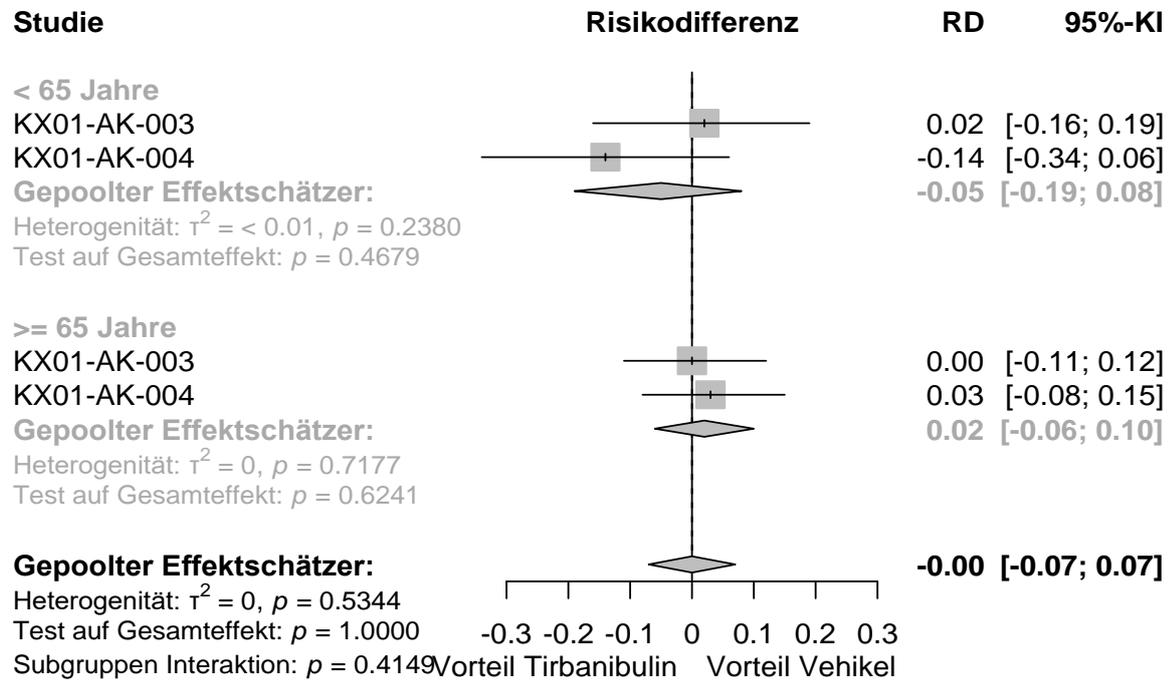
**Subgruppenanalyse: Reduktion der Anzahl klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen in der Subgruppe Geschlecht - Hedges' g**



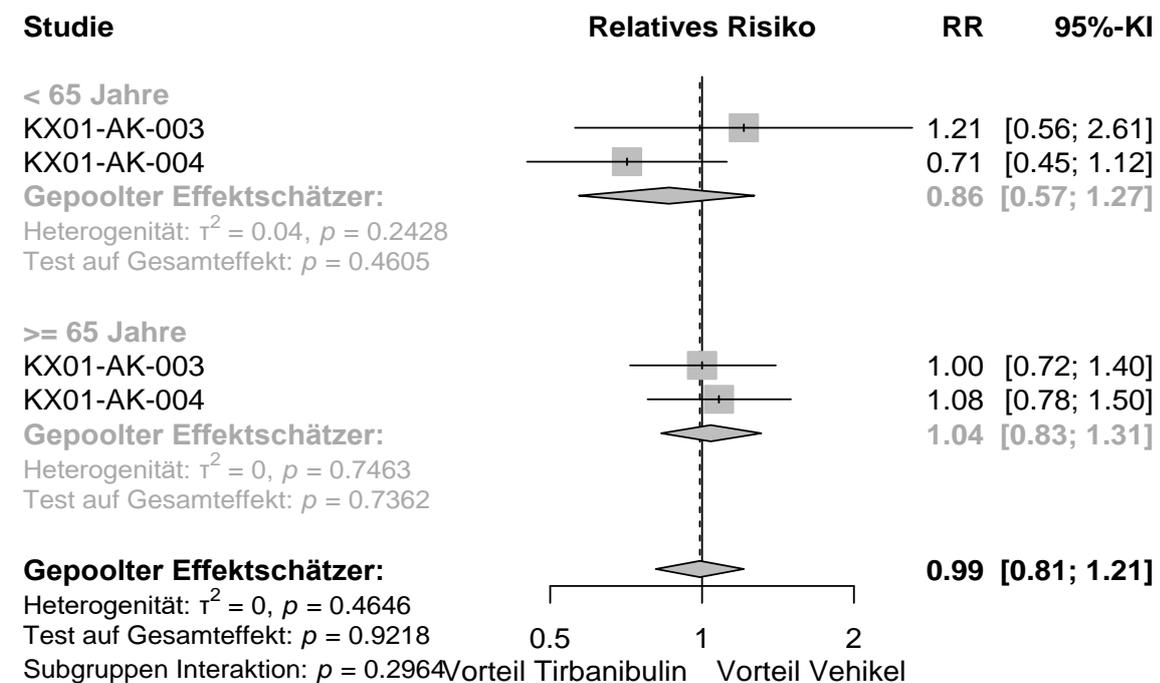
**Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad leicht/moderat in der Subgruppe Alter - Odds Ratio**



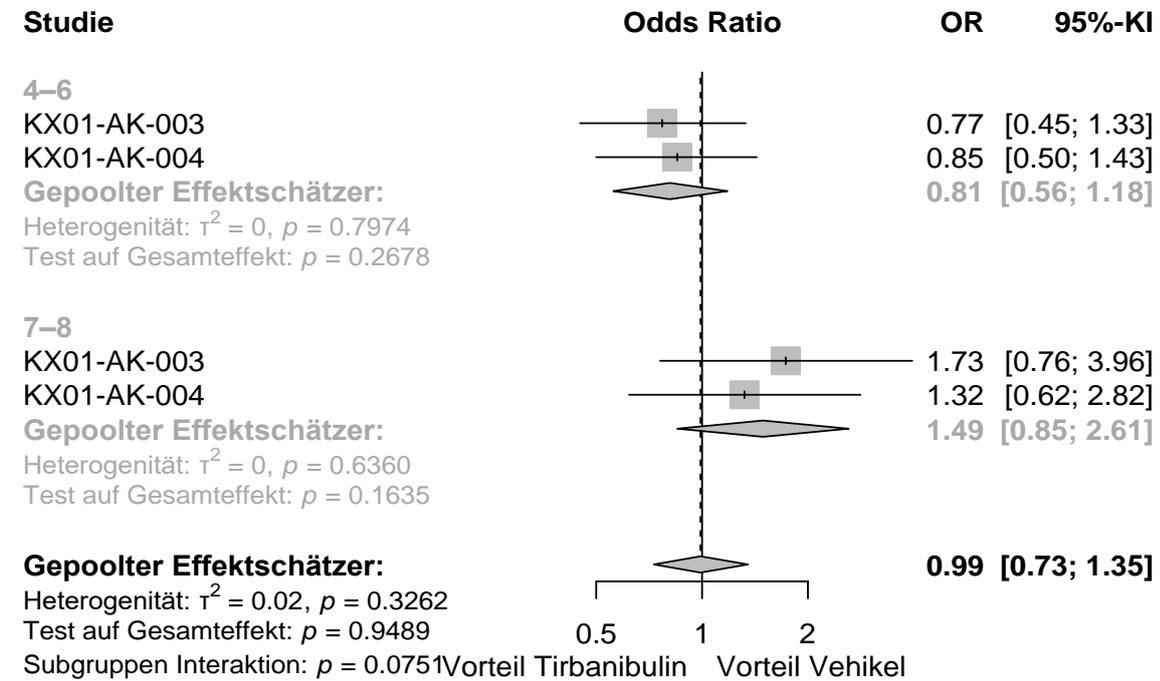
**Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad leicht/moderat in der Subgruppe Alter - Risikodifferenz**



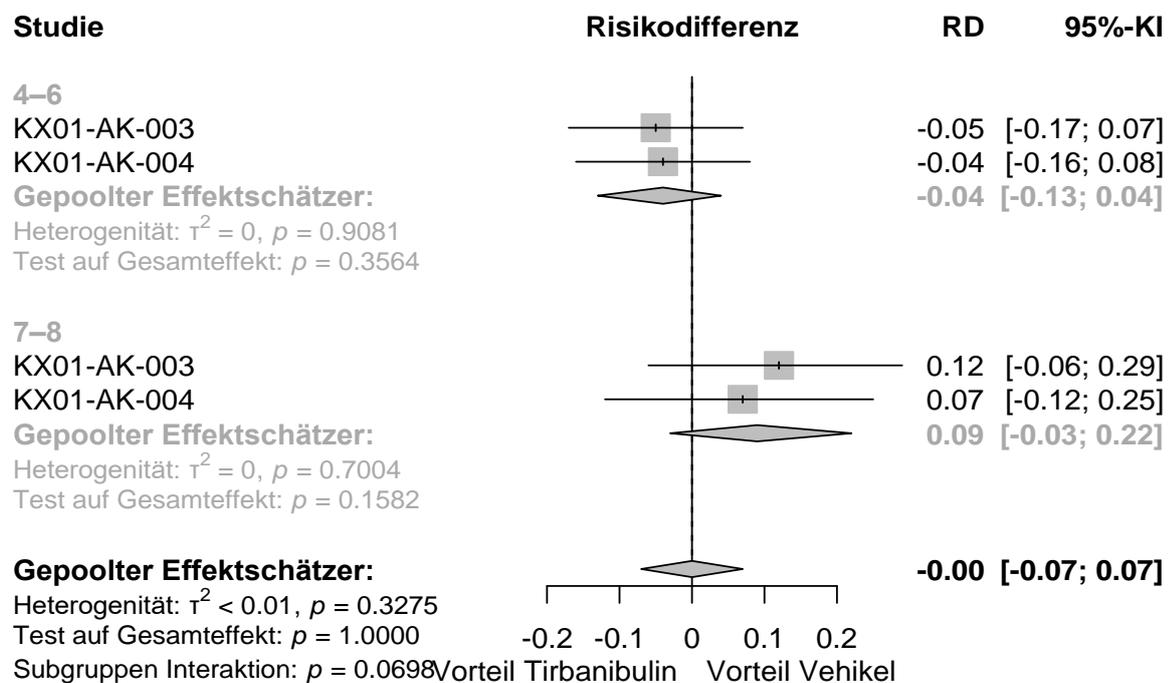
**Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad leicht/moderat in der Subgruppe Alter - Relatives Risiko**



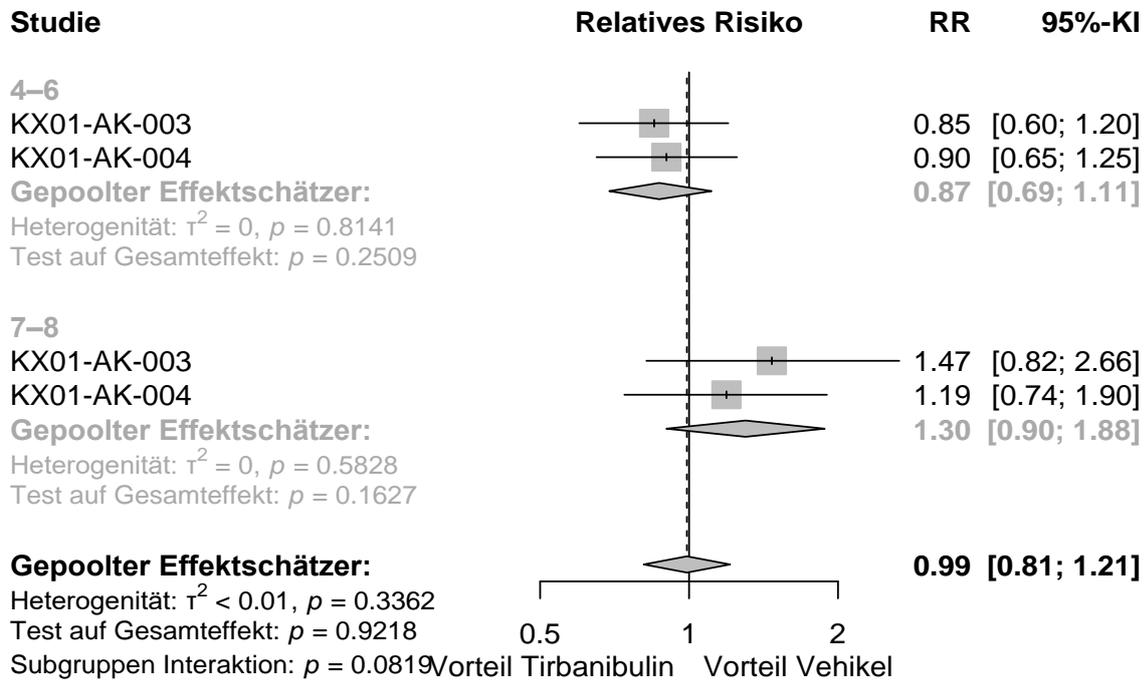
**Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad leicht/moderat in der Subgruppe Anzahl der Läsionen bei Baseline - Odds Ratio**



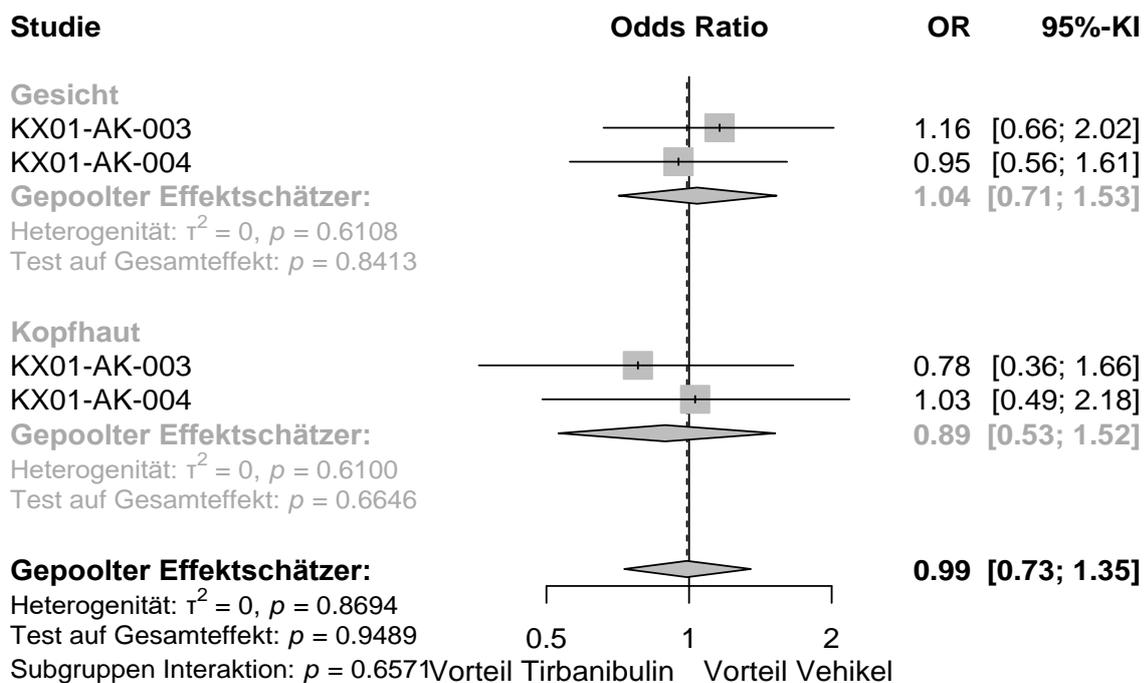
**Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad leicht/moderat in der Subgruppe Anzahl der Läsionen bei Baseline - Risikodifferenz**



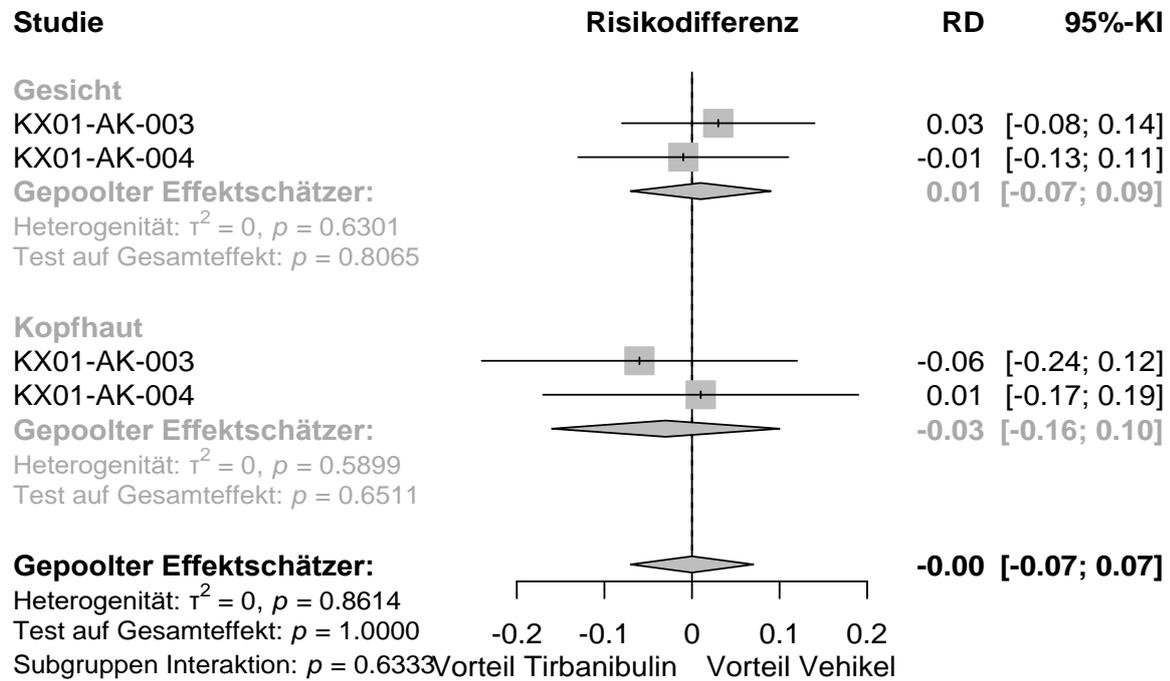
**Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad leicht/moderat in der Subgruppe Anzahl der Läsionen bei Baseline - Relatives Risiko**



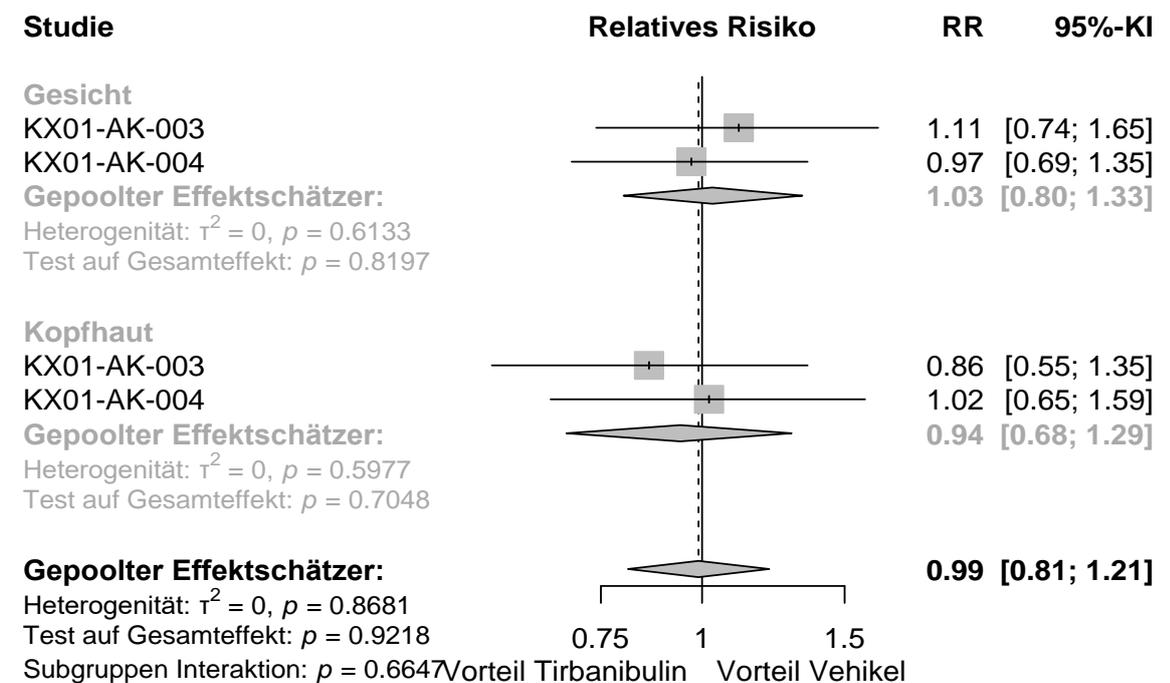
**Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad leicht/moderat in der Subgruppe Behandlungslokalisation - Odds Ratio**



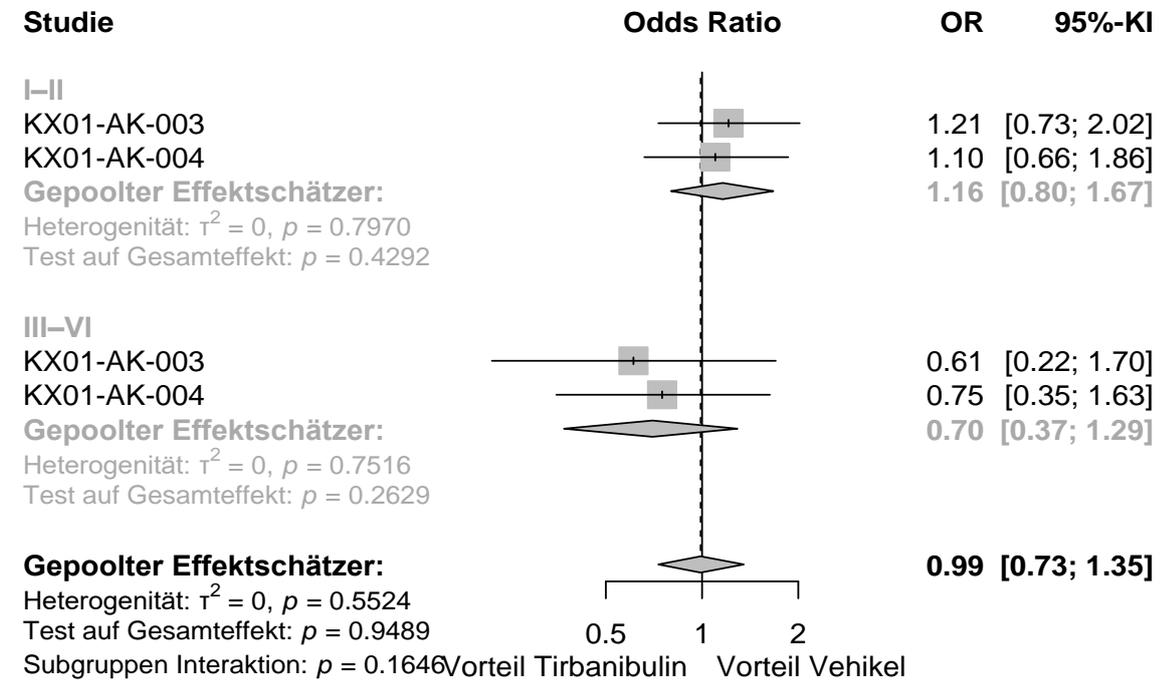
**Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad leicht/moderat in der Subgruppe Behandlungslokalisierung - Risikodifferenz**



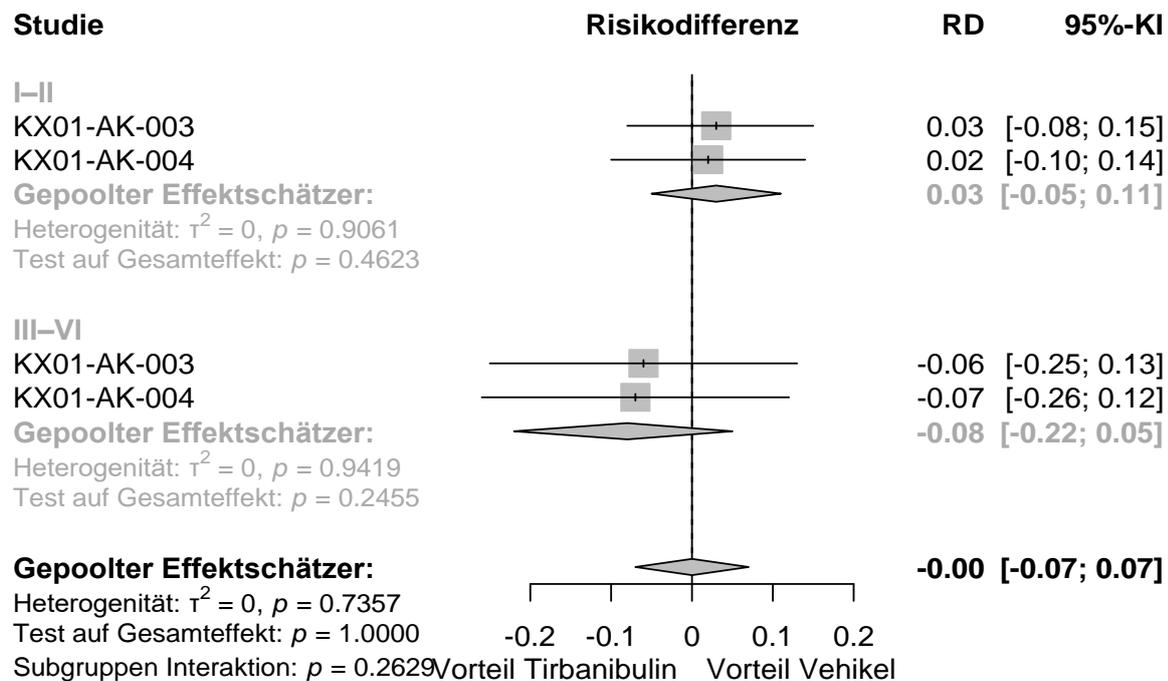
**Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad leicht/moderat in der Subgruppe Behandlungslokalisierung - Relatives Risiko**



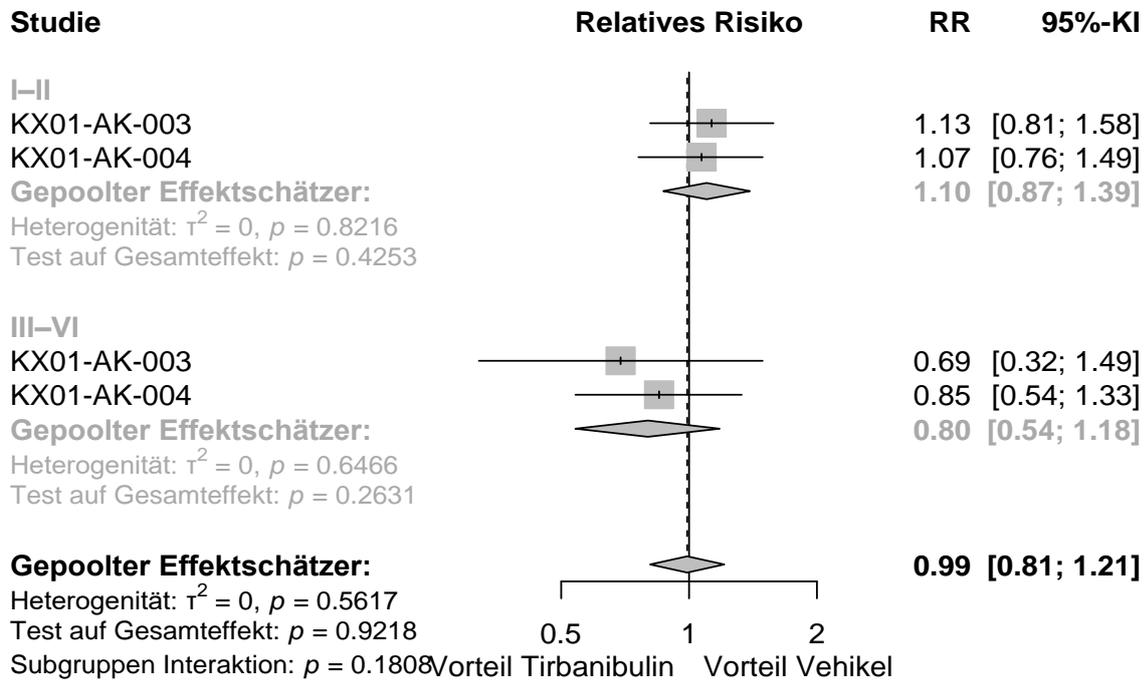
**Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad leicht/moderat in der Subgruppe Fitzpatrick Hauttyp - Odds Ratio**



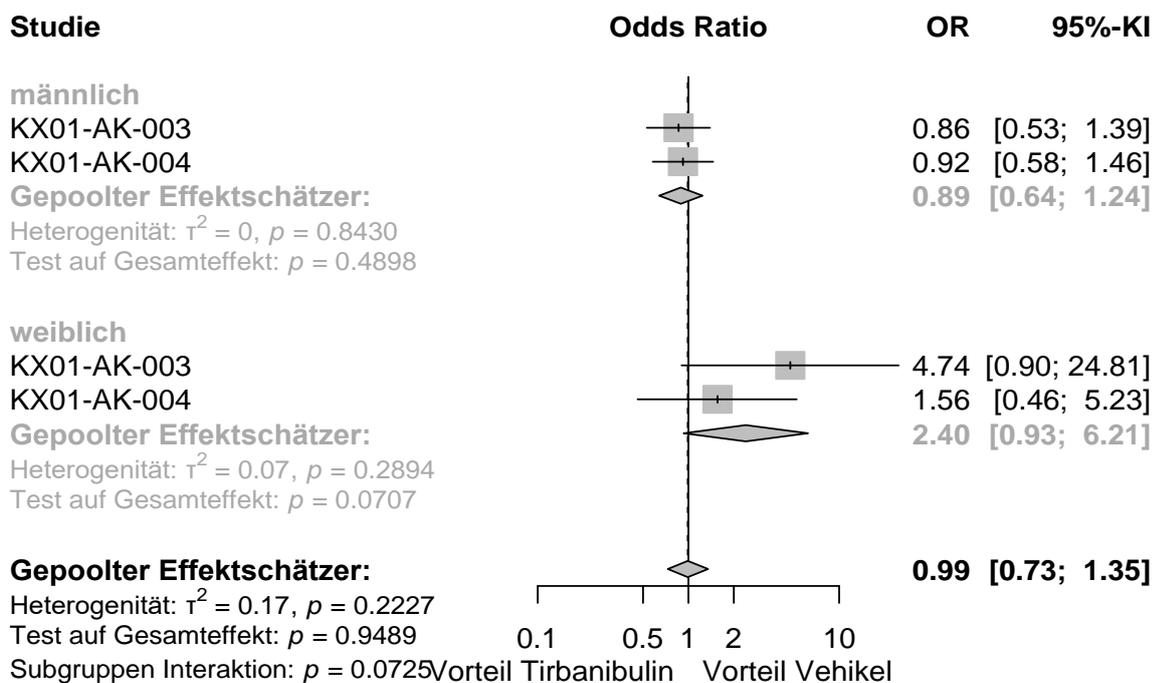
**Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad leicht/moderat in der Subgruppe Fitzpatrick Hauttyp - Risikodifferenz**



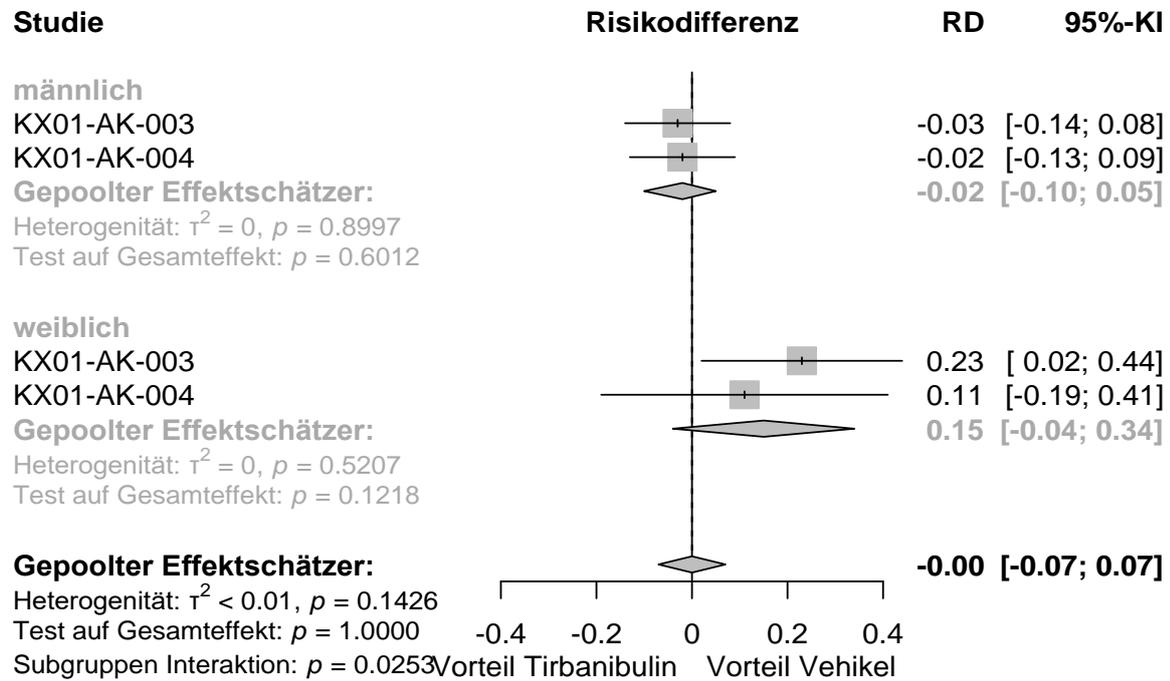
**Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad leicht/moderat in der Subgruppe Fitzpatrick Hauttyp - Relatives Risiko**



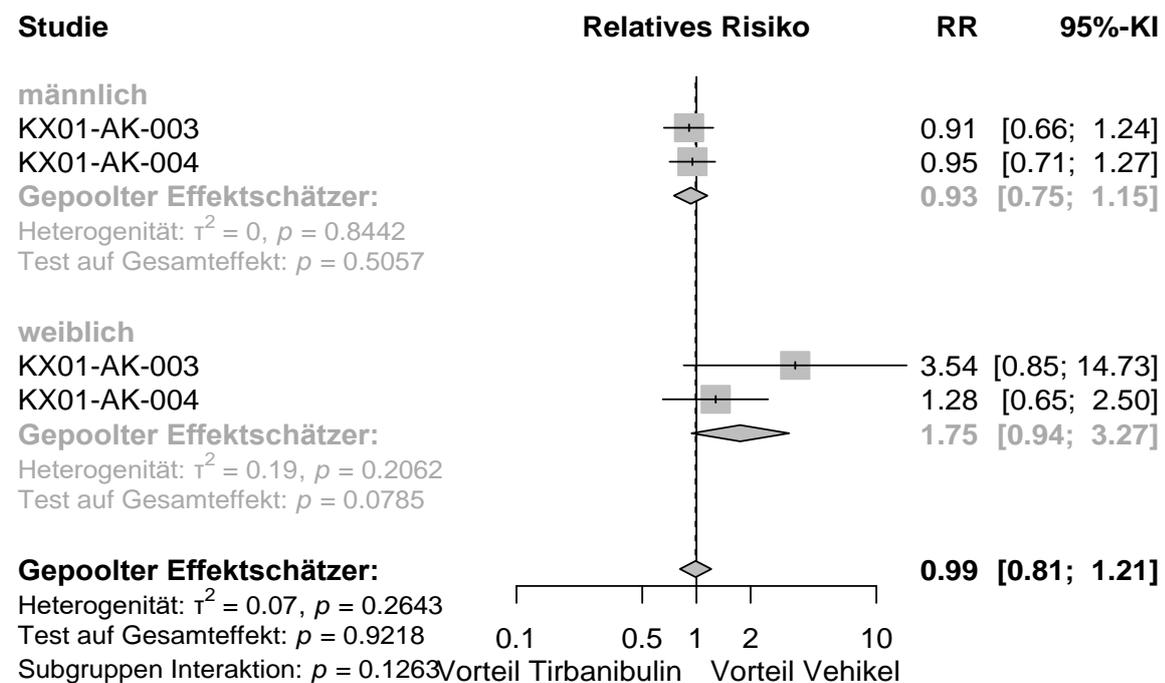
**Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad leicht/moderat in der Subgruppe Geschlecht - Odds Ratio**



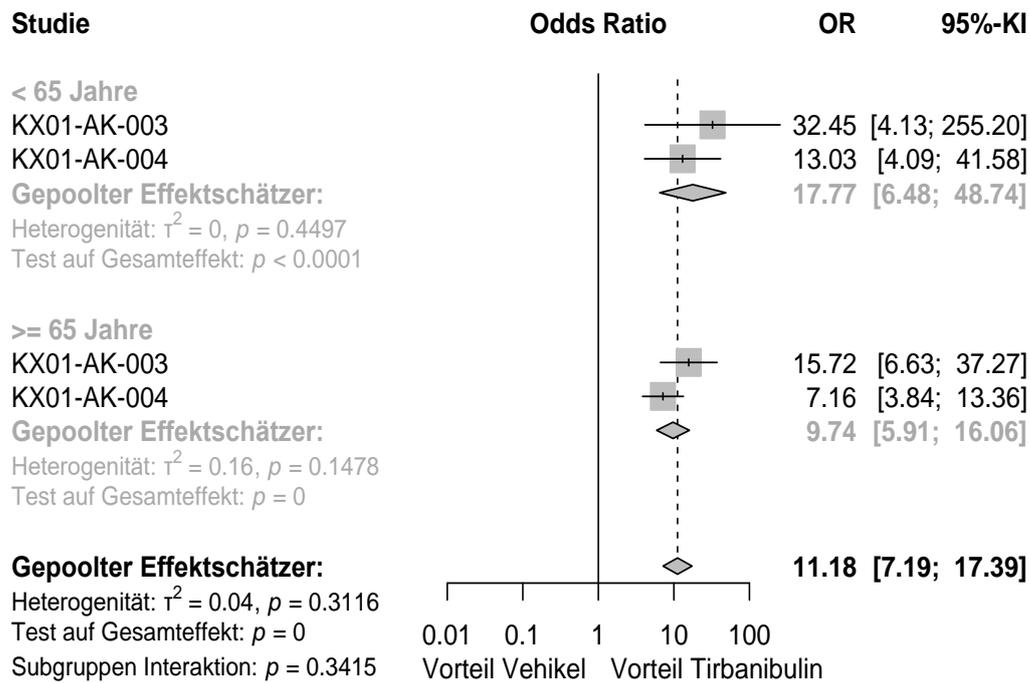
**Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad leicht/moderat in der Subgruppe Geschlecht - Risikodifferenz**



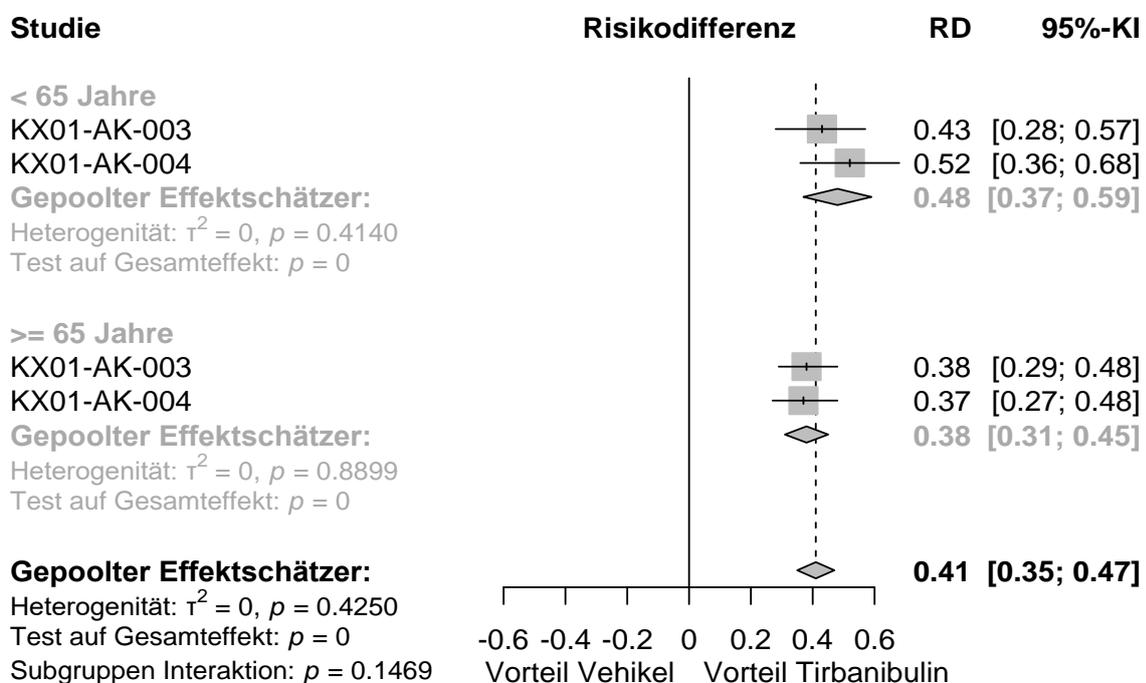
**Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad leicht/moderat in der Subgruppe Geschlecht - Relatives Risiko**



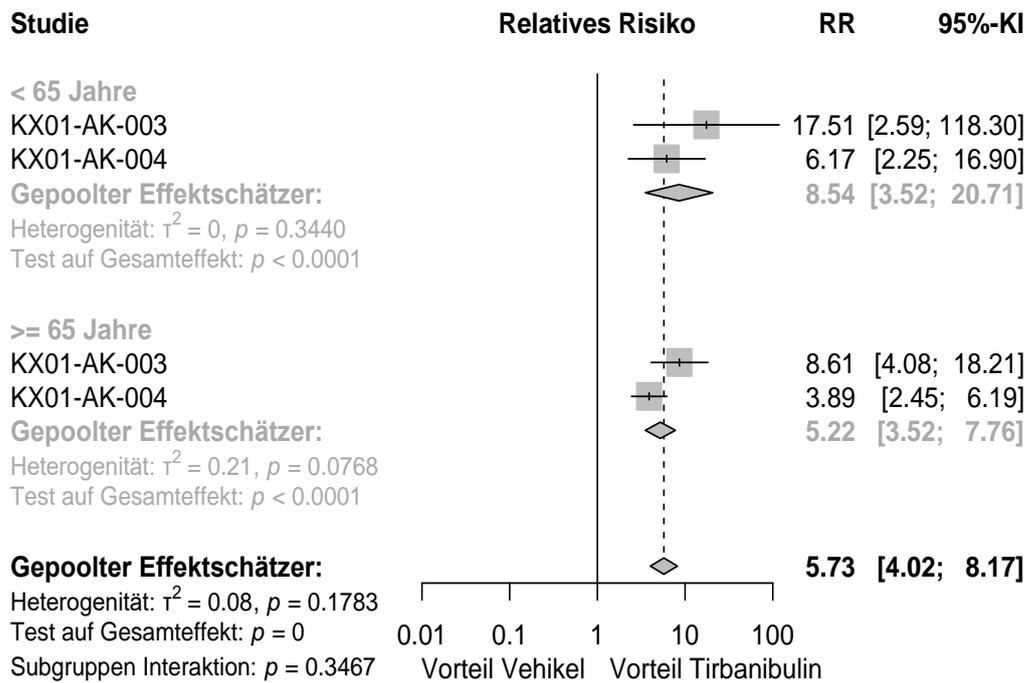
**Subgruppenanalyse: vollständige Abheilung in der Subgruppe Alter - Odds Ratio**



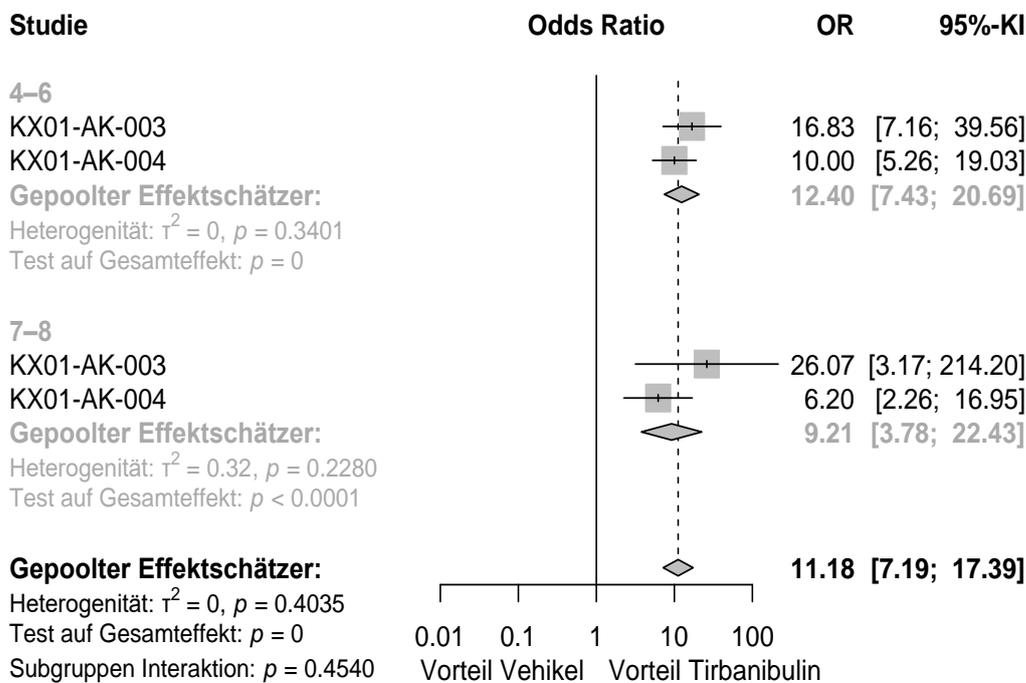
**Subgruppenanalyse: vollständige Abheilung in der Subgruppe Alter - Risikodifferenz**



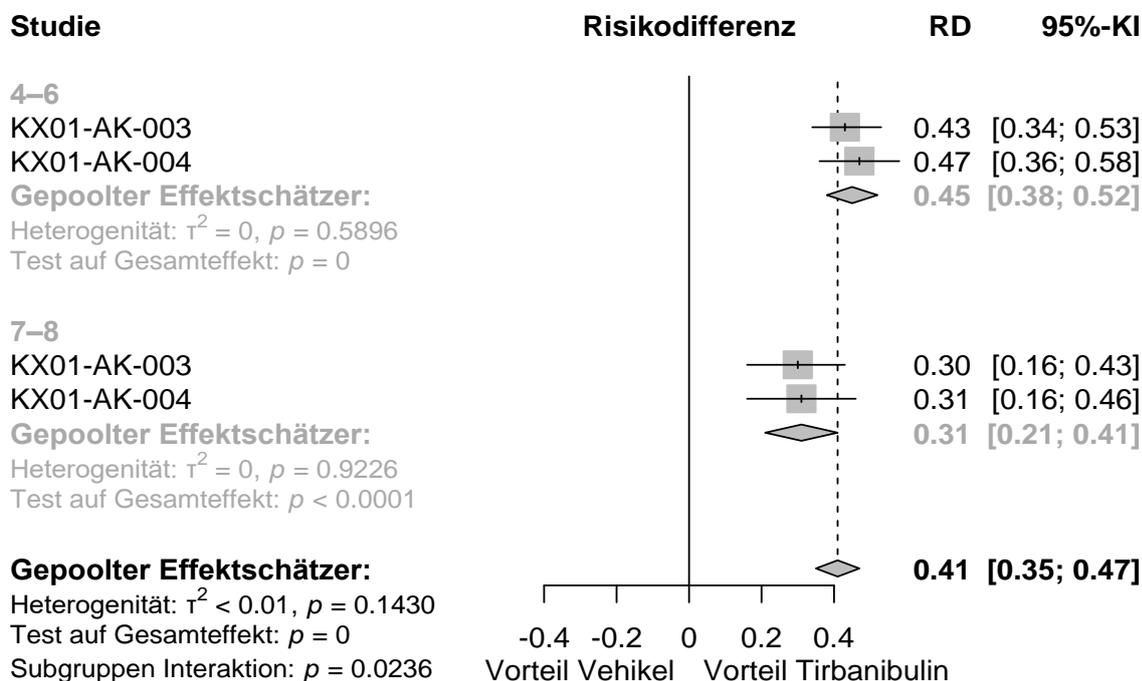
**Subgruppenanalyse: vollständige Abheilung in der Subgruppe Alter - Relatives Risiko**



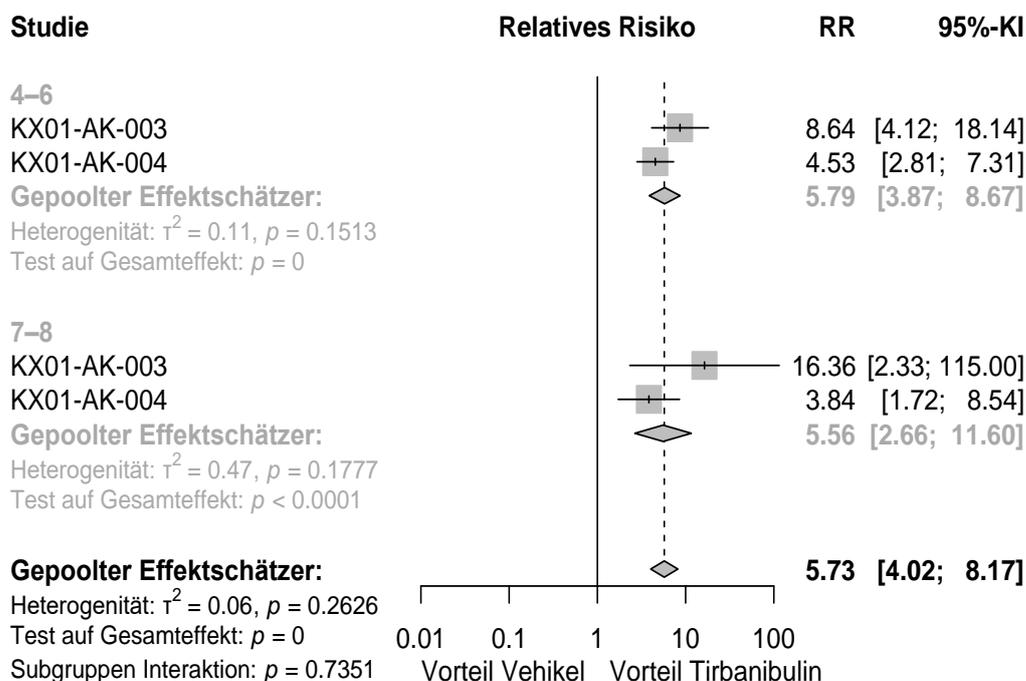
**Subgruppenanalyse: vollständige Abheilung in der Subgruppe Anzahl der Läsionen bei Baseline - Odds Ratio**



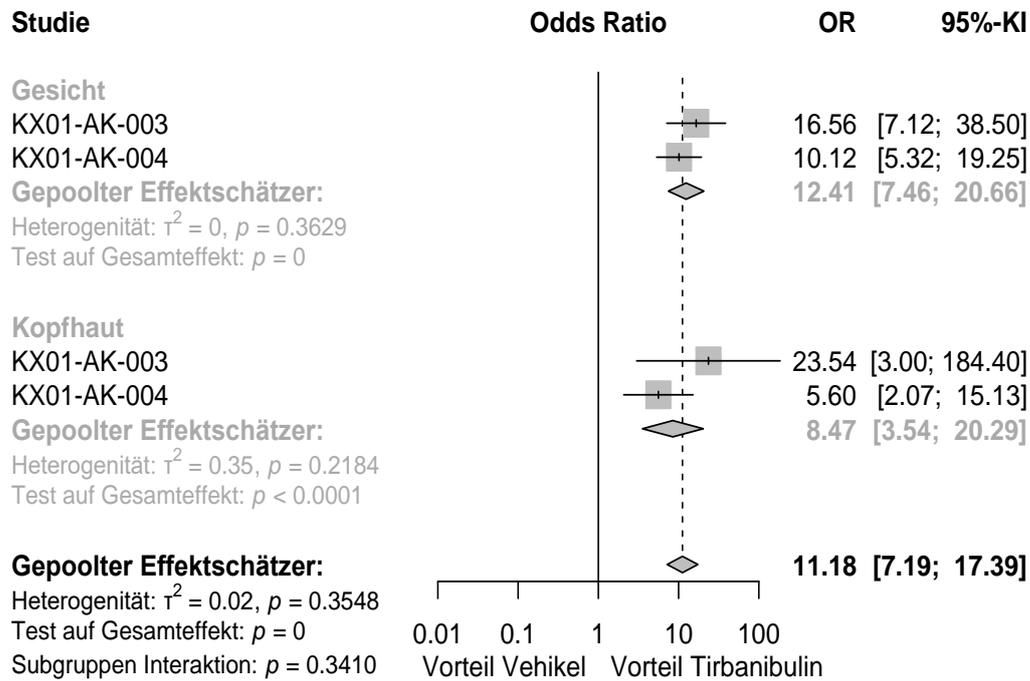
**Subgruppenanalyse: vollständige Abheilung in der Subgruppe Anzahl der Läsionen bei Baseline - Risikodifferenz**



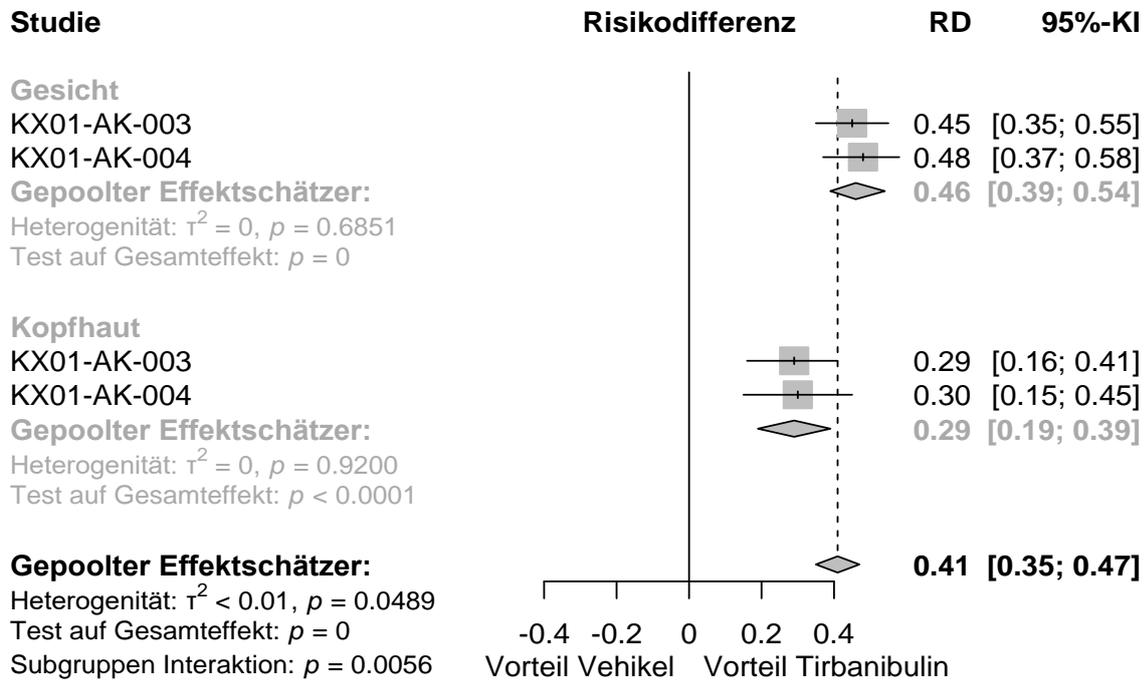
**Subgruppenanalyse: vollständige Abheilung in der Subgruppe Anzahl der Läsionen bei Baseline - Relatives Risiko**



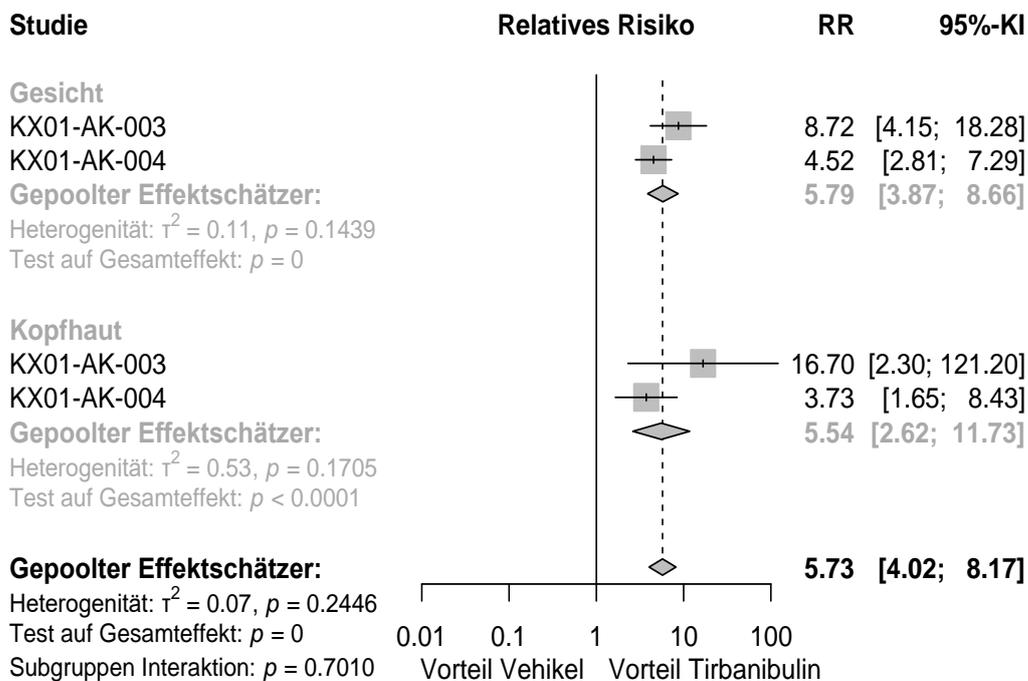
**Subgruppenanalyse: vollständige Abheilung in der Subgruppe Behandlungslokalisierung - Odds Ratio**



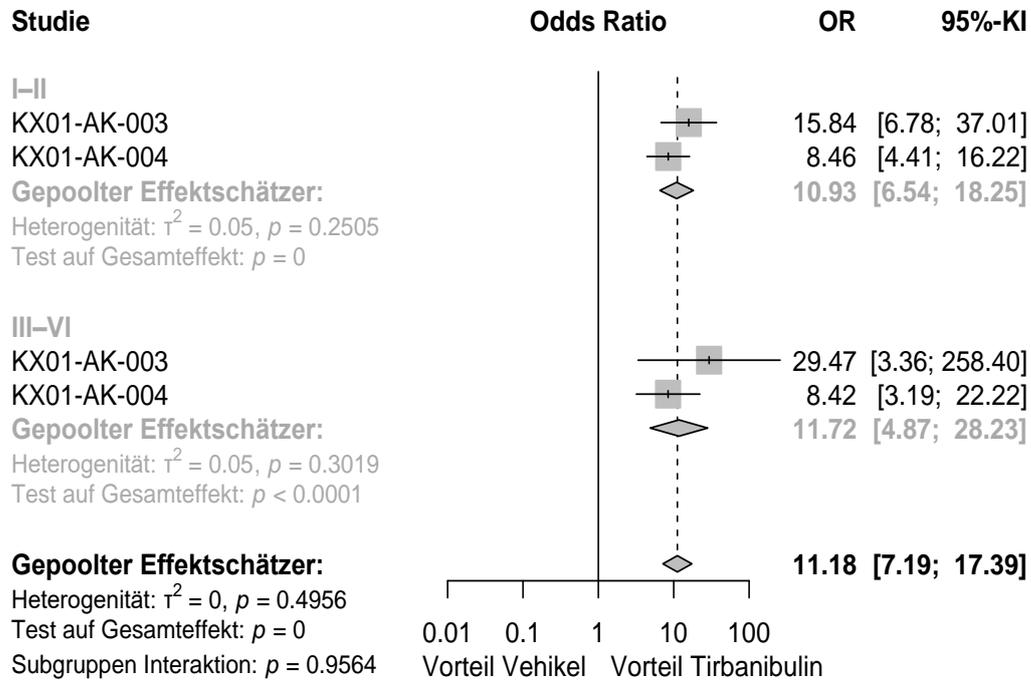
**Subgruppenanalyse: vollständige Abheilung in der Subgruppe Behandlungslokalisierung - Risikodifferenz**



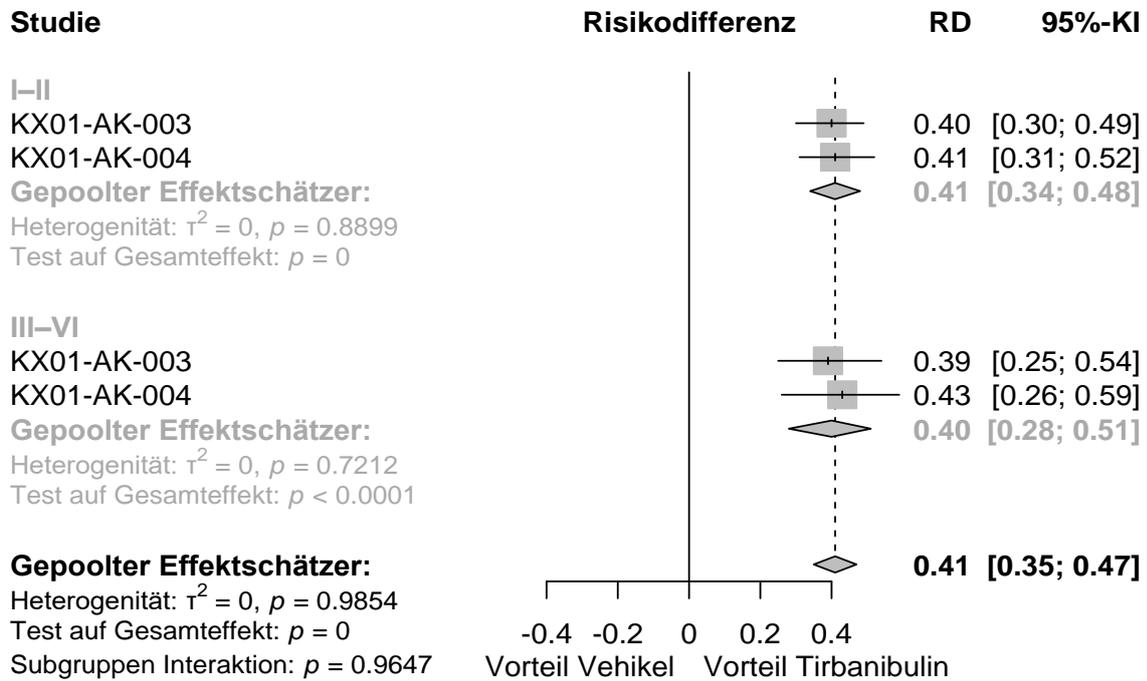
**Subgruppenanalyse: vollständige Abheilung in der Subgruppe Behandlungslokalisierung - Relatives Risiko**



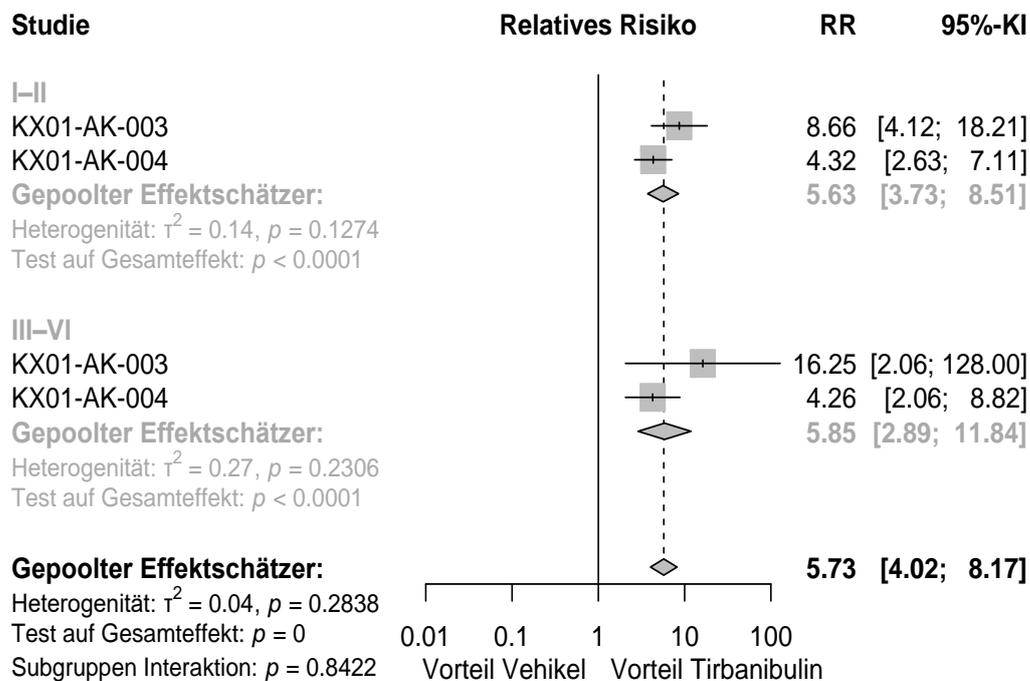
**Subgruppenanalyse: vollständige Abheilung in der Subgruppe Fitzpatrick Hauttyp - Odds Ratio**



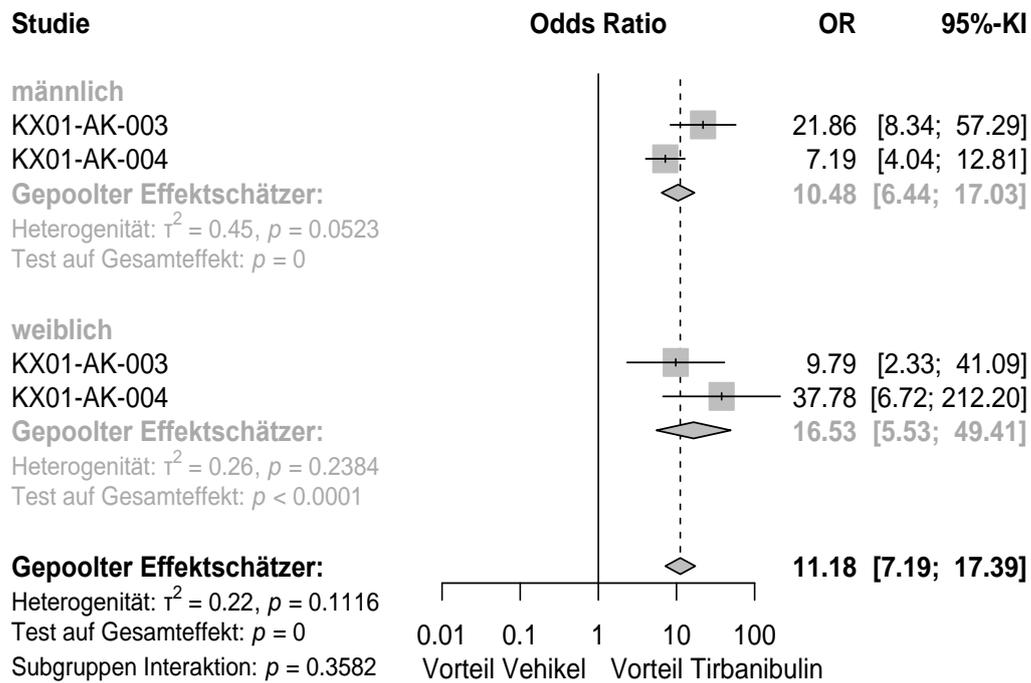
**Subgruppenanalyse: vollständige Abheilung in der Subgruppe Fitzpatrick Hauttyp - Risikodifferenz**



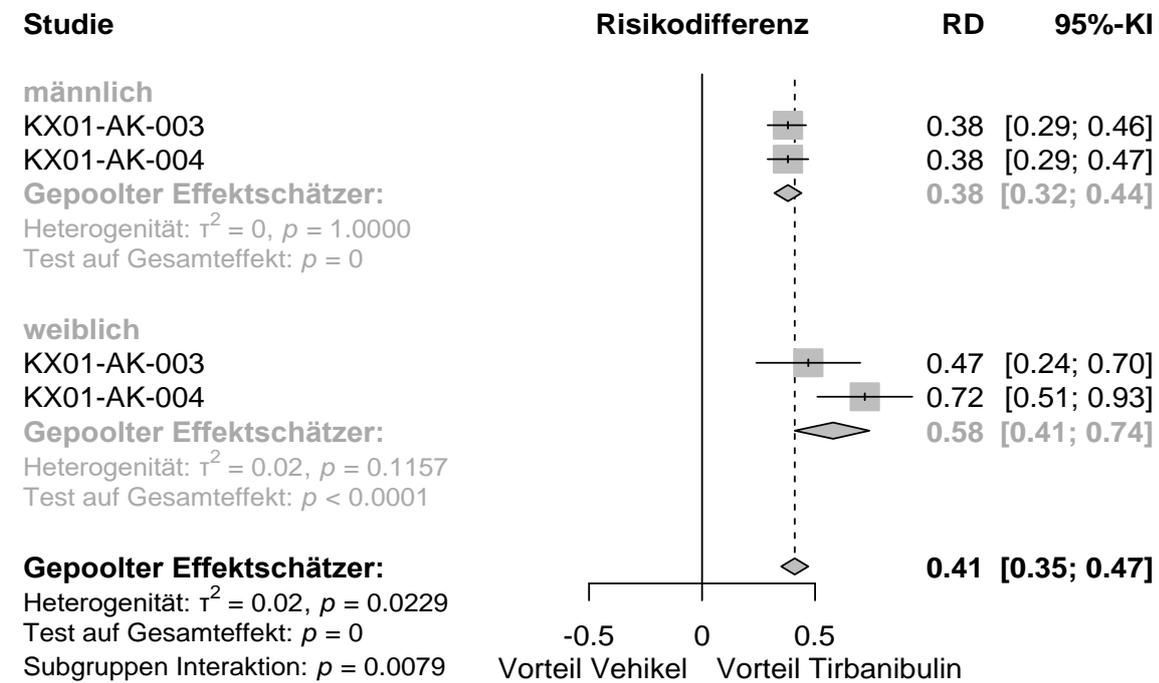
**Subgruppenanalyse: vollständige Abheilung in der Subgruppe Fitzpatrick Hauttyp - Relatives Risiko**



**Subgruppenanalyse: vollständige Abheilung in der Subgruppe Geschlecht - Odds Ratio**



**Subgruppenanalyse: vollständige Abheilung in der Subgruppe Geschlecht - Risikodifferenz**



**Subgruppenanalyse: vollständige Abheilung in der Subgruppe Geschlecht - Relatives Risiko**

