



IQWiG-Berichte – Nr. 1246

**Tirbanibulin
(aktinische Keratose) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-111
Version: 1.0
Stand: 29.11.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Tirbanibulin (aktinische Keratose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

31.08.2021

Interne Auftragsnummer

A21-111

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Annette Christoph
- Tatjana Hermanns
- Katharina Hirsch
- Prateek Mishra
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll
- Cornelia Rüdiger
- Sonja Schiller

Schlagwörter

Tirbanibulin, Keratose – Aktinische, Nutzenbewertung

Keywords

Tirbanibulin, Keratosis – Actinic, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	5
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	6
2.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	9
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	9
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	9
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	9
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	9
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	12
3.2.1 Behandlungsdauer	13
3.2.2 Verbrauch	13
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	14
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	14
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	14
3.2.6 Versorgungsanteile	14
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	15
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	15
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	15
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	15

4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	16
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	17
5	Literatur	18
Anhang A	Suchstrategien.....	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tirbanibulin	3
Tabelle 3: Tirbanibulin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	4
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tirbanibulin	5
Tabelle 5: Tirbanibulin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	9
Tabelle 7: Tirbanibulin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	15
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	15
Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DPD	Dihydropyrimidindehydrogenase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis
5-FU	5-Fluorouracil

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tirbanibulin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.08.2021 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung einer/eines externen Sachverständigen (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA

veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhang. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.4	<ul style="list-style-type: none">▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tirbanibulin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.08.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tirbanibulin in der Feldtherapie nicht hyperkeratotischer, nicht hypertropher aktinischer Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut bei erwachsenen Patientinnen und Patienten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tirbanibulin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Feldtherapie nicht hyperkeratotischer, nicht hypertropher aktinischer Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut bei Erwachsenen	Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) oder 5-Fluorouracil oder Imiquimod oder (chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der pU benennt Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) oder 5-Fluorouracil oder Imiquimod als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit diesen vom G-BA festgelegten Optionen. Er sieht die (chirurgische) Kryotherapie zur Behandlung von Einzelläsionen nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst. Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tirbanibulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde keine relevante Studie identifiziert.

Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers

Der pU gibt ebenfalls an, keine relevante Studie identifiziert zu haben. Er legt dennoch die RCTs Studie KX01-AK-003 und Studie KX01-AK-004 sowie einen Vergleich zu publizierten Daten von Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor und leitet in einer Gesamtbetrachtung aus den Ergebnissen einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab.

Bei den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 handelt es sich um 2 randomisierte, doppelblinde Zulassungsstudien der Phase 3 mit identischem Studiendesign zum Vergleich von Tirbanibulin mit wirkstofffreier Grundlage (Vehikel).

Da in den Studien kein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurde, sind sie für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet.

Für den Vergleich zu publizierten Daten von Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pU eine deskriptive Gegenüberstellung von gepoolten Daten der jeweiligen Behandlungsarme aus den Tirbanibulin-Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 und aus publizierten Daten von Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Diese Daten sind ebenfalls nicht geeignet, da die Aufbereitung der Daten in Modul 4 A des Dossiers nicht den Anforderungen der Dossievorlagen entspricht, unter anderem fehlt eine Ähnlichkeitsprüfung.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tirbanibulin im Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tirbanibulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Tirbanibulin.

Tabelle 3: Tirbanibulin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Feldtherapie nicht hyperkeratotischer, nicht hypertropher aktinischer Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut bei Erwachsenen	Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) oder 5-Fluorouracil oder Imiquimod oder (chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tirbanibulin in der Feldtherapie nicht hyperkeratotischer, nicht hypertropher aktinischer Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut bei erwachsenen Patientinnen und Patienten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tirbanibulin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Feldtherapie nicht hyperkeratotischer, nicht hypertropher aktinischer Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut bei Erwachsenen	Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) oder 5-Fluorouracil oder Imiquimod oder (chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der pU benennt Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) oder 5-Fluorouracil oder Imiquimod als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er bezieht sich bei der Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf eine Beratung vom 12.06.2019. Darin wurde als weitere Option Ingenolmebutat genannt. Der pU schließt Ingenolmebutat als zVT aus, da es nicht mehr im Handel ist. Dieses Vorgehen ist sachgerecht. In der aktuellen Fassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist Ingenolmebutat kein Bestandteil. Der pU sieht auch die (chirurgische) Kryotherapie zur Behandlung von Einzelläsionen nicht als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da Tirbanibulin als Feldtherapie nicht hyperkeratotischer, nicht hypertropher aktinischer Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut zugelassen sei. Dieses Vorgehen des pU bleibt ohne Konsequenz, da zu dieser Option für die vorliegende Nutzenbewertung keine relevanten Daten verfügbar sind. Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht nicht den Einschlusskriterien des pU, der keine Mindestdauer vorsieht.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Tirbanibulin (Stand zum 06.07.2021)
- bibliografische Recherche zu Tirbanibulin (letzte Suche am 06.07.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Tirbanibulin (letzte Suche am 06.07.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Tirbanibulin (letzte Suche am 06.07.2021)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Tirbanibulin (letzte Suche am 03.09.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung des Studienpools keine relevante Studie identifiziert, die für Tirbanibulin einen direkten Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht.

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tirbanibulin zieht der pU daher 2 Vehikel-kontrollierte RCT (KX01-AK-003 und KX01-AK-004 [3-5]) heran. Die beiden RCTs eignen sich jedoch nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von Tirbanibulin, da in den Studien kein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurde.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004

Bei den Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 handelt es sich um Zwillingsstudien mit identischem Studiendesign, die in den USA durchgeführt wurden. Es sind randomisierte, doppelblinde Zulassungsstudien der Phase 3 zum Vergleich von Tirbanibulin mit wirkstofffreier Grundlage (Vehikel). Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit klinisch typischen, sichtbaren und diskreten aktinischen Keratosen im Gesicht oder auf der Kopfhaut. Die Patientinnen und Patienten mussten 4 bis 8 Läsionen innerhalb eines zusammenhängenden Behandlungsareals von 25 cm² aufweisen. In beiden Studien wurden insgesamt 702 Patientinnen und Patienten randomisiert im Verhältnis 1:1 den Behandlungsarmen Tirbanibulin (KX01-AK-003: N = 175; KX01-AK-004: N = 178) und Vehikel (KX01-AK-003: N = 176; KX01-AK-004: N = 173) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Behandlungslokalisierung (Gesicht oder Kopfhaut) im Verhältnis 2:1.

Die Behandlung mit Tirbanibulin entsprach den Vorgaben der Fachinformation [6]. Die Behandlung mit Tirbanibulinsalbe (1 %) oder Vehikel wurde in beiden Studienarmen über

1 Behandlungszyklus von 5 aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 1-mal täglich innerhalb eines markierten Behandlungsareals von den Patientinnen und Patienten selbst vorgenommen. Jegliche Begleitbehandlung zur Therapie aktinischer Keratosen innerhalb des Behandlungsareals war nicht gestattet. Dies galt auch für die Anwendung weiterer topischer (kosmetischer) Produkte. Außerhalb des Behandlungsareals war ausschließlich ein läsionsgerichtetes Verfahren (z. B. Kryotherapie, Biopsie) möglich. Direkte Sonnen- oder Ultraviolett-Strahlung sollte vermieden werden. Die Anwendung von Sonnenschutzmitteln war ab Tag 15 möglich. Die maximale Studiendauer nach Start der Behandlung betrug 8 Wochen für alle Patientinnen und Patienten und umfasste für Patientinnen und Patienten mit einer vollständigen Abheilung der aktinischen Keratosen an Tag 57 bis zu 12 weitere Monate.

Primärer Endpunkt der Studien war die vollständige Abheilung klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen an Tag 57. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben.

Da in den Studien kein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurde, sind sie für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet.

Ableitung des Zusatznutzens durch den pU nicht sachgerecht

Der pU zieht sowohl die Studie KX01-AK-003 als auch die Studie KX01-AK-004 zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Er gibt dabei an, dass die Studien aufgrund des fehlenden direkten Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht den formalen Anforderungen des G-BA an die Evidenz zum Nachweis eines Zusatznutzens entsprechen. Somit könne aus den Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit das Ausmaß des Zusatznutzens von Tirbanibulin nicht quantifiziert werden. Dennoch zeigten die vorliegenden Daten zu Tirbanibulin Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen.

Zusätzlich legt der pU eine Gegenüberstellung von gepoolten Daten der jeweiligen Behandlungsarme aus den Tirbanibulin-Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 im Vergleich zu publizierten Daten [7-11] von Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Dabei stellt der pU Daten für die einzelnen Endpunkte „vollständige Abheilung klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen“, „partielle Abheilung klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen“ und verschiedene lokale Hautreaktionen deskriptiv dar und leitet daraus deutliche Vorteile hinsichtlich des Auftretens von lokalen Hautreaktionen und systemischen Nebenwirkungen von Tirbanibulin gegenüber Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Die Studien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Tirbanibulin nicht geeignet, da sie keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie enthalten. Auch ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen, wie vom pU postuliert, kann aus den vorliegenden Daten aus den Tirbanibulin-Studien nicht abgeleitet werden. Die deskriptive Gegenüberstellung der Daten aus den Tirbanibulin-Studien im Vergleich zu publizierten Daten von Arzneimitteln der zweckmäßigen

Vergleichstherapie sind ebenfalls nicht geeignet für die Bewertung des Zusatznutzens. Die Aufbereitung der Daten in Modul4A des Dossiers entspricht nicht den Anforderungen der Dossievorlagen, unter anderem fehlt eine Ähnlichkeitsprüfung. Die vom pU vorgelegten Daten sind daher insgesamt nicht für die Bewertung von Tirbanibulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tirbanibulin in der Feldtherapie nicht hyperkeratotischer, nicht hypertropher aktinischer Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut bei erwachsenen Patientinnen und Patienten im Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tirbanibulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Tirbanibulin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Tirbanibulin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Feldtherapie nicht hyperkeratotischer, nicht hypertropher aktinischer Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut bei Erwachsenen	Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) oder 5-Fluorouracil oder Imiquimod oder (chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung aktinische Keratose stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach ist Tirbanibulin angezeigt für die Feldtherapie nicht hyperkeratotischer, nicht hypertropher aktinischer Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut bei Erwachsenen [6].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU weist auf fehlende innovative, einfach und kurzzeitig anzuwendende Therapien mit hoher Wirksamkeit bei gleichzeitig günstigem Verträglichkeitsprofil für die Behandlung aktinischer Keratosen hin.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte. Das Vorgehen des pU wird zusammenfassend in Tabelle 6 dargestellt und im Anschluss näher erläutert.

Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Gesamtbevölkerung in Deutschland 2021, davon Erwachsene	83,5 Millionen 69,7 Millionen
2	Prävalenz der aktinischen Keratosen (1,8–2,7 %), davon	1,3–1,9 Millionen
3	nicht hyperkeratotisch, nicht hypertroph (80–90 %), davon	1,04–1,71 Millionen
4	Lokalisation: im Gesicht oder auf der Kopfhaut (76,5–91,6 %), davon	0,8–1,57 Millionen
5	GKV-Anteil (87,9 %)	0,7–1,38 Millionen

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Gesamtbevölkerung in Deutschland 2021 und Anzahl der Erwachsenen

Der Variante 2 (G2-L2-W2) der 14. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung entnimmt der pU eine Gesamtbevölkerung von ca. 83,5 Millionen Personen, davon ca. 69,7 Millionen Erwachsene zum 31.12.2021 in Deutschland [12].

Schritt 2: Prävalenz der aktinischen Keratosen

Der pU legt die Publikation von Schäfer et al. (2014) [13] zugrunde, in der sowohl von einer Kohortenstudie als auch von einer Kassendatenanalyse für die Prävalenzbestimmung der

aktinischen Keratosen in Deutschland berichtet wird. Mithilfe der Kassendatenanalyse und der Kohortenstudie ermitteln die Autorinnen und Autoren jeweils eine Prävalenz von 1,8 % und von 2,7 %, die der pU für die Ausweisung einer Spanne zur Prävalenz heranzieht:

Im Rahmen der Kohortenstudie wurden Daten zu einem Hautkrebscreening in über 300 deutschen Firmen verschiedener Branchen im Zeitraum 2002 bis 2008 analysiert. Die eingeschlossenen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter waren im Alter von 16 bis 70 Jahren. Geschulte Dermatologen führten die Ganzkörperuntersuchung durch. Letztlich lagen zur Einschätzung der Prävalenz aktinischer Keratosen Daten von 90 880 Angestellten aus 317 Firmen vor. Davon waren 46,7 % weiblich. Das durchschnittliche Alter betrug 43,5 ($\pm 11,2$) Jahre. Die Autorinnen und Autoren berechneten die alters- und geschlechtsstandardisierte Prävalenz in Höhe von 2,66 %.

In der Kassendatenanalyse wurde einer repräsentativen Stichprobe gesetzlich Versicherter (N = 496 870) aus dem Jahr 2008 ausgewertet. Aktinische Keratose wurde über die Diagnosen L57.0 (Aktinische Keratose) und D04.- (Carcinoma in situ der Haut) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) operationalisiert. Die Autorinnen und Autoren berechneten die alters- und geschlechtsstandardisierte Prävalenz in Höhe von 1,80 %.

Schritt 3: nicht hyperkeratotisch, nicht hypertroph

Für die histomorphologische Einschränkung der aktinischen Keratosen verweist der pU auf das Stellungnahmeverfahren von Ingenolmebutat aus dem Jahr 2018 im ähnlichen Anwendungsgebiet [14]. Daraus ist zu entnehmen, dass die Anzahl der Zielpopulation im Beschluss des G-BA auf einer Spanne zu einem Anteil der Patientinnen und Patienten mit nicht hyperkeratotischen, nicht hypertrophen aktinischen Keratosen an allen erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktinischen Keratosen von ca. 80 bis 90 % beruht, analog zum Erstbeschluss von Ingenolmebutat aus dem Jahr 2013 [15]. Diese Spanne übernimmt der pU.

Schritt 4: Lokalisation: im Gesicht oder auf der Kopfhaut

Für die Lokalisation der aktinischen Keratosen im Gesicht und / oder auf der Kopfhaut legt der pU eine Spanne von 76,5 bis 91,6 % zugrunde. Diese Spanne basiert auf der Publikation von Hensen et al. (2009) [16], die in der Dossierbewertung von Ingenolmebutat aus dem Jahr 2018 für die Anteilsbestimmung einer Teilpopulation (erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht hyperkeratotischen, nicht hypertrophen aktinischen Keratosen im Gesicht und / oder auf der Kopfhaut) herangezogen wurde [17].

Schritt 5: GKV-Anteil

Mit einem GKV-Anteil von 87,9 % [12,18] ergibt sich laut pU eine Spanne von 0,7 bis 1,38 Millionen Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Der pU beschreibt sein Vorgehen bei der Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation transparent und das Vorgehen ist rechnerisch nachvollziehbar. Anzumerken sind folgende Aspekte:

Zu Schritt 2: Prävalenz der aktinischen Keratosen

Die Publikation von Schäfer et al. (2014) [13] beinhaltet sowohl eine Kohortenstudie als auch eine Kassendatenanalyse. In der Letzteren wurde die Erkrankung der aktinischen Keratose über die Diagnosen L57.0 (Aktinische Keratose) und D04.- (Carcinoma in situ der Haut) gemäß der ICD-10 operationalisiert. Da über die ICD-10-Diagnose D04.- auch Patientinnen und Patienten mit Carcinoma in situ der Haut, jedoch ohne aktinische Keratose, eingeschlossen werden, kann die entsprechende Prävalenz eine Überschätzung darstellen. Nicht diagnostizierte Fälle oder Patientinnen und Patienten mit aktinischer Keratose, die sich nicht bei den Ärztinnen und Ärzten vorstellen, lassen sich durch eine Kassendatenanalyse nicht identifizieren.

Im Gegensatz dazu werden bei einem Hautkrebsscreening wie in der Kohortenstudie Patientinnen und Patienten mit aktinischer Keratose vollständiger identifiziert. In der herangezogenen Kohortenstudie wurden Angestellte im Alter von 16 bis 70 Jahren eingeschlossen. Aussagen über Personen sind nicht möglich, die älter als 70 Jahre und / oder nicht angestellt waren. Die Autorinnen und Autoren weisen darauf hin, dass es nicht auszuschließen ist, dass in der Kohorte der Anteil mit höherem Risiko für aktinische Keratose (z. B. Arbeitnehmern im Freien) höher ist [13]. Zwar adjustieren die Autorinnen und Autoren die rohe Rate (2 %) nach Alter und Geschlecht auf 2,66 %. Es bleibt jedoch unklar, ob dabei Personen, die älter als 70 Jahre sind, berücksichtigt wurden.

Die Daten und Ergebnisse dieser Kohortenstudie wurden schon in einer früheren Publikation von Augustin et al. (2011) präsentiert [19]. Dort wird beschrieben, dass der **Verdacht** auf aktinische Keratose bei 2 % (rohe Rate) liegt, anders als eine **Diagnose** auf aktinische Keratose, wie die Autorinnen und Autoren in der Publikation von Schäfer et al. (2014) [13] beschreiben. In der Dossierbewertung von Ingenolmebutat aus dem Jahr 2018 wurde u. a. im Zusammenhang mit Augustin et al. (2011) deshalb auf eine Überschätzung der Prävalenz geschlossen. Der Anteilswert der Obergrenze zur Prävalenz (2,7 %) ist aufgrund dieser Aspekte unsicher und könnte auch eine Überschätzung darstellen.

Es ist daraufhin zuweisen, dass die Prävalenzangaben auf Daten beruhen, die mehr als 10 Jahre zurückliegen. Wie der pU selbst anmerkt, ist bei einer alternden Gesellschaft eine Zunahme der Fälle mit aktinischer Keratose zu erwarten. Zum Ausgleich der hieraus resultierenden tendenziellen Unterschätzung kann die vom pU ausgewiesene Spanne zugrunde gelegt werden. Zukünftig sind jedoch aktuellere Daten zur Prävalenz wünschenswert.

Zu Schritt 3: nicht hyperkeratotisch, nicht hypertroph

Zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit nicht hyperkeratotischen, nicht hypertrophen aktinischen Keratosen an allen Patientinnen und Patienten mit aktinischen Keratosen liegt keine

belastbare Quelle vor. In der Dossierbewertung Ingenolmebutat aus dem Jahr 2013 [20] wurde aus Mangel an validen Daten eine Spanne von 80 bis 90 % vorgeschlagen. Diese Annahme dient seitdem auch als Basis für die Berechnung der Patientenzahlen in den relevanten Beschlüssen [15,21]. Für diesen Anteilswert sind zukünftig Angaben beruhend auf validen Quellen wünschenswert.

Zu Schritt 4: Lokalisation: im Gesicht oder auf der Kopfhaut

Der pU weist selbst daraufhin, dass bei der Lokalisationsbestimmung auf der Basis von Hensen et al. (2009) [16] die Patientinnen und Patienten nicht auf nicht hyperkeratotische, nicht hypertrophe aktinische Keratosen eingegrenzt wurden und dass weiterhin Erwachsene unter 40 Jahren von der Analyse ausgeschlossen wurden. Dies führt zur Unsicherheit.

Zu beachten ist, dass sämtliche Zwischenschritte der Herleitung der Zielpopulation eine Rundung der Ergebnisse beinhalten. Werden die Anteilswerte beibehalten, aber die Rundung nur einmalig nach Schritt 5 durchgeführt, ergibt sich eine abweichende Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (0,67 bis 1,36 Millionen).

Gesamtfazit

Wie der pU selbst beschreibt, ist seine Angabe zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet. Dies resultiert hauptsächlich aus den nicht aktuellen Daten zur Prävalenz der relevanten Erkrankung und den fehlenden validen Daten zum Anteil der nicht hyperkeratotischen, nicht hypertrophen aktinischen Keratosen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht insgesamt von einer Zunahme der Erkrankung der aktinischen Keratose aus. Jedoch sei eine Angabe zum Ausmaß der zu erwartenden Änderungen der Literatur nicht zu entnehmen. Daher nimmt der pU in der Darstellung der Entwicklung für die nächsten 5 Jahre eine konstante Prävalenzrate an.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 7 in Verbindung mit Tabelle 8.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie genannt: Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) oder 5-Fluorouracil (5-FU) oder Imiquimod oder (chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen.

Für Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) und Imiquimod (5 %) liefert der pU Angaben zu verschiedenen Präparaten. Im Folgenden werden lediglich die Angaben zur wirtschaftlichsten Option kommentiert und ihre Kosten dargestellt.

Zur (chirurgischen) Kryotherapie macht der pU keine Kostenangaben.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Bewertung erfolgt für eine Behandlungsdauer von 1 Behandlungsintervall, bestehend aus einem Zeitraum für die laut Fachinformation vorgegebene Behandlung mit dem jeweiligen Wirkstoff bis zur Beurteilung des therapeutischen Effekts. Die Durchführung mehrerer Behandlungsintervalle bleibt gemäß den jeweiligen Fachinformationen davon unberührt.

Die Angaben des pU zur Anzahl der Behandlungstage je Behandlungsintervall entsprechen den Fachinformationen für Tirbanibulin sowie für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie [6,22-24].

Der pU geht für Tirbanibulin sowie für alle Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie – abgesehen von den Obergrenzen bei Imiquimod – von 1 Behandlungsintervall pro Patientin bzw. Patient pro Jahr aus.

Bei Imiquimod 3,75 % legt der pU für die Obergrenze 2 Behandlungsintervalle zugrunde. Für die Obergrenze bei Imiquimod 5 % legt der pU 4 Behandlungsintervalle zugrunde.

3.2.2 Verbrauch

Laut Fachinformation von Tirbanibulin wird an jedem Behandlungstag ein neuer Beutel pro Behandlungsareal von bis zu 25 cm² verwendet [6]. Zwecks Vergleichbarkeit der Kosten wird für die Bewertung der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie, soweit dies aus der jeweiligen Fachinformation zu entnehmen ist, ebenfalls ein Behandlungsareal von 25 cm² angenommen. Somit wird dem Vorgehen des pU gefolgt.

Für Tirbanibulin und Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) entsprechen die Angaben des pU zum Verbrauch den Fachinformationen [6,23].

Bei einer Behandlung mit 5-FU soll gemäß Fachinformation [24] die Creme 2-mal täglich in so ausreichendem Maße aufgetragen werden, dass die betroffenen Läsionen abgedeckt sind. Da auf Basis dieser Angabe der Verbrauch nicht direkt quantifiziert werden kann, ist es nachvollziehbar, dass der pU den Verbrauch veranschlagt, den der G-BA im Beschluss zum vorigen Verfahren von Ingenolmebutat angegeben hat (Jahresdurchschnittsverbrauch von 1 bis 2 Tuben zu je 20 g [21]).

Bei einer Behandlung mit Imiquimod (3,75 %) wird pro Anwendung bis zu 2 Beutel verabreicht [25]. Der pU legt für den Verbrauch pro Gabe 1 bis 2 Beutel zugrunde. Dabei wird die Größe des Behandlungsareals in der Fachinformation nicht spezifiziert [25]. Einmal geöffnete Beutel sollten nicht wiederverwendet werden. Daher ist das Vorgehen des pU nachvollziehbar.

Bei einer Behandlung mit Imiquimod (5 %) soll ebenfalls gemäß Fachinformation [22] ausreichend Creme aufgetragen werden, um den Behandlungsbereich ganz zu bedecken; Die empfohlene Maximaldosis ist der Inhalt eines Beutels. Einmal geöffnete Beutel sollten laut Fachinformation nicht nochmals verwendet werden [22]. Der pU legt für den Verbrauch pro Gabe 1 Beutel zugrunde. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Tirbanibulin geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2021 – der erstmaligen Auflistung – wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten von den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.08.2021 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass für 5-FU Kosten für die Bestimmung der Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD)-Enzymaktivität vor Beginn der Behandlung und Kosten für eine topische steroidhaltige Creme bei schweren Hautirritationen anfallen.

Gemäß Fachinformation von 5-FU [24] ist die Bestimmung der DPD-Enzymaktivität vor Beginn einer Behandlung nur ggf. indiziert. Daher handelt es sich nicht um regelhafte notwendige GKV-Leistung. Analog ist eine topische steroidhaltige Creme ebenfalls keine regelhafte notwendige GKV-Leistung.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 111,98 € für Tirbanibulin, 89,02 € für Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %), 185,50 € bis 238,58 € für 5-FU, 140,15 € bis 560,60 € für Imiquimod (3,75 %) und 70,28 € bis 250,98 € für Imiquimod (5 %).

Die Jahrestherapiekosten von Tirbanibulin, Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) und Imiquimod beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, während Jahrestherapiekosten von 5-FU Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen beinhalten.

Die Angaben des pU sind – abgesehen von den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für 5-FU und von den Obergrenzen bei Imiquimod – plausibel. Bei Imiquimod (3,75 % und 5 %) ist eine zu lange Behandlungsdauer angesetzt. Dies führt dazu, dass die Obergrenzen überschätzt werden.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Tirbanibulin. Die Kontraindikationen stellt der pU gemäß der Fachinformation [6] dar.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Tirbanibulin ist angezeigt für die Feldtherapie nicht hyperkeratotischer, nicht hypertropher aktinischer Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut bei Erwachsenen.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Tirbanibulin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Feldtherapie nicht hyperkeratotischer, nicht hypertropher aktinischer Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut bei Erwachsenen	Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) oder 5-Fluorouracil oder Imiquimod oder (chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Tirbanibulin	Erwachsene mit nicht hyperkeratotischer, nicht hypertropher aktinischer Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	0,7–1,38 Millionen	Wie der pU selbst beschreibt, ist seine Angabe zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet. Dies resultiert hauptsächlich aus den nicht aktuellen Daten zur Prävalenz der relevanten Erkrankung und den fehlenden validen Daten zum Anteil der nicht hyperkeratotischen, nicht hypertrophen aktinischen Keratosen.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Tirbanibulin	Erwachsene mit nicht hyperkeratotischer, nicht hypertropher aktinischer Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut	111,98	0	0	111,98	Die Angaben des pU sind – abgesehen von den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für 5-FU und von den Obergrenzen bei Imiquimod – plausibel. Bei den vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für 5-FU handelt es sich nicht um regelhafte notwendige GKV-Leistungen gemäß Fachinformation [24]. Bei Imiquimod (3,75 % und 5 %) ist eine zu lange Behandlungsdauer angesetzt. Dies führt dazu, dass die Obergrenzen überschätzt werden. Zur (chirurgischen) Kryotherapie macht der pU keine Kostenangabe.
Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %)		89,02	0	0	89,02	
5-Fluorouracil		53,08–103,16	132,42	0	185,50–238,58	
Imiquimod (3,75 %) ^b		140,15–560,60	0	0	140,15–560,60	
Imiquimod (5 %) ^c		70,28–250,98	0	0	70,28–250,98	
(chirurgische) Kryotherapie	keine Angabe					
<p>a. Angaben des pU b. Die Zulassung von Imiquimod (3,75 %) ist auf immunkompetente Patientinnen und Patienten beschränkt, wenn andere topische Behandlungsmöglichkeiten kontraindiziert oder weniger geeignet sind. c. Die Zulassung von Imiquimod (5 %) ist auf immunkompetente Patientinnen und Patienten beschränkt, wenn die Größe oder die Anzahl der Läsionen die Wirksamkeit und / oder die Akzeptanz einer Kryotherapie begrenzen und andere topische Behandlungsmöglichkeiten kontraindiziert oder weniger geeignet sind. 5-FU: 5-Fluorouracil; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

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

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

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

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

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

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

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

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Blauvelt A, Kempers S, Lain E et al. Phase 3 Trials of Tirbanibulin Ointment for Actinic Keratosis. *N Engl J Med* 2021; 384(6): 512-520. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2024040>.
4. Almirall. 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 [online]. 2017 [Zugriff: 13.04.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03285477>.
5. Almirall. 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 [online]. 2017 [Zugriff: 10.03.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03285490>.
6. Almirall. Klisyri 10 mg/g Salbe [online]. 2021 [Zugriff: 09.09.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
7. Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH. Tolak® 40 mg/g Creme. 2020.
8. Rivers JK, Wolf J. Assessing clinically meaningful end points for the management of actinic keratosis with diclofenac 3% gel. *Acta Derm Venereol* 2007; 87(2): 188-189. <https://dx.doi.org/10.2340/00015555-0213>.
9. Medicines Healthcare Products Regulatory Agency. Public Assessment Report Repeat-Use Mutual Recognition procedure: Solaraze 3 % gel [online]. 2010 [Zugriff: 07.04.2021]. URL: <https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/0a87bfae20f4c8b4c676a2b445b7f3de49936f65>.
10. European Medicines Agency. Assessment report Zyclara [online]. 2012 [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zyclara-epar-public-assessment-report_en.pdf.
11. European Medicines Agency. Scientific Discussion Aldara [online]. 2006 [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.

12. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060 Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Hauptvarianten 1 bis 9 [online]. 2019 [Zugriff: 11.05.2021]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf;jsessionid=6D9B1F347240D947F2DF5F1E1AC65AEB.live722?__blob=publicationFile.
13. Schaefer I, Augustin M, Spehr C et al. Prevalence and risk factors of actinic keratoses in Germany – analysis of multisource data. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2014; 28(3): 309-313. <https://dx.doi.org/https://doi.org/10.1111/jdv.12102>.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Ingenolmebutat [online]. 2019 [Zugriff: 11.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5968/2019-02-21_AM-RL-XII_Ingenolmebutat_D-378_ZD.pdf.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2013 [Zugriff: 24.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1764/2013-07-04_AM-RL-XII_Ingenolmebutat_BAnz.pdf.
16. Hensen P, Müller ML, Haschemi R et al. Predisposing factors of actinic keratosis in a North-West German population. Eur J Dermatol 2009; 19(4): 345-354. <https://dx.doi.org/10.1684/ejd.2009.0706>.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ingenolmebutat (aktinische Keratose), IQWiG-Berichte –Nr. 685 [online]. 2018 [Zugriff: 11.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2547/2018-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ingenolmebutat_D-378.pdf.
18. Bundesministerium für Gesundheit. Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung 2008 bis 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 11.05.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Maerz_2021.pdf.
19. Augustin M, Herberger K, Hintzen S et al. Prevalence of skin lesions and need for treatment in a cohort of 90 880 workers. Br J Dermatol 2011; 165(4): 865-873. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10436.x>.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ingenolmebutat: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2013 [Zugriff: 28.10.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/A13-04_Ingenolmebutat_Nutzenbewertung_%2035a_SGB_V.pdf.

21. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) vom 21. Februar 2019, [Beschluss wurde aufgehoben] [online]. 2019 [Zugriff: 28.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3680/2019-02-21_AM-RL-XII_Ingenolmebutat_D-378_BAnz.pdf.
22. Basics GmbH. AKSUNIM® 50 mg/g Creme. 2018.
23. ratiopharm GmbH. Diclofenac-ratiopharm® 30 mg/g Gel. 2018.
24. Meda. Efudix® 5 % Creme. 1975.
25. Meda. Zyclara® 3,75% Creme. 2012.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
tirbanibulin OR KX2-391

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
tirbanibulin* OR KX2-391 OR KX2391

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
tirbanibulin OR KX2-391 OR KX2391 OR KX2 391