



## (21364) KLISYRI, Almirall AG

### Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 01. Juni 2022

#### 1 Zulassung Swissmedic

KLISYRI wurde von Swissmedic per 03. Februar 2022 mit folgender Indikation zugelassen:  
„KLISYRI ist angezeigt für die topische Feldtherapie nicht hyperkeratotischer, nicht hypertropher aktinischer Keratosen im Gesicht oder auf der Kopfhaut bei Erwachsenen.“

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

KLISYRI ist ein topisches Chemotherapeutikum zur Behandlung von Aktinischen Keratosen (AK). AK sind dysplastische Läsionen von epidermalen Keratinozyten, welche meist in Form von erythematösen, schuppigen Flecken auftreten. Sie können als einzelne oder multiple Läsionen oder in ganzen Feldern (Feldkanzerisierung) auftreten, wobei sichtbare und nicht sichtbare (subklinische) Läsionen coexistieren können. Die AK wird je nach Literatur als prämaligene Läsion, oberflächliches Plattenepithelkarzinom in situ oder Epiphänomen von chronisch sonnengeschädigter Haut beschrieben.

AK manifestieren sich häufig auf sonnenexponierten Bereichen des Kopfes oder der Extremitäten und treten vorwiegend in älteren, hellhäutigen Bevölkerungsgruppen auf.<sup>1</sup> Die Prävalenz beträgt in europäischen Ländern 20-35% bei den über 60 Jährigen. In den letzten Jahrzehnten ist eine deutliche Zunahme der Prävalenz von AKs zu verzeichnen, einerseits durch eine steigende Lebenserwartung, andererseits durch ein geändertes Freizeitverhalten<sup>2</sup>

Unbehandelte AK haben das Potential (0.025-16% / Läsion / Jahr)<sup>3</sup> sich zu invasiven kutanen Plattenepithelkarzinomen zu entwickeln, können sich aber auch spontan wieder zurückbilden (ca. 25-50%).<sup>2</sup> Trotz Therapie ist die AK häufig rezidivierend, ca. bei 15-53% der individuellen Läsionen treten Rezidive auf.<sup>4</sup>

#### Wirkmechanismus

Tirbanibulin ist ein Mikrotubuli Inhibitor (MIT) und hat in vitro und in vivo eine starke antiproliferative und antitumorale Wirkung. Tirbanibulin zerstört das zelluläre Mikrotubuli-Netzwerk, indem es direkt an Tubuline bindet, was zum Zellzyklus-Arrest und zum apoptotischen Zelltod führt. Zudem ist es mit einer Unterbrechung des Src-Tyrosinkinase-Signalwegs (Zellteilung) assoziiert.<sup>5</sup>

#### Standard of Care

KLISYRI ist angezeigt für die topische Feldtherapie nicht hyperkeratotischer, nicht hypertropher AK im Gesicht oder auf der Kopfhaut bei Erwachsenen.

Bundesamt für Gesundheit BAG

Schwarzenburgstrasse 157, 3003 Bern  
Postadresse: 3003 Bern  
Tel. +41 58 462 90 35

<https://www.bag.admin.ch>

<sup>1</sup> Figueras Nart et al. 2017  
<sup>2</sup> Borik-Heil Geusau 2021  
<sup>3</sup> Jansen 2019  
<sup>4</sup> Werner et al., 2015  
<sup>5</sup> EMA EPAR, 2021a



In dieser Indikation ist die empfohlene Therapie gemäss aktueller Leitlinien entweder topisches Fluorouracil, Imiquimod oder eine photodynamische Therapie (PDT).

### Studienlage

Zwei doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III Studien mit je 351 Patienten wurden eingereicht. Ein direkter Vergleich mit anderen Medikationen im Bereich AK sowie repetitiver Therapie ist nicht vorhanden.

### Studie 1 - Blauvelt, A et al., Phase 3 Trials of Tirbanibulin Ointment for Actinic Keratosis., N Engl J Med 2021; 384:512-20

Doppelblinde, randomisierte, multizentrische, parallele, Vehikel-kontrollierte Phase III Studie (Durchführung als 2 Studien mit gleichem Design)

Untersucht wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Tirbanibulin-Salbe 1% im Vergleich zu einer Vehikelsalbe (Verhältnis 1:1 randomisiert) bei Erwachsenen mit aktinischen Keratosen im Gesicht oder auf der Kopfhaut (ca. 2:1). Dazu wurde Tirbanibulin oder Placebo 1x täglich auf eine zusammenhängende Fläche von 25cm<sup>2</sup> während 5 Tagen appliziert.

Relevante Einschlusskriterien	Relevante Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>Alter ≥ 18 Jahre</li> <li>AK diagnostiziert im Gesicht oder auf der Kopfhaut</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>das Vorhandensein von               <ul style="list-style-type: none"> <li>atypischen, hypertrophen, rezidivierenden oder sich schnell verändernden AK</li> <li>offenen Wunden oder</li> <li>vermutetem Hautkrebs in der Nähe des Bereichs, auf den die Salbe aufgetragen werden sollte.</li> </ul> </li> <li>Keine Therapie des Bereichs während den vorgängigen 2 Wochen</li> </ul>

Insgesamt wurden 702 Patienten (351 in jeder Studie) eingeschlossen. Die demografischen und klinischen Merkmale der Patienten waren bei Studienbeginn in den beiden Gruppen ähnlich.

- Die Mehrheit der Patienten war weiss und männlich,
- mit einem Fitzpatrick-Hauttyp von I oder II
- und einem Median von 6 (4-8) Läsionen.
- Das Verhältnis von AK im Gesicht im Vergleich zur Kopfhaut betrug ca. 2:1.
- 72-87% wurden bereits gegen AK im Gesicht / Skalp behandelt
- 42-51% hatten bereits Hautkrebs

Der primäre Endpunkt war der prozentuale Anteil der Patienten, bei denen alle Läsionen im Anwendungsgebiet am Tag 57 vollständig abgeheilt waren (ITT; intention-to-treat). Die vollständige Abheilung wurde definiert durch keine klinisch sichtbaren AK-Läsionen im Behandlungsbereich. In beiden Studien war die Behandlung mit Tirbanibulin der Vehikelbehandlung statistisch signifikant überlegen:

Tab. 1: Vollständige Abheilungsraten an Tag 57 in der ITT-Population

Intervention	Studie 1		Studie 2	
	KLISYRI 1% Salbe	Vehikel	KLISYRI 1% Salbe	Vehikel
n/N	77 / 175	8 / 176	97 / 178	22 / 173
Anteil <sup>a</sup> [%]	44	5	54	13

<sup>a</sup> p<0.001 verglichen mit Vehikel per Cochran-Mantel-Haenszel-Test

Der wichtigste sekundäre Endpunkt war der Anteil der Patienten mit partieller Abheilung, definiert als eine Verringerung der Anzahl der Läsionen innerhalb des Anwendungsareals um mindestens 75% an Tag 57. In beiden Studien war die Behandlung mit Tirbanibulin der Vehikelbehandlung statistisch signifikant überlegen (sowohl insgesamt als auch nach Anwendungsstelle (Gesicht oder Kopfhaut)):

Tab. 2: Partielle Abheilungsraten ( $\geq 75\%$ ) an Tag 57 in der ITT-Population

Intervention	Studie 1		Studie 2	
	KLISYRI 1% Salbe	Vehikel	KLISYRI 1% Salbe	Vehikel
n/N	119 / 175	29 / 176	136 / 178	34 / 173
Anteil <sup>a</sup> [%]	68	16	76	20

<sup>a</sup>  $p < 0.001$  verglichen mit Vehikel per Cochran-Mantel-Haenszel-Test

Die Analyse der gepoolten Daten ergab eine Abheilungsrate um  $\geq 75\%$  von 72% in den Tirbanibulin-Gruppen im Vergleich zu 18% in der Vehikel-Gruppe (Unterschied 54 Prozentpunkte; 95% KI 48 bis 60).

Weiter wurde die Reduktion der Anzahl Läsionen im Anwendungsgebiet am Tag 57 bewertet. In beiden Studien war die Behandlung mit Tirbanibulin der Vehikelbehandlung überlegen:

Tab. 3: Prozentuale Reduktion der Läsionen am Tag 57

Intervention	Studie 1		Studie 2	
	KLISYRI 1% Salbe	Vehikel	KLISYRI 1% Salbe	Vehikel
Mittelwert $\pm$ SD	76 $\pm$ 31	28 $\pm$ 36	82 $\pm$ 29	34 $\pm$ 25
Median	83	20	100	25

<sup>a</sup>  $p < 0.001$  verglichen mit Vehikel per Cochran-Mantel-Haenszel-Test

Die Analyse der gepoolten Daten ergab eine vollständige Abheilungsrate von 49% in den Tirbanibulin-Gruppen im Vergleich zu 9% in den Vehikel-Gruppen (Unterschied 41 Prozentpunkte; 95% KI 35 bis 47).

#### Follow-up nach 1 Jahr

Bei 124 der 174 (71%) mit Tirbanibulin behandelten Patienten mit einer vollständigen Abheilung an Tag 57 traten während des Nachbeobachtungszeitraums eine oder mehrere Läsionen im Anwendungsgebiet auf.

Tab. 4: Wieder- oder Neuauftreten von AK-Läsionen nach 1 Jahr

	Rezidive Läsionen	Neue Läsionen	Total mit Läsionen	Keine Läsionen
Anzahl Patienten [n/N]	72 / 174	52 / 174	124 / 174	50 / 174
Anteil [%]	41	30	71	29
Kaplan-Meier-Schätzung [%]	47	26	73	27

#### Subgruppen

Eine nachträgliche Datenanalyse<sup>6</sup> spricht für eine statistische Unabhängigkeit der durch die Tirbanibulin-Therapie erzielten Abheilraten von Geschlecht, Alter (<65 vs.  $\geq 65$ ), Anzahl der ursprünglichen AK-Läsionen (4-6 vs. 7-8), Lokalisation der Läsionen (Gesicht oder Kopfhaut) und Fitzpatrick-Hauttyp (Typ I/II vs. III/IV)

<sup>6</sup> Schmitz et al., 2021

## Sicherheit / Verträglichkeit

### Studie 1

Im Vergleich zur Placebogruppe wurden unter KLISYRI-Therapie vermehrt moderate lokale Hautreaktionen (LSR) beobachtet, welche sich ohne zusätzliche Behandlung spontan zurückbildeten.

Nebst Hautreaktionen war die Inzidenz und Schwere von unerwünschten Effekten von Tirbanibulin Salbe 1% und Placebo vergleichbar.

Bis auf einen Fall traten alle 10 während der Studie neu entstandenen Hautkrebsarten ausserhalb der behandelten Fläche auf. Keine dieser Fälle wurde mit der Tirbanibulin-Therapie assoziiert. Hier fehlen jedoch langzeit-Daten um das kanzerogene Risiko des Wirkstoffs besser beurteilen zu können.<sup>7</sup>

### Lokale Hautreaktionen gem. Fachinformation:

*„Die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen in klinischen Studien sind lokale Hautreaktionen, die leicht bis mittelstark ausgeprägt waren und ohne Behandlung abheilten. Zu den lokalen Hautreaktionen gehören Erythem (91%), Schuppenbildung/Schuppung (82%), Krustenbildung (46%), Schwellung (39%), Erosion/Ulzeration (12%) und Bläschen-/Pustelbildung (8%) an der Anwendungsstelle. 14 Zudem wurden Juckreiz (9,1%) und Schmerzen (9,9%) an der Anwendungsstelle berichtet. 15 Fälle von Juckreiz und Schmerzen an der Anwendungsstelle waren mild bis mittelstark, vorübergehend (traten meist während der ersten 10 Tage nach Behandlungsbeginn auf) und erforderten in der Regel keine Behandlung.“*

Die Reaktionen hatten ihren Höhepunkt an Tag 8 liessen bis Tag 15 rasch nach und lagen bis Tag 29 beim Basiswert oder darunter.

### Langzeitbeobachtung gem. Fachinformation:

*„Insgesamt wurden 202 von 204 Patienten mit vollständiger Abheilung an Tag 57 über einen Zeitraum von weiteren 12 Monaten überwacht (173 behandelt mit Klisyri und 29 behandelt mit Vehikel) 23. Über die gesamte Beobachtungszeitraum wurden keine Nebenwirkungen festgestellt. Die Ergebnisse führten zu keinen Änderungen des Sicherheitsprofils von Klisyri.“*

## Medizinische Leitlinien

Aufgrund des unklaren, aber vorhandenen Risikos der Progression zu einem Plattenepithelkarzinom (cSCC) empfehlen die gängigen Leitlinien alle AK routinemässig zu therapieren.<sup>8,9,10,11</sup>

Aktuelle Therapieoptionen umfassen:

- destruktive Therapien (operativ, Kryotherapie, Dermabrasio, photodynamische Therapie (PDT)),
- topische Medikationen (Fluorouracil (5-FU), Imiquimod, Diclofenac)
- sowie Feldablation (Laserverfahren, chemische Peelings).

Im Allgemeinen wird zwischen läsionsgerichteter (chirurgischer Eingriff, Kryotherapie) und feldgerichteter Therapie (topische Medikation, PDT) unterschieden. Die feldgerichtete Therapie nimmt hierbei aufgrund möglicher subklinischer Manifestationen im unmittelbarer Umgebung der einzelnen Läsionen einen höheren Stellenwert ein.<sup>1</sup> Je nach klinischer Manifestation der AK werden die verschiedenen Therapien kombiniert (z.B. ablativ Verfahren mit feldgerichteter Therapie)<sup>12</sup>

Folgende topischen, feldgerichteten Therapien sind momentan in der Schweiz als erstlinientherapie Vergütet:

- 5-FU 0.5% in 10% Salicylsäure (SA) (Intervalltherapie, insg. 6 Wochen, bis zu 25cm<sup>2</sup>)
- 5-FU (1-2x tägl. Für 4 Wochen, bis zu 500cm<sup>2</sup>)
- Imiquimod (3x Wöchentlich während 16 Wochen)
- Diclofenac-Na 3% (2x tägl., 60-90 Tage)
- 5-Aminolävulinsäure (ALA) als PDT

<sup>7</sup> EMA EPAR, 2021a

<sup>8</sup> Hofbauer et al., 2014

<sup>9</sup> Werner et al., 2015

<sup>10</sup> Leitlinienprogramm Onkologie, 2019

<sup>11</sup> UpToDate, Jul. 13. 2021

<sup>12</sup> Leitlinienprogramm Onkologie, 2019

Für Patienten mit multiplen, dünnen Läsionen auf Gesicht und/oder Kopfhaut schlägt UpToDate folgendes vor:

*„For patients with multiple thin lesions on the face and/or scalp, we suggest field treatment with 5% topical fluorouracil (Grade 2B). Alternative therapies include imiquimod, tirbanibulin, or PDT. However, based on available data, these modalities appear to be less effective.“*

Aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofil könnte Tirbanibulin nach UpToDate eine alternative zu den gängigen topischen Therapien sein. Dagegen sprächen jedoch die momentan fehlenden Daten zu Sicherheit und Langzeit-efficacy:

*„Tirbanibulin may be an alternative therapy for patients who do not tolerate the protracted course of treatment and the more severe adverse effects of other topical treatments [...] However, studies comparing the safety and long-term efficacy of tirbanibulin with those of other available agents for the fieldtreatment of AK are lacking. The high cost of tirbanibulin may be a concern.“*

### **Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln**

Soweit bekannt, gibt es keine Head-to-Head Daten mit bisher eingesetzten Arzneimitteln zur topischen Behandlung aktinischer Keratose. Ein indirekter Vergleich mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der AK ist aufgrund der heterogenen Studienpopulation und –designs kaum möglich.

Die ZI hat eine bayesianische Meta-Netzwerk-Analyse (NMA) veranlasst um einen Analytischen Vergleich mit anderen Medikationen zu erstellen. Die Analyse spricht für eine ähnliche Effektivität von Tirbanibulin verglichen mit 5-FU 5% und 5-FU 5% + SA 10% und bessere Effektivität gegenüber Diclofenac 3%. Die verwendeten Vergleichsstudien sind sehr heterogen bezüglich Dauer, gewählter Endpunkte und Ausprägung der AK und dementsprechend wurden grössere Kreditabilitätsintervalle generiert.<sup>13</sup>

### **Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit**

Die durch eine Therapie mit KLISYRI 1% Salbe beobachteten vollständigen oder partiellen Abheilraten von AK-Läsionen in Gesicht oder auf der Kopfhaut sind gem. den beiden Zulassungsstudien signifikant im Vergleich zu Placebo. Dies gilt für eine einmalige Therapie der nicht hyperkeratotischen, nicht hypertropher AK von 5 Tagen auf einer Fläche von max 25cm<sup>2</sup> auf Gesicht oder Kopfhaut. Aufgrund fehlender direkter Vergleiche mit anderen vergüteten topischen Therapien der AK und fehlender Daten zur Langzeitsicherheit (u.A. bezüglich Hautkrebsrisiko) kann die Wirksamkeit nicht abschliessend beurteilt werden.

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit als befristet erfüllt.

## **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

### **Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen**

KLISYRI wird über einen Behandlungszyklus von 5 aufeinanderfolgenden Tagen einmal täglich auf den Behandlungsbereich im Gesicht oder auf der Kopfhaut dünn aufgetragen. 1 Packung KLISYRI enthält 5 Beutel mit je 250 mg Salbe. Pro Tag ist ein Beutel anzuwenden. Eine Packung reicht somit für einen Behandlungszyklus von 5 aufeinanderfolgenden Tagen.

### **Beurteilung durch Zulassungsbehörden**

#### Swissmedic

Swissmedic im Vorbescheid Gutheissung vom 21. Oktober 2021: *Aspekte Clinical Assessment: „[...] gibt es aus klinischer Sicht keine Bedenken zum eingereichten Gesuch.“*

#### EPAR (EMA, 2021a)

*„[...] considers by majority decision that the benefit-risk balance of KLISYRI is favourable in the following indication:*

*KLISYRI is indicated for the field treatment of non-hyperkeratotic, non-hypertrophic actinic keratosis (Olsen grade 1) of the face or scalp in adults.“*

---

<sup>13</sup> SMC KLISYRI, 2021

Aufgrund fehlender Daten bezüglich einer Nachbehandlung mit KLISYRI bei Wiederauftreten von AK-Läsionen schränkt die EMA die Therapie auf 1 Zyklus ein.

Der EPAR verweist aufgrund von schlechter Compliance bei den gängigen topischen AK-Therapien auf den Bedarf an neuen Behandlungsmöglichkeiten.

Bezüglich dem Sicherheitsprofil von KLISYRI schreibt die EMA:

*„Overall tirbanibulin 1% ointment has a tolerable safety profile, most AEs were mild to moderate in severity, and reversible. Although a causal association with malignancy cannot be currently established, the potential to develop skin cancers is considered a safety concern due the lack of long-term safety data.“*

Dementsprechend verlangt die EMA von der Zulassungsinhaberin eine weiterführende Phase 4 PASS-Studie:

*„[...] the MAH should conduct and submit the results of the phase 4, multicentre, randomised, investigator-blinded, active-controlled, parallel-group study M-14789-41 conducted according to an agreed protocol (due date Q2 2026).“*

#### FDA Multi-Discipline Review (2019)

*„This multidisciplinary review recommends approval for KLISYRI (tirbanibulin) ointment 1%, for the indication of multiple actinic keratoses of the face or scalp in adults.“*

Die FDA betrachtet KLISYRI als wirksame, allgemein gut verträgliche Therapie von multiplen AKs in Gesicht und auf der Kopfhaut. Bezüglich Riskmanagement schreibt sie:

*„Tirbanibulin ointment does not permanently treat AKs in those with a history of multiple AKs. New lesions can occur over time with or without prior treatment. Monitoring for recurrence and skin cancer is warranted and is acknowledged as the standard of care.“*

und

*„Tirbanibulin is intended for short term use. Repeat or chronic tirbanibulin ointment treatment was not evaluated.“*

#### **Beurteilung durch ausländische Institute**

##### IQWiG und G-BA (Beschluss vom 17.02.2022):

Anwendungsgebiet:

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

Zum Ausmass und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tirbanibulin gegenüber der zweckmässigen Vergleichstherapie (Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3%) oder 5-FU oder (chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen) schreibt der G-BA:

*„Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.“*

##### SMC:

*„Tirbanibulin (KLISYRI) is accepted for use within NHSScotland [...] field treatment of non-hyperkeratotic, non-hypertrophic actinic keratosis (Olsen grade 1) of the face or scalp in adults“ (Nov. 2021)*

Zu der Datenlage stimmt das SMC mit dem EPAR überein, dass nur limitierte Daten zur anhaltenden Wirksamkeit und Sicherheit vorhanden sind.

*„[...] There is no evidence on retreatment with tirbanibulin in patients who have a recurrence of AK lesions.“*

Zudem wird auch auf die fehlende Datenlage bezüglich Therapievergleich mit anderen Medikationen hingewiesen:

*„There is no direct evidence comparing tirbanibulin with relevant comparators and the submitting company therefore conducted a Bayesian NMA. There was considerable clinical and methodological heterogeneity in the included studies with respect to baseline severity of AK, study duration and definition of study outcomes, which leads to uncertainty in the validity of the results and credible intervals were wide. Other outcomes such as lesion count reduction, disease recurrence rates and safety were not assessed in the NMA. Despite these limitations, the company's conclusion that tirbanibulin ointment has similar efficacy to 5-fluorouracil 5% and 5-fluorouracil 0.5% with salicylic acid 10%, and is more effective than diclofenac 3%, seems reasonable.“*

## NCPE:

„Rapid Review outcome: A full HTA is not recommended. The NCPE recommends that tirbanibulin not be considered for reimbursement at the submitted price. “

NICE, HAS, TLV, TGA, EuNetHTA, CADTH: - Keine Beurteilung bezüglich KLISYRI publiziert

### **Medizinischer Bedarf**

In der Schweiz werden momentan diverse Therapien für die Feldbehandlung der AK Grad I nach Olsen vergütet, welche je nach Art der Läsionen, Patientenvorlieben und Anamnese Vor- und Nachteile aufweisen.<sup>14,15</sup> Die momentan gängigen topischen AK-Therapien weisen aufgrund von Hautreaktionen, Narbenbildung, Therapiedauer oder -komplexität eine eher schlechte Compliance auf (non-adherent und non-persistent).<sup>16,17</sup> Die kurze Anwendungsdauer und seltener auftretenden schweren LSR unter Anwendung von Tirbanibulin könnte potentiell zu einer erhöhten Therapietreue führen.

### **Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils und der unkomplizierten Anwendung von KLISYRI im Vergleich zu gängigen AK-Therapien kann eine Vergütung befürwortet werden. Der Platz in der Therapie ist aufgrund der fehlenden Vergleichsdaten jedoch noch unklar bis weiteren Daten zur Verfügung stehen.

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit als befristet erfüllt.

## **4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit**

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:  
*„KLISYRI wird vergütet für die topische Feldtherapie nicht hyperkeratotischer, nicht hypertropher aktinischer Keratosen im Gesicht oder auf der Kopfhaut bei Erwachsenen.  
Bei Auftreten von Rezidiven oder neuen aktinischen Keratosen im behandelten Bereich nach 8 Wochen ist eine alternative Behandlung in Betracht zu ziehen. “*
- mit folgenden Auflagen:
  1. Im Rahmen des Neuaufnahmegesuches ist neben den üblichen Unterlagen, die Bestandteil eines Neuaufnahmegesuches darstellen, Folgendes bis spätestens zum 2. EAK-Termin 2025 einzureichen:
    - Verfügbare Zwischenresultate der PAS-Studie M-14789-41
    - Aktuelle PSU-Reports
    - Sämtliche verfügbaren aktualisierten Daten aus klinischen Studien zu Tirbanibulin

Die Neubewertung wird die Wirksamkeit (Behandlung von Rezidiven oder bei Neuauftreten von Keratosen im Behandelten Bereich), Sicherheit und Zweckmässigkeit (Therapieplatz) sowie die Wirtschaftlichkeit umfassen.

2. (21364) KLISYRI muss per 01. Juni 2022 auf dem Schweizer Markt verfügbar sein. Das BAG streicht das Arzneimittel aus der SL, wenn es in der Schweiz nicht oder nicht mehr im Handel erhältlich ist. Die Zulassungsinhaberin informiert das BAG unverzüglich, wenn das Arzneimittel nicht oder nicht mehr im Handel erhältlich ist.

---

<sup>14</sup> Swissmedic

<sup>15</sup> UpToDate

<sup>16</sup> Shergill et al., 2013

<sup>17</sup> Balcerre et al., 2019

- aufgrund des folgenden TQV:

Präparat	Wirkstoffe	Packung	FAP [Fr.] <sup>1</sup>	Dosierung <sup>2</sup>	Pck pro Kur	Kurkosten [Fr.]
Actikerall	Fluorouracil Salicylsäure	Lösung 25 ml	37.12	1x tgl. bis zur vollständigen Abheilung oder max. 12 Wo.	1	37.12
Efudix	Fluorouracil	Creme 5%, 20 g	32.83	1-2x tgl. wäh- rend 3-4 Wo. (Ø 24.5d, 0.5g/d)	1	32.83
Solaraze	Diclofenac	Gel 3%, 25 g	30.40	2x tgl. 0.5 g (reicht für 25cm <sup>2</sup> ) während 75 Tagen	1	83.90
		Gel 3%, 50 g	53.50		1	
					<b>TQV-Preis [Fr.]:</b>	<b>51.28</b>

<sup>1</sup> FAP per 01. Mai 2022 oder vor Patentablauf

<sup>2</sup> Dosierungen gem. Fachinformation

- ohne Innovationszuschlag, unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 24. März 2022, Preisen aus 5 Referenzländern (A, D, DK, NL, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.08/Euro, Fr. 1.26/GBP, Fr. 0.1454/DKK und Fr. 0.1066/SEK mit folgendem Preis:

	APV (FAP) [Fr.]
Salbe, 1%, 5 Btl à 250mg Salbe	81.57

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- zu einem Preis von:

	FAP [Fr.]	PP [Fr.]
Salbe, 1%, 5 Btl à 250mg Salbe	Fr. 66.43	92.65

## 5 Befristung

Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Mai 2025.