



(21364) KLISYRI, Allmirall AG

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Juni 2025

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 BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Wirkmechanismus

Tirbanibulin 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 und ist mit einer Unterbrechung des Src-Tyrosinkinase-Signalwegs assoziiert. (Quelle: Fachinformation KLISYRI)

Standard of Care

Aufgrund des unklaren, aber vorhandenen Risikos der Progression zu einem Plattenepithelkarzinom (cSCC) empfehlen die gängigen Leitlinien alle AK routinemässig zu therapieren. 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 in unmittelbarer Umgebung der einzelnen Läsionen einen höheren Stellenwert ein. Je nach klinischer Manifestation der AK werden die verschiedenen Therapien kombiniert (z.B. ablativ Verfahren mit feldgerichteter Therapie)

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 25cm²) (ACTIKERALL)
- 5-FU (1-2x tägl für total bis zu 4 Wochen) (TOLAK, EFUDIX)
- Imiquimod* (3x Wöchentlich während 16 Wochen) (ZYCLARA, ALDARA)

- Diclofenac-Na 3% (2x tägl., 60-90 Tage) (SOLARAZE)
- Methyl-Aminolevulinat als PDT (METVIX)
- 5-Aminolävulinsäure (ALA) als PDT (ALACARE, AMELUZ)
- Tirbanibulin (1x tägl. für 5 Tage) (KLISYRI)

* Einschränkung der Zulassung: gemäss Fachinformation «*wenn andere topische Behandlungsmöglichkeiten kontraindiziert oder weniger geeignet sind.*» für ZYCLARA und gemäss SL für beide Imiquimod-Präparate

Studienlage

Basierend auf den Ergebnissen einer Phase-II-Studie wurden zwei identische, multizentrische, doppelblinde, Vehikel-kontrollierte Phase-III-Studie mit der 1% Salbe an insgesamt 702 Patienten mit AK auf der Gesichts- und Kopfhaut durchgeführt (Studie 1).

Zusätzlich reichte die Zulassungsinhaberin für die Neuaufnahme nach Befristung zwei real-world Studien ein, die in einem peer-reviewed Journal publiziert wurden (Studie 2&3).

Vergleichende Studiendaten liegen noch keine vor. Es werden Langzeitdaten aus einer aktiv-kontrollierten, randomisierten Phase IV-PASS-Studie (M-14789-41) mit 447 Patienten und Patientinnen erwartet, mit einer ersten Interimsanalyse per Ende 2025 und der finalen Auswertung per Ende 2027.

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)

Relevante Einschlusskriterien:

- Alter \geq 18 Jahre
- AK diagnostiziert im Gesicht oder auf der Kopfhaut

Relevante Ausschlusskriterien:

- das Vorhandensein von
 - atypischen, hypertrophen, rezidivierenden oder sich schnell verändernden AK (Olsen Grad I)
 - offenen Wunden oder
 - vermutetem Hautkrebs in der Nähe des Bereichs, auf den die Salbe aufgetragen werden sollte.
- Keine Therapie des Bereichs während den vorgängigen 2 Wochen

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

Intervention:

1x täglich Applikation der Tirbanibulin 1% Salbe auf eine zusammenhängende Fläche von 25cm² während 5 Tagen vs. Placebo (Vehikelsalbe)

Primärer Endpunkt:

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 ^a [%]	44	5	54	13

^a 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).

Sekundäre Endpunkte:

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 (≥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 ^a [%]	68	16	76	20

^a p<0.001 verglichen mit Vehikel per Cochran-Mantel-Haenszel-Test

Die Analyse der gepoolten Daten ergab eine Abheilungsrate von mindestens 75% in 72% der Teilnehmenden in der Tirbanibulin-Gruppe 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 ± SD	76 ± 31	28 ± 36	82 ± 29	34 ± 25
Median	83	20	100	25

^a p<0.001 verglichen mit Vehikel per Cochran-Mantel-Haenszel-Test

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 Läsio- nen	Total mit Läsionen	Keine Läsio- nen
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 (Schmitz et al. 2021) spricht für eine statistische Unabhängigkeit der durch die Tirbanibulin-Therapie erzielten Abheilraten von Geschlecht, Alter (<65 vs. ≥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)

Sicherheitsrelevante Aspekte

Im Vergleich zur Placebogruppe wurden unter KLISYRI-Therapie vermehrt mittelschwere bis schwere 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 23 während der Studie neu entstandenen Hautkrebsarten ausserhalb der behandelten Fläche auf. Keine dieser Fälle wurde mit der Tirbanibulin-Therapie assoziiert. Hier fehlen jedoch Langzeitdaten, um das kanzerogene Risiko abschliessend beurteilen zu können.

Studie 2 – Li Pomi F et al. Tirbanibulin 1% Ointment for Actinic Keratosis: Results from a Real-Life Study. Medicina 2024, 60, 225.

Prospektive, offene, nicht-randomisierte single-site Real-World-Studie aus Italien

Wichtigste Einschlusskriterien:

- Alter \geq 18 Jahre
- Mehrere AK diagnostiziert im Gesicht oder auf der Kopfhaut

Wichtigste Ausschlusskriterien:

- Vorgeschichte von Lichtempfindlichkeit,
- aktive Infektionen,
- Immunsuppression und

vorherige Therapien mit anderen topischen Behandlungen für AKs, PDT, Kryotherapie oder chirurgische Entfernung innerhalb von 12 Wochen.

Intervention:

1x täglich Applikation von Tirbanibulin 1% auf die betroffene AK Region während 5 Tagen (Applikation gemäss label)

Primärer Endpunkt:

Der Prozentsatz der Läsionen mit vollständiger (100 %) Abheilung nach 8 Wochen betrug 51%.

Sekundäre Endpunkte:

Der Prozentsatz der Läsionen mit teilweiser Abheilung, definiert als eine Reduktion von mindestens 75 % der klinischen und dermatoskopischen Muster, betrug 73%:

Olsen Grade	No. of lesions (%)	Complete response	Partial response
Grade 1	85 (37%)	51/85 (60%)	67/85 (78%)
Grade 2	116 (51%)	57/116 (49%)	84/116 (72%)
Grade 3	27 (12%)	8/27 (29%)	15/27 (55%)
All grades	228	116/228 (51%)	166/228 (73%)

Sicherheitsrelevante Aspekte:

Die häufigsten lokalen unerwünschten Wirkungen (LSRs) waren moderates Erythem, das bei 23/38 Patienten (60 %) festgestellt wurde, gefolgt von einer mässigen Abschupung bei 17/38 Patienten (44 %). Es wurden keine schweren Verkrustungen, Schwellungen, Pusteln und Erosionen gemeldet. LSRs traten in der Regel 7–9 Tage nach Beginn der Behandlung auf und erreichten ihren Höhepunkt an Tag 10–12, bevor sie sich nach etwa 2–4 Wochen spontan zurückbildeten.

Studie 3 – Nazzaro et al. Efficacy and tolerability of tirbanibulin 1% ointment in the treatment of cancerization field: a real-life Italian multicenter observational study of 250 patients. 2024. Int J Dermatol 63(1):1566-1574.

Retrospektive Multizenterstudie in Italien

Einschlusskriterien:

- Alter \geq 18 Jahre
- Mehrere AK diagnostiziert
- Konsekutiver Einschluss ab 1. März 2023 bis Juli 2023

178 (71.2 %) waren Männer und 72 (28.8 %) waren Frauen mit einem Durchschnittsalter von 74.7 +/- 9.0 Jahren.

Intervention:

1x täglich Applikation von Tirbanibulin 1% auf die betroffene AK Region während 5 Tagen

Resultate:

Insgesamt wurde bei 222 (88.8 %) Patienten eine zufriedenstellende Reaktion (\geq 75 % Clearance) beobachtet, während 28 (11.2 %) Probanden eine unvollständige Clearance ($<$ 75 % Clearance) aufwiesen.

Sicherheitsrelevante Aspekte:

Zu den gemeldeten Nebenwirkungen gehörten Erytheme (230 Patienten, 92.4 %), Schuppenbildung (169, 67.6 %), Schwellungen (112, 44.8 %), Krustenbildung (98, 39.2 %), Bläschen oder Pusteln (37, 14.8 %) und Geschwüre (36, 14.4 %).

231 Patienten wiesen mindestens eine Nebenwirkung auf, und es wurden nur 7 (2.8 %) Nebenwirkungen des Schweregrads 4 verzeichnet. Darüber hinaus berichteten 79 (31.6 %) Patienten über Nebenwirkungen des Schweregrads 1, 109 (43.6 %) über Nebenwirkungen des Schweregrads 2 und 36 (14.4 %) über Nebenwirkungen des Schweregrads 3.

Sicherheit / Verträglichkeit

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. Zudem wurden Juckreiz (9,1%) und Schmerzen (9,9%) an der Anwendungsstelle berichtet. 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 meisten lokalen Hautreaktionen waren vorübergehend und leicht bis mittelstark. Nach Anwendung von Klisyri waren die häufigsten lokalen Hautreaktionen mit einem Schweregrad über dem Basiswert Erythem (91%), Schuppenbildung/Schuppung (82%), Krustenbildung (46%), Schwellung (39%), Erosion/Ulzeration (12%) und Bläschen-/Pustelbildung (8%). Starke lokale Hautreaktionen traten mit einer Gesamtinzidenz von 13% auf. Zu den starken lokalen Hautreaktionen, die mit einer Inzidenz von $>$ 1% auftraten, gehörten: Schuppenbildung/Schuppung (9%), Erythem (6%) und Krustenbildung (2%). Keine der lokalen Hautreaktionen erforderte eine Behandlung.

Die lokalen Hautreaktionen nach Behandlung mit Klisyri hatten ihren Höhepunkt an Tag 8, liessen bis Tag 15 rasch nach und lagen bis Tag 29 beim Basiswert oder darunter.»

Langzeitbeobachtung:

«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). Über den gesamten Beobachtungszeitraum wurden keine Nebenwirkungen festgestellt. Die Ergebnisse führten zu keinen Änderungen des Sicherheitsprofils von Klisyri.»

EMA Assessment Report (EPAR):

«With the exception of AEs connected to the application site (application site pain and pruritus), the number of patients that experienced AEs was generally similar and low across all treatment arms. Most of these AEs were mild to moderate.

The most common AEs up to day 57 were application site pain (10 vs 3%), application site pruritus (9 vs 6%) and upper respiratory tract infection (4 vs 5%) for the pooled tirbanibulin 1% and vehicle treatment arms respectively. Only 1 AE, application site pruritus, was severe and considered related to tirbanibulin." [...]

"While an association between tirbanibulin use and skin cancer development is not established, tirbanibulin is through disruption of the cellular microtubule network and the safety database did not include a sufficient number of patients to rule out a higher incidence of skin cancer over time.

Skin tumours in treatment area is included in the RMP as an important potential risk, which is considered appropriate to identify this potential effect in the treatment area where exposure levels will be highest.

In order to further evaluate this risk the applicant will also conduct and submit the results of study M-14789-41, a phase 4, multicentre, randomised, investigator-blinded, active-controlled, parallel-group study (Post-Authorisation Safety Study (PASS))."

Medizinische Leitlinien

AWMF-Leitlinie Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut (Version 2.0 – Dez 2022)

Als topische arzneimittelgestützte Verfahren werden folgende Therapien erwähnt:

Wirkstoff	Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzlevel
Diclofenac-Natrium 3%	- einzelne oder multiple aktinische Keratosen	B	1
	- Feldkanzerisierung	B	2
5-Fluorouracil 5%	- einzelne und multiple aktinische Keratosen	B	1
	- Feldkanzerisierung	B	2
5-Fluorouracil 4%	einzelne und multiple aktinische Keratosen sowie bei Feldkanzerisierung	B	2
5-Fluorouracil 0,5% mit Salicylsäure 10%	einzelne oder multiple aktinischen Keratosen sowie bei Feldkanzerisierung	B	2
Ingenolmebutat	soll für die Therapie der aktinischen Keratose nicht angeboten werden.	A	2
Imiquimod 5%	einzelne oder multiple aktinische Keratosen sowie bei Feldkanzerisierung	B	1
Imiquimod 3,75%	multiple aktinische Keratosen sowie bei Feldkanzerisierung	B	2
Tirbanibulin 1%	einzelne oder multiple aktinische Keratosen sowie bei Feldkanzerisierung	B	2

Für die photodynamische Therapie gelten folgende Empfehlungen:

Wirkstoff	Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzlevel
5-Aminolävulinsäure (ALA) oder ihrem Methylester (MAL)	einzelne oder multiple aktinische Keratosen sowie bei Feldkanzerisierung	B	1

European Academy of Dermatology & Venereology (Kandolf et al. 2024)

Als topische Substanzen werden 5-FU, Imiquimod, Diclofenac und Tirbanibulin empfohlen:

Substance	Evidence-based statement	Grade of recommendation	Level of evidence
5-Fluorouracil	For single or multiple AK and field cancerization.	A	1
Imiquimod	For single or multiple AKs and field cancerization	B	1-2
Diclofenac	is less effective than other treatments of single or multiple AKs and field cancerization	A	1
Tirbanibulin	for single or multiple AKs and field cancerization of face and scalp	B	1

American Academy of Dermatology (Eisen et al. 2021, Eisen et al. 2022)

Es werden starke Empfehlungen für die Verwendung von UV-Schutz, Kryochirurgie, topischem Imiquimod und 5-FU ausgesprochen. Bedingte Empfehlungen spricht die Guideline für die Verwendung von PDT und Diclofenac zur Behandlung von AK aus, sowohl einzeln als auch als Teil von Kombinationstherapien. In einer Update Publikation aus dem Jahre 2022 wird zusätzlich Tirbanibulin beurteilt, welches bei der Erstellung der Gesamtleitlinie 2021 noch nicht zugelassen war: «Für Patienten mit AK empfehlen wir eine Feldtherapie mit topischem Tirbanibulin (starke Empfehlung, hohe Sicherheit der Evidenz).»

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Dem BAG liegen keine direkten Vergleichsdaten von KLISYRI mit anderen Arzneimitteln zur topischen Behandlung aktinischer Keratose vor. Ein indirekter Vergleich mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der AK ist aufgrund der heterogenen Studienpopulation und –designs schwer möglich. In einer randomisierten Studie, in der 4 AK-Therapien direkt verglichen wurden, zeigte sich Fluorouracil als die wirksamste Therapie mit signifikant höherem Behandlungserfolg (90.6%) als Imiquimod (75.8%), Methyl-Aminolevulinat -PDT (76.0%) und Ingenolmebutat (67.3%; Jansen HJ et al. Randomized Trial of Four Treatment Approaches for AK. N Engl J Med 2019;380:935-46.) In einer Network Meta-Analyse, die neben 21 anderen aktiven Substanzen auch Tirbanibulin berücksichtigte, erwies sich ebenfalls 5%-Fluorouracil als wirksamste Therapie; Tirbanibulin wurde ins untere Mittelfeld eingereiht (Gupta AK et al. Comparison of therapeutic agents' short-term effects on facial and scalp actinic keratosis: A network meta-analysis. J Cosm et Dermatol. 2024 Nov;23(11):3654-3661).

Die von der EMA geforderte aktiv-kontrollierte, randomisierte Post-Approval-Safety Studie (PASS) sollte gemäss ZulassungsinhaberIn auch vergleichende Daten liefern.

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 waren in den pivotalen Studien signifikant im Vergleich zu Plazebo bei einem grösstenteils lokal begrenzten Nebenwirkungsprofil. Vergleichende Studiendaten oder Langzeitdaten >12 Monate (insbesondere bezüglich Hautkrebsrisiko) liegen noch keine vor. Diese Evidenzlücken könnte eine kontrollierte, randomisierte PASS-Studie schliessen.

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit bis zum Vorliegen der PASS-Studiendaten als befristet erfüllt.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

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

In der Zulassungsverfügung vom 03. Februar 2022 hält Swissmedic fest: «gibt es aus klinischer Sicht keine Bedenken zum eingereichten Gesuch».

EMA

Im EPAR aus dem Jahre 2021 schreibt die EMA folgendes:

[...] 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. “

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 IV 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

In ihrem Multi-Discipline Review von 2019 schreibt die FDA folgendes *„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 ausländischer Institute

Gemäss ZulassungsinhaberIn liegen im Vergleich zum Zeitpunkt der ersten SL-Aufnahme keine neuen

Beurteilungen vor. Diese waren wie folgt:

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 NHS Scotland [...] 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. “

Zusätzlich liegen dem BAG folgende Berichte vor:

TGA, AusPAR für Onakta (Tirbanibulin 1%; Seqirus Pty Ltd August 2024)

Obwohl Tirbanibulin in Australien unter einem anderen Namen und von einer anderen Zulassungsinhaberin vertrieben wird, werden dieselben pivotalen Studien wie bei KLISYRI angeführt, es handelt sich also um dasselbe Produkt.

Efficacy

«The Clinical Evaluator did not recommended authorisation in round 1 and in round 2 recommended rejection of the submission. The main reasons advanced by the Evaluator are summarised as:

- A single field treatment is “not plausible” due to the relatively low complete clearance rate at one year when considering all patients treatment. Such retreatment – either with tirbanibulin or other AK therapies – is not supported by data.
- Day 57 outcomes represents “short term” rather than “long term” and any efficacy data beyond day 57 were not placebo-controlled.
- The safety data is insufficient due to 569 subjects being in the primary AK safety dataset and 73 phase 3 subjects being followed for 12 months. This was thought to only be able to detect “common” adverse reactions. This dataset is insufficient given the potential for use in “hundreds and thousands of patients”.
- Deficiencies in safety data include uncommon and rare reactions, adverse reactions with long latency, cumulative toxicity with repeated use, safety related interactions with other AK treatments.
- Absence of comparator-controlled trials.» [...]

«The ACM noted that retreatment and combination treatment approaches are common for this condition.

The ACM acknowledged that there are deficiencies in the data in relation to use of Onakta for retreatment and combination treatment. However, the ACM noted that there was no evidence of drug accumulation within the non-clinical studies. The ACM also noted that a clinical study on repeat dosing is currently underway.

The ACM was satisfied with the following PI wording in relation to repeat dosing:

The safety and efficacy for more than 1 treatment course of 5 consecutive days has not been studied in clinical trials. If recurrence occurs, or new lesions develop within the treatment area, other treatment options should be considered.»

Safety

«The Sponsor has submitted the periodic safety update report (PSUR) for the period June 14, 2022, to December 13, 2022. In addition to the 961 subjects exposed to tirbanibulin in the trials described above, another 288 have been exposed across 6 trials either completed or ongoing by licensing partners. Cumulative post-marketing patient exposure is estimated at 270 315, of which 119 203 related to the current reporting period. The countries with the highest use were Germany and the USA. During the reporting period no new signals were found for tirbanibulin and the benefit-risk analysis remains favourable and unchanged.» [...]

«The ACM noted that there is currently no strong signal of an increased risk of skin cancer within the treatment field. The ACM noted that the biological plausibility of an association is low, however, advised the there is no long-term follow-up safety data relating to the incidence of SCC in patients' treatment with tirbanibulin. The ACM did acknowledge that the PASS study is currently underway and should address these data gaps. » [...]

«ACM conclusion

The ACM considered this product to have an overall positive benefit-risk profile for the indication: Onakta, ~~as a one-off course~~, is indicated for the topical field treatment of actinic keratosis of the face or scalp in adults (non-hypertrophic, non-hyperkeratotic).»

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

Expertengutachten

Es liegt kein Expertengutachten vor.

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. Die momentan gängigen topischen AK-Therapien weisen aufgrund von Hautreaktionen, Narbenbildung, Therapiedauer oder -komplexität eine eher schlechte Compliance auf (non-adherent und non-persistent). Die kurze Anwendungsdauer von 5 Tagen und die eher seltener auftretenden schweren LSR unter Anwendung von Tirbanibulin könnten sich positiv auf die Therapietreue auswirken.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Anwendung von KLISYRI ist im Vergleich zu den gängigen AK-Therapien unkompliziert und kürzer und das Nebenwirkungsprofil günstig. Der Platz in der Therapie ist aufgrund der fehlenden Vergleichsdaten jedoch noch unklar, ebenso die Langzeitsicherheit insbesondere hinsichtlich Hautkrebsrisiko innerhalb des behandelten Feldes.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirtschaftlichkeit für das Arzneimittel unter folgenden Bedingungen als erfüllt:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für KLISYRI Salbe, 10mg/g, 5 Btl à 250mg Salbe:

Präparat (Wirkstoff)	Packung	FAP [Fr.]	Dosierung	Kurkosten [Fr.]
ACTIKERALL (Fluorouracil, Salicylsäure)	Lösung 25 ml	34.81	1x tgl. bis zur vollständigen Abheilung oder max. 12 Wo.	34.81
KLISYRI (Tirbanibulin)	5 Beutel mit je 250 mg		1x tgl. 250mg für 5 Tage	
			TQV-Niveau	34.81
			TQV-Preis (FAP)	34.81

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 31. März 2025, Preisen aus 6 Referenzländern (A, B, D, DK, NL, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.95/Euro, Fr. 1.13/GBP, und Fr. 0.1277/DKK. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
Salbe, 10mg/g, 5 Btl à 250mg	Fr. 58.35

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

	FAP	PP
Salbe, 10mg/g, 5 Btl à 250mg	Fr. 46.58	Fr. 67.05

- mit einer Limitierung:
Befristete Limitierung bis 31.05.2028

„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 Auflagen

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Mai 2028.