



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V**

Trifaroten

Vom 4. Februar 2021

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten	9
4. Verfahrensablauf	9
5. Beschluss.....	12
6. Anhang.....	16
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	16
B. Bewertungsverfahren	18
1. Bewertungsgrundlagen.....	18
2. Bewertungsentscheidung	18
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	18
2.2 Nutzenbewertung	18
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	18
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	18
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	18
2.2.4 Therapiekosten.....	18
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	19
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	20
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	23
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	24
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	24
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	25
5.1 Stellungnahme der Galderma Laboratorium GmbH.....	25

5.2	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	40
5.3	Stellungnahme der Almirall Hermal GmbH	46
5.4	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	51
5.5	Stellungnahme des Dr. med. Thomas Wildfeuer.....	56
5.6	Stellungnahme der Prof. Dr. med. Ulrike Blume-Peytavi.....	65
D.	Anlagen	76
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	76
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	86

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Trifaroten ist der 15. August 2020. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 13. August 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. November 2020 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Trifaroten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet.

Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Trifaroten nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Trifaroten (Selgamis) gemäß Fachinformation

Selgamis ist angezeigt zur lokalen Therapie der Acne vulgaris im Gesicht und/oder am Rumpf bei Patienten ab 12 Jahren, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 04.02.2021)

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Patienten ab zwölf Jahren mit Acne vulgaris im Gesicht und / oder am Rumpf, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- eine topische Kombinationstherapie aus Adapalen + Benzoylperoxid
- oder
- eine topische Kombinationstherapie aus Clindamycin + Benzoylperoxid

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung der Acne vulgaris sind folgende Wirkstoffe im Rahmen einer topischen Therapie zugelassen: Tretinoin, Adapalen, Azelainsäure, Erythromycin, Clindamycin und Nadifloxacin. Die ebenfalls im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe Benzoylperoxid und Natriumbituminosulfonat sind apothekenpflichtige Arzneimittel, die nicht erstattungsfähig sind, sofern der Patient älter als zwölf Jahre bzw. bei Menschen mit Entwicklungsstörungen älter als 18 Jahre sind (§§ 31 Absatz 1 Satz 1 SGB V i.V.m. 34 Absatz 1 Satz 5 Nr. 1 und 2 SGB V). In der Fixkombination mit Adapalen ist Benzoylperoxid hingegen erstattungsfähig (z. B. Fertigarzneimittel Epiduo®). Zur Behandlung der Acne vulgaris im Rahmen einer systemischen Therapie sind das Retinoid Isotretinoin sowie die Antibiotika Doxycyclin und Minocyclin zugelassen.
- zu 2. Nicht-medikamentöse Maßnahmen zur Behandlung Acne vulgaris sind als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht angezeigt.
- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Es wird davon ausgegangen, dass die vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten eine mittelschwere Form der Acne vulgaris aufweisen. Gemäß Leitlinien wird für Patienten mit moderater bzw. mittelschwerer Acne vulgaris eine topische Kombinationstherapie aus dem Retinoid Adapalen und Benzoylperoxid oder eine topische Kombinationstherapie aus dem Antibiotikum Clindamycin und Benzoylperoxid empfohlen. Beide Kombinationstherapien werden mit dem gleichen Empfehlungsgrad genannt, sodass beide Kombinationstherapien als gleichermaßen zweckmäßige Optionen zur Behandlung der mittelschweren Acne vulgaris angesehen werden. Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist dabei zu berücksichtigen.

Es wird vorausgesetzt, dass eine adäquate Reinigung und Pflege der Haut in beiden Armen der Studie gleichermaßen durchgeführt wird und keine komedogenen Präparate verwendet werden.

Ferner wird davon ausgegangen, dass die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet noch nicht für eine systemische Therapie infrage kommen. Aus diesem Grund umfasst die zweckmäßige Vergleichstherapie ausschließlich topische Therapien.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Trifaroten wie folgt bewertet:

Für Patienten ab zwölf Jahren mit Acne vulgaris im Gesicht und / oder am Rumpf, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die pivotalen Studien PERFECT-1 und PERFECT-2 und ergänzend die Daten der ein-armigen Studie SATISFY vor.

Die doppelblinden, placebokontrollierten Studien PERFECT-1 und PERFECT-2 untersuchen die Wirksamkeit und Sicherheit von Trifaroten bei Patientinnen und Patienten ab 9 Jahren mit Acne vulgaris im Vergleich zu Placebo über 12 Wochen. Eingeschlossen wurden ca. 1.200 Patientinnen und Patienten ab 9 Jahren mit mittelschwerer Akne im Gesicht und am Rumpf. Patientinnen und Patienten mit schweren Akneformen (z. B. Acne conglobata, Acne fulminans) oder sekundären Akneformen (z. B. Chlorakne oder medikamenteninduzierte Akne) waren von den Studien ausgeschlossen. Während der 12-wöchigen Behandlungsphase wurde Trifaroten bzw. die wirkstofffreie Vehikelcreme einmal täglich von den Patientinnen und Patienten auf die betroffenen Hautpartien im Gesicht und am Rumpf aufgetragen.

Die ein-armige Studie SATISFY untersucht die Behandlung von Trifaroten im vorliegenden Anwendungsgebiet über 52 Wochen.

Aufgrund eines fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind sowohl die placebokontrollierten Studien PERFECT-1 und PERFECT-2 als auch die ein-armige Studie SATISFY nicht geeignet für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Ein Zusatznutzen von Trifaroten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Selgamis mit dem Wirkstoff Trifaroten. Selgamis ist angezeigt zur lokalen Therapie der Acne vulgaris im Gesicht und/oder am Rumpf bei Patienten ab 12 Jahren, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine topische Kombinationstherapie aus Adapalen und Benzoylperoxid oder eine topische Kombinationstherapie aus Clindamycin und Benzoylperoxid vom G-BA bestimmt.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die pivotalen Studien PERFECT-1 und PERFECT-2 vor, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Trifaroten im Vergleich zu Placebo über 12-Wochen bei Patientinnen und Patienten ab 9 Jahren mit mittelschwerer Acne vulgaris untersuchen. Darüber hinaus legt er ergänzend die Daten der ein-armigen Studie SATISFY vor.

Aufgrund eines fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind sowohl die placebokontrollierten Studien PERFECT-1 und PERFECT-2 als auch die ein-armige Studie SATISFY nicht geeignet für die Nutzenbewertung.

In der Gesamtschau wird festgestellt, dass für Trifaroten bei Patienten ab zwölf Jahren mit Acne vulgaris im Gesicht und / oder am Rumpf, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind, der Zusatznutzen nicht belegt ist.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Die Herleitung der Patientenzahlen im Dossier erscheint insgesamt plausibel, ist jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Die Untergrenze der Prävalenz für die Indikation Acne vulgaris wird anhand einer Publikation ermittelt, die auf einer freiwilligen Hautkrebs-Studie von 16- bis 70-jährigen Arbeitnehmern in Deutschland beruht; dabei überträgt der pharmazeutische Unternehmer für die nicht berücksichtigte Altersspanne 12 bis 15 Jahre die Prävalenz der 16-

bis 20-jährigen Personen. Das Vorgehen ist nachvollziehbar, aber inwieweit die Prävalenz der Altersgruppen vergleichbar bzw. übertragbar ist, ist unklar. Da in der vorliegenden Studie auch nur erwerbstätige Personen inkludiert waren, ist darüber hinaus die Verteilung der Altersgruppen in der Studie nicht repräsentativ für die Gesamtbevölkerung. Bei der Obergrenze wird für die Herleitung der Prävalenz eine chinesische Querschnittsstudie von 1- bis 99-jährigen Personen herangezogen. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Deutschland ist unklar. Darüber hinaus ist insgesamt die Herleitung des Anteils an Personen mit einer mittelschweren Acne vulgaris mit Unsicherheiten behaftet bzw. liegen den zugrundeliegenden Quellen zum Teil auch keine Definitionen der Akne vor.

Insgesamt ist die angegebene Spanne der Patientenzahlen von ca. 887.500 bis 1.950.700 Patienten mit Unsicherheiten behaftet.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2021).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Ist die Therapiedauer nicht begrenzt, bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z. B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bei der Kostendarstellung wurden nur verschreibungspflichtige Fertigarzneimittel einbezogen. Bei der topischen Behandlung mit Glukokortikoiden kommen häufig Rezepturen zum Einsatz, die hier nicht berücksichtigt wurden.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die topischen Therapieoptionen werden je nach Ausprägung und Lokalisation der Erkrankung patientenindividuell eingesetzt. Die Therapie wird insbesondere an das patientenindividuelle Auftreten der Schübe angepasst, so dass die Behandlungsdauer patientenindividuell ist.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Trifaroten	1 x täglich	patientenindividuell unterschiedlich		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Topische Kombinationstherapie aus Adapalen + Benzoylperoxid	1 x täglich	patientenindividuell unterschiedlich		
Topische Kombinationstherapie aus Clindamycin + Benzoylperoxid	1 x täglich für max. 12 Wochen	patientenindividuell unterschiedlich		

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke / Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Trifaroten	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Topische Kombinationstherapie aus Adapalen + Benzoylperoxid	patientenindividuell unterschiedlich				
Topische Kombinationstherapie aus Clindamycin + Benzoylperoxid	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Trifaroten 0,05 mg	75 g CRE	71,73 €	1,77 €	3,36 €	66,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adapalen 1 mg + Benzoylperoxid 25 mg	60 g GEL	51,06 €	1,77 €	5,37 €	43,92 €
Adapalen 3 mg + Benzoylperoxid 25 mg	45 g GEL	49,84 €	1,77 €	2,15 €	45,92 €
Clindamycin 10 mg + Benzoylperoxid 30 mg	60 g GEL	51,05 €	1,77 €	2,21 €	47,07 €
Clindamycin 10 mg + Benzoylperoxid 50 mg	60 g GEL	49,75 €	1,77 €	3,67 €	44,31 €
Abkürzungen: CRE = Creme, GEL = Gel					

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Juli 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 13. August 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Trifaroten beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 13. August 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Trifaroten beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. November 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. November 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Dezember 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 21. Dezember 2020 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. Januar 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. Februar 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juli 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. Dezember 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	21. Dezember 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	6. Januar 2021 20. Januar 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Januar 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. Februar 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Trifaroten (Acne vulgaris)

Vom 4. Februar 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. Februar 2021 beschlossen, die Arzneimittel- Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung am 17. Dezember 2020 (BAnz AT 12.02.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Trifaroten wie folgt ergänzt:**

Trifaroten

Beschluss vom: 4. Februar 2021
In Kraft getreten am: 4. Februar 2021
BAnz AT 02.03.2021 B4

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. April 2020)

Trifaroten ist angezeigt zur lokalen Therapie der Acne vulgaris im Gesicht und/oder am Rumpf bei Patienten ab zwölf Jahren, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 04.02.2021)

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patienten ab zwölf Jahren mit Acne vulgaris im Gesicht und / oder am Rumpf, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- eine topische Kombinationstherapie aus Adapalen + Benzoylperoxid
oder
- eine topische Kombinationstherapie aus Clindamycin + Benzoylperoxid

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Trifaroten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Patienten ab zwölf Jahren mit Acne vulgaris im Gesicht und / oder am Rumpf, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind:

Es liegen keine relevanten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patienten ab zwölf Jahren mit Acne vulgaris im Gesicht und / oder am Rumpf, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind:

ca. 887.500 bis 1.950.700 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patienten ab zwölf Jahren mit Acne vulgaris im Gesicht und / oder am Rumpf, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Trifaroten	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Topische Kombinationstherapie aus Adapalen + Benzoylperoxid	patientenindividuell unterschiedlich

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Topische Kombinationstherapie aus Clindamycin + Benzoylperoxid	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. Februar 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Dienstag, 2. März 2021
BAnz AT 02.03.2021 B4
Seite 1 von 2

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Tritaroten (Acne vulgaris)**

Vom 4. Februar 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. Februar 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung vom 17. Dezember 2020 (BAnz AT 12.02.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tritaroten wie folgt ergänzt:

Tritaroten

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. April 2020)

Tritaroten ist angezeigt zur lokalen Therapie der Acne vulgaris im Gesicht und/oder am Rumpf bei Patienten ab zwölf Jahren, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. Februar 2021)

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patienten ab zwölf Jahren mit Acne vulgaris im Gesicht und/oder am Rumpf, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– eine topische Kombinationstherapie aus Adapalen + Benzoylperoxid

oder

– eine topische Kombinationstherapie aus Clindamycin + Benzoylperoxid

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tritaroten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Patienten ab zwölf Jahren mit Acne vulgaris im Gesicht und/oder am Rumpf, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind:

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Es liegen keine relevanten Daten im Vergleich zur zweifelhafte N-Agglutination vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter molekularbiologischer

Ergebniskategorie	Relevante Kombinationsprofil	Zusammenfassung
Merkmal	n. b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor
Merkmal	n. b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor
Zusammenfassende Leistungsqualität	n. b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor
Notizen	n. b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor

Notizen:

- (i) positiver serologischer Befund mit relevantem Nachweis niedrigwertiger Antikörperkonzentration
- (ii) negativer serologischer Befund mit relevantem Nachweis niedriger Antikörperkonzentration
- (iii) positiver serologischer Befund mit relevantem Nachweis hoher Antikörperkonzentration
- (iv) negativer serologischer Befund mit relevantem Nachweis hoher Antikörperkonzentration
- (v) kein serologischer Befund mit relevantem Nachweis
- (vi) Es liegen keine relevanten Nachweise vor.

n. b. nicht bewertet

1. Anzahl der Patienten in der Abgrenzung der für die Behandlung relevanten Patientengruppen

Patienten ab 1600 Jahren mit einem relevanten Nachweis von SARS-CoV-2, wenn nicht Komorbiditäten, Papagei und Fettleber vorhanden sind

n = 107 (100%) + 100 (100%) Patienten

2. Behandlungsergebnisse und Qualitätsgarantie der Behandlung

Die Ergebnisse der Nachbeobachtung sind als relevant zu betrachten.

a. Therapieformen

Antivirale Therapie:

Patienten ab 1600 Jahren mit einem relevanten Nachweis von SARS-CoV-2, wenn nicht Komorbiditäten, Papagei und Fettleber vorhanden sind

Standardtherapie	Antivirale Therapie
Zu beobachtendes Merkmal:	
Therapie	patientenorientiert/individuell unterschiedlich
Zweifelhafte N-Agglutination:	
Topische Kombinationsbehandlung aus Ribavirin + Remdesivir	patientenorientiert/individuell unterschiedlich
Topische Kombinationsbehandlung aus Chloroquine + Remdesivir	patientenorientiert/individuell unterschiedlich

Komplettierung der gesamten relevanten Patienten (nicht über 1000 Jahre)

Kosten für vollständig relevante GFR, Leistungen werden

II

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf dem Internetportal der Ö.B.B. am 3. Februar 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe des obigen Beschlusses werden auf dem Internetportal der Ö.B.B. unter www.gba.de/verfuehrung veröffentlicht.

Wien, den 3. Februar 2020

Österreichische Bundesregierung
gemäß § 11 SGB V

Die Vorsitzende
Prof. Herta M.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 13. August 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Trifaroten eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16. November 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trifaroten (Acne vulgaris, \geq 12 Jahre) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trifaroten (Acne vulgaris, \geq 12 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Trifaroten
- **Handelsname:** Selgamis
- **Therapeutisches Gebiet:** Acne vulgaris (Hauterkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Galderma Laboratorium GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.08.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.11.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.12.2020
- **Beschlussfassung:** Anfang Februar 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt. Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-08-15-D-572)

Modul 1

(PDF 436.36 kB)

Modul 2

(PDF 483.14 kB)

Modul 3

(PDF 825.88 kB)

Modul 4

(PDF 7.67 MB)

Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO

(PDF 33.19 kB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2.08 MB)

Trifaroten ist angezeigt zur lokalen Therapie der Acne vulgaris im Gesicht und/oder am Rumpf bei Patienten ab zwölf Jahren, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- eine topische Kombinationstherapie aus Adapalen + Benzoylperoxid

oder

- eine topische Kombinationstherapie aus Clindamycin + Benzoylperoxid

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Stand der Information: Juli 2019

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 16.11.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 258,81 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.12.2020
 - Mündliche Anhörung: 21.12.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 14.12.2020 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 155.50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **07.12.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Trifaroten - 2020-08-15-D-572*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 21.12.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 14.12.2020 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Februar 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 21.12.2020 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Trifaroten**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Galderma Laboratorium GmbH	04.12.2020
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	07.12.2020
Almirall Hermal GmbH	07.12.2020
Novartis Pharma GmbH	01.12.2020
Praxis für Ganzheitliche Dermatologie in Berlin, Dr. med. Wildfeuerr	04.12.2020
Charité Berlin, Prof. Dr. med. Blume-Peytavi	06.12.2020

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Galderma Laboratorium GmbH						
Brückner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Jäckel, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Löllgen-Waldheim, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Tartz, Fr. Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Almirall Hermal GmbH						
Sandner, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Sickold Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Novartis Pharma GmbH						
Lefèvre, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Melzer Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	ja	ja
Praxis für Ganzheitliche Dermatologie in Berlin, Dr. med. Wildfeuer						
Wildfeuer, Hr. Dr.	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Charité Berlin, Prof. Dr. med. Blume-Peytavi						
Blume-Peytavi, Fr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Galderma Laboratorium GmbH

Datum	04.12.2020
Stellungnahme zu	Trifaroten / Selgamis® Vorgangsnummer 2020-08-15-D-572 IQWiG-Bericht Nr. 995 vom 12.11.2020
Stellungnahme von	Galderma Laboratorium GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 13.08.2020 hat Galderma für den Wirkstoff Trifaroten ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim G-BA eingereicht. Die Nutzenbewertung bezieht sich auf die folgende Indikation [1]:</p> <p>„Trifaroten ist angezeigt zur lokalen Therapie der <i>Acne vulgaris</i> im Gesicht und/oder am Rumpf bei Patienten ab zwölf Jahren, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind.“</p> <p>Das Verfahren startete am 15.08.2020. Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16.11.2020 veröffentlicht.</p> <p>Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen für Trifaroten als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.</p> <p>Galderma stimmt grundsätzlich zu, dass die zulassungsbegründenden Studien für Trifaroten aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Quantifizierung des Zusatznutzens gemäß AM-NutzenV erlauben. Dennoch sieht Galderma einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen im Sinne eines therapeutischen Mehrwerts von Trifaroten im Vergleich zu den bisher verfügbaren Therapiealternativen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Trifaroten ist eine wirksame und auch bei langfristiger und großflächiger Anwendung gut verträgliche neue Therapieoption zur lokalen Behandlung der mittelschweren Akne im Gesicht und am Rumpf. Die Studien PERFECT-1 und -2 belegen mit hoher	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Selgamis mit dem Wirkstoff Trifaroten. Selgamis ist angezeigt zur lokalen Therapie der <i>Acne vulgaris</i></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aussagekraft die signifikante Überlegenheit von Trifaroten gegenüber einer Behandlung mit Vehikel im Hinblick auf die Verringerung der Krankheitslast [2]. Die unter Trifaroten auftretenden unerwünschten Ereignisse entsprechen dem erwarteten Nebenwirkungsprofil, wobei die häufigsten Ereignisse transiente Reaktionen der Haut von milder bis moderater Schwere sind. Die Studie SATISFY bestätigt die Wirksamkeit und gute Verträglichkeit der Behandlung mit Trifaroten auch bei täglicher und großflächiger Anwendung über einen Zeitraum von 52 Wochen [3].</p> <p>2. Trifaroten ist die erste Aknetherapie mit hochwertiger Evidenz für die Wirksamkeit und Verträglichkeit bei der Behandlung der Akne am Rumpf. Die Datenlage zur Behandlung der Akne am Rumpf ist für die bisher zugelassenen Therapieoptionen sehr begrenzt. Für keine der in Deutschland zugelassenen Therapien liegen Daten aus RCT zur Behandlung der Akne am Rumpf vor. Die Zulassung der bisher verfügbaren Arzneimittel ist jeweils auf Basis klinischer Studien an Patienten mit Akne im Gesicht erfolgt. Dies spiegelt sich auch in den mangelnden Leitlinien-Empfehlungen zur Behandlung der Akne am Rumpf wider [4]. Trifaroten ist das einzige topische Retinoid, welches aufgrund seiner nachgewiesenen Wirksamkeit und Sicherheit explizit zur großflächigen Behandlung der Akne im Gesicht und am Rumpf zugelassen ist.</p> <p>3. Die Verfügbarkeit von Trifaroten als wirksame und gut verträgliche Therapiealternative zu einer antibiotikahaltigen</p>	<p>im Gesicht und/oder am Rumpf bei Patienten ab 12 Jahren, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine topische Kombinationstherapie aus Adapalen und Benzoylperoxid oder eine topische Kombinationstherapie aus Clindamycin und Benzoylperoxid vom G-BA bestimmt.</p> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die pivotalen Studien PERFECT-1 und PERFECT-2 vor, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Trifaroten im Vergleich zu Placebo über 12-Wochen bei Patientinnen und Patienten ab 9 Jahren mit mittelschwerer Acne vulgaris untersuchen. Darüber hinaus legt er ergänzend die Daten der ein-armigen Studie SATISFY vor.</p> <p>Aufgrund eines fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind sowohl die placebokontrollierten Studien PERFECT-1 und PERFECT-2 als auch die ein-armige Studie SATISFY nicht geeignet für die Nutzenbewertung.</p> <p>In der Gesamtschau wird festgestellt, dass für Trifaroten bei Patienten ab zwölf Jahren mit Acne vulgaris im Gesicht und / oder am Rumpf, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind, der Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapie stellt per se einen Zusatznutzen dar. Der Einsatz von topischen Antibiotika wie Clindamycin ist mit dem Risiko einer bakteriellen Resistenzentwicklung verbunden; dies belegen Studiendaten zur Anwendung von Clindamycin in Kombination mit Benzoylperoxid sowie Clindamycin als Monotherapie [5]. Auch die Fachinformationen der beiden Kombinationen von Clindamycin mit Benzoylperoxid weisen explizit darauf hin, dass eine Vorbehandlung mit Clindamycin oder Erythromycin die Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein von antimikrobiellen Resistenzen erhöht [6, 7]. Das Risiko für die Resistenzentstehung korreliert mit der Dauer der Anwendung sowie der Größe der behandelten Hautoberfläche. Aus diesem Grund ist die Anwendung von Clindamycin und Benzoylperoxid laut Fachinformationen auf Therapiezyklen von maximal zwölf Wochen ohne Unterbrechung zu beschränken und die Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung antimikrobieller Arzneimittel sowie verfügbare lokale Informationen zur Prävalenz von bakteriellen Resistenzen müssen beachtet werden [6, 7]. Auch die europäische S3-Leitlinie zur Behandlung der Akne weist explizit auf das Risiko von Antibiotika-Resistenzen hin [4].</p> <p>4. Durch die Verfügbarkeit eines neuen topischen Arzneimittels zur Behandlung der mittelschweren Akne kann insbesondere bei der großflächigen Behandlung der Akne am Rumpf der systemische Einsatz von Isotretinoin und Antibiotika reduziert werden. Die Behandlung der Akne am Rumpf erfolgt bislang häufig mittels</p>	

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer systemischen anstelle einer topischen Therapie, obwohl dies bei Vorliegen einer mittelschweren Akne als Übertherapie anzusehen ist. Diese stellt im Falle des systemischen Einsatzes von Isotretinoin und der meisten systemischen Antibiotika keine zulassungskonforme Anwendung dar und ist mit dem Risiko schwerwiegender therapiebedingter Nebenwirkungen bzw. der Entwicklung bakterieller Resistenzen verbunden.</p> <p>Zusammenfassend besteht für Trifaroten ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen im Sinne eines therapeutischen Mehrwerts. Dieser basiert zum einen auf dem patientenrelevanten klinischen Nutzen bei Patienten mit mittelschwerer <i>Acne vulgaris</i> im Gesicht und/oder am Rumpf, welcher für die Anwendung am Rumpf erstmalig für ein Retinoid im Rahmen von RCT belegt wurde. Zum anderen ermöglicht Trifaroten als wirksame und gut verträgliche antibiotikafreie, topische Therapiealternative die Vermeidung einer topischen oder systemischen Antibiotika-Therapie sowie die Vermeidung der systemischen Anwendung von Isotretinoin.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Galderma nimmt zu folgenden spezifischen Aspekten Stellung: <ul style="list-style-type: none">• Darstellung der Kosten für die GKV• Durchführung indirekter Vergleiche• Bestimmung der Größe der Zielpopulation	

S.
13 – 15

Darstellung der Kosten für die GKV

Anmerkung:

Das IQWiG kommentiert die Darstellung der Kosten der Therapie in Modul 3A wie folgt:

„Der pU macht Angaben zu Trifaroten sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für eine Behandlungsdauer von sowohl 1 Jahr als auch 12 Wochen. Im Folgenden werden ausschließlich die Angaben des pU der 1-Jahres-Betrachtung dargestellt und kommentiert.“

Dazu ist anzumerken, dass die alleinige Betrachtung der Jahrestherapiekosten zu einer Verzerrung zu Ungunsten des zu bewertenden Arzneimittels führt.

Die Behandlungssituationen des zu bewertenden Arzneimittels sowie der Fixkombinationstherapien Adapalen und Benzoylperoxid sind im Behandlungsmodus vergleichbar. Die Fachinformationen geben keine maximale Behandlungsdauer vor, so dass bei Berechnung der Jahrestherapiekosten von einer kontinuierlichen Dauertherapie ausgegangen werden kann [1, 8, 9].

Die Fixkombinationstherapien mit Clindamycin und Benzoylperoxid sind hingegen in ihrer Anwendungsdauer aufgrund des enthaltenen Antibiotikums und des damit verbundenen Risikos der Entstehung von bakteriellen Resistenzen zeitlich begrenzt; die Behandlung sollte eine Dauer von zwölf Wochen ohne Unterbrechung nicht überschreiten [6, 7]. Nach diesem Zeitraum ist eine Beurteilung der Wirksamkeit und des Therapieerfolgs möglich; aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung ist jedoch nicht von einer dauerhaften Abheilung und Freiheit von Symptomen auszugehen, so dass die Patienten in der Regel eine weitere intermittierende

Folgende Jahrestherapiekosten wurden ermittelt:

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Trifaroten	1 x täglich	patientenindividuell unterschiedlich		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Topische Kombinationstherapie aus Adapalen + Benzoylperoxid	1 x täglich	patientenindividuell unterschiedlich		
Topische Kombinationstherapie aus Clindamycin + Benzoylperoxid	1 x täglich für max. 12 Wochen	patientenindividuell unterschiedlich		

Behandlung oder eine Erhaltungstherapie mit topischen Aknetherapien benötigen [4].

Eine erneute Behandlung mit Clindamycin und Benzoylperoxid über zwölf Wochen innerhalb des gleichen Jahres ist durch die Fachinformationen nicht explizit ausgeschlossen. Allerdings geben die Fachinformationen keinen Hinweis auf die notwendige Dauer einer Therapiepause oder die maximal mögliche kumulative Behandlungsdauer. Rein rechnerisch ergibt sich eine maximale Anwendungsdauer von vier 12-wöchigen Behandlungszyklen pro Jahr mit einer Behandlungspause von je einer Woche. Dies stellt jedoch eine artifizielle Betrachtung der Therapiesituation dar, die nicht zwingend die Behandlungsrealität und somit auch nicht die tatsächlich entstehenden Kosten für die GKV abbildet.

Auch das IQWiG kommt zu dem Schluss, dass die Obergrenze des Verbrauchs bei Clindamycin und Benzoylperoxid in Abhängigkeit von der Dauer einer möglichen Unterbrechung der Kombinationstherapie zwischen den einzelnen Zyklen abweichen kann.

Für den Vergleich der Therapiekosten stellt somit die Betrachtung eines 12-wöchigen Behandlungszyklus ein adäquates Vorgehen dar, um einen therapeutisch sinnvollen Vergleich der Therapiekosten zwischen Trifaroten und den zweckmäßigen Vergleichstherapien zu ermöglichen.

Des Weiteren berücksichtigt das IQWiG in seiner Bewertung nicht die differenzierte Kostendarstellung nach Körperregion, sondern stellt lediglich die maximale Spanne der Therapiekosten dar:

„Der pU weist die Angaben differenziert nach Körperregion (Gesicht bzw. Gesicht und Rumpf) sowie für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand von jeweils 2 Wirkstärken aus. Die in der Bewertung ausgewiesenen

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Trifaroten	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Topische Kombinationstherapie aus Adapalen + Benzoylperoxid	patientenindividuell unterschiedlich				
Topische Kombinationstherapie aus Clindamycin + Benzoylperoxid	patientenindividuell unterschiedlich				

Jahrestherapiekosten entsprechen der größtmöglichen Spanne je Therapie, gebildet aus den Angaben des pU nach Körperregion und Wirkstärke.“

Dadurch ergibt sich bei Betrachtung der Jahrestherapiekosten ein unvollständiges Bild, da sich für Clindamycin in Kombination mit Benzoylperoxid in Abhängigkeit von der behandelten Fläche und der Behandlungsdauer Unterschiede im Hinblick auf die wirtschaftlichsten Packungsgrößen für die Behandlung des Gesichts bzw. des Gesichts und des Rumpfes ergeben.

Vorgeschlagene Änderung:

Bei der Betrachtung der Kosten für die GKV sollte im Sinne eines therapeutisch sinnvollen Vergleichs der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien ein 12-wöchiger Behandlungszyklus zugrunde gelegt werden.

Die Behandlungskosten sollten zudem differenziert für die alleinige Behandlung des Gesichts sowie die gleichzeitige Behandlung von Gesicht und Rumpf betrachtet werden.

Kosten:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabat t § 130 SGB V	Rabat t § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Trifaroten 0,05 mg	75 g CRE	71,73 €	1,77 €	3,36 €	66,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adapalen 1 mg + Benzoylperoxid 25 mg	60 g GEL	51,06 €	1,77 €	5,37 €	43,92 €
Adapalen 3 mg + Benzoylperoxid 25 mg	45 g GEL	49,84 €	1,77 €	2,15 €	45,92 €
Clindamycin 10 mg + Benzoylperoxid 30 mg	60 g GEL	51,05 €	1,77 €	2,21 €	47,07 €
Clindamycin 10 mg + Benzoylperoxid 50 mg	60 g GEL	49,75 €	1,77 €	3,67 €	44,31 €
Abkürzungen: CRE = Creme, GEL = Gel					

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2021

		<p>Jahrestherapiekosten: <u>Patienten ab zwölf Jahren mit Acne vulgaris im Gesicht und / oder am Rumpf, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind:</u></p> <table border="1" data-bbox="1198 379 2065 786"> <thead> <tr> <th data-bbox="1198 379 1646 427">Bezeichnung der Therapie</th> <th data-bbox="1646 379 2065 427">Jahrestherapiekosten/Patient</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1198 427 2065 475">Zu bewertendes Arzneimittel:</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1198 475 1646 555">Trifaroten</td> <td data-bbox="1646 475 2065 555">patientenindividuell unterschiedlich</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1198 555 2065 603">Zweckmäßige Vergleichstherapie:</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1198 603 1646 707">Topische Kombinationstherapie aus Adapalen + Benzoylperoxid</td> <td data-bbox="1646 603 2065 707">patientenindividuell unterschiedlich</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1198 707 1646 786">Topische Kombinationstherapie aus Clindamycin + Benzoylperoxid</td> <td data-bbox="1646 707 2065 786">patientenindividuell unterschiedlich</td> </tr> </tbody> </table> <p>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2021)</p>	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient	Zu bewertendes Arzneimittel:		Trifaroten	patientenindividuell unterschiedlich	Zweckmäßige Vergleichstherapie:		Topische Kombinationstherapie aus Adapalen + Benzoylperoxid	patientenindividuell unterschiedlich	Topische Kombinationstherapie aus Clindamycin + Benzoylperoxid	patientenindividuell unterschiedlich
Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient													
Zu bewertendes Arzneimittel:														
Trifaroten	patientenindividuell unterschiedlich													
Zweckmäßige Vergleichstherapie:														
Topische Kombinationstherapie aus Adapalen + Benzoylperoxid	patientenindividuell unterschiedlich													
Topische Kombinationstherapie aus Clindamycin + Benzoylperoxid	patientenindividuell unterschiedlich													
S. 6	<p>Durchführung indirekter Vergleiche</p> <p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG führt im Hinblick auf die Informationsbeschaffung aus:</p> <p><i>„Der pU beschreibt, dass er keinen indirekten Vergleich durchführt und begründet dies mit unterschiedlichen kosmetischen und pharmakologischen Eigenschaften von topischen Vehikel in Vergleichsarmen und mit einer Vielzahl an verschiedenen Klassifikationssystemen zur Bestimmung der Krankheitsschwere bei Akne. Da der pU hierzu keine</i></p>													

<p><i>Daten vorlegt, wird auf seine Begründung nicht weiter eingegangen.“</i></p> <p>Grundsätzlich ist festzustellen, dass ein indirekter Vergleich von Trifaroten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie lediglich für die Behandlung der Akne im Gesicht potentiell durchgeführt werden könnte. Für die Behandlung der Akne am Rumpf liegen weder für Adapalen in Kombination mit Benzoylperoxid noch für Clindamycin in Kombination mit Benzoylperoxid klinische Daten aus RCT vor, so dass ein indirekter Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit bei der Behandlung am Rumpf oder simultanen Behandlung im Gesicht und am Rumpf nicht möglich ist.</p> <p>In Modul 4A hat Galderma dargelegt, welche Parameter die Aussagekraft von indirekten Vergleichen topischer Aknetherapien limitieren. Ein wesentlicher Aspekt ist der unklare Einfluss des Brückenkomparators Vehikel, welcher eine mögliche intrinsische Wirkung auf die Akne und somit potentiell einen Einfluss auf den Behandlungserfolg hat [10, 11]. Dies wird als einer der Gründe für die große Variabilität des Placeboeffekts in klinischen Studien zur Behandlung der Akne angesehen [12].</p> <p>Dazu merkt Galderma in Ergänzung zu den Erläuterungen im Dossier an, dass für das Vehikel der zugelassenen Formulierung von Trifaroten Galderma keine vergleichenden Daten mit anderen Vehikeln vorliegen; somit lässt sich der intrinsische Effekt des Vehikels auf die Akne nicht abschätzen. Es ist somit unklar, inwieweit Studien mit Trifaroten und Studien mit einer der zweckmäßigen Vergleichstherapien (in jeweils anderen galenischen Vehikeln) in einem indirekten Vergleich zu verzerrten Ergebnissen führen.</p> <p>Des Weiteren wird die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen bei Akne-Patienten dadurch erschwert, dass es keine allgemein</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die pivotalen Studien PERFECT-1 und PERFECT-2 und ergänzend die Daten der ein-armigen Studie SATISFY vor. Jedoch sind sowohl die placebokontrollierten Studien PERFECT-1 und PERFECT-2 als auch die ein-armige Studie SATISFY aufgrund eines fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Ein Zusatznutzen von Trifaroten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.</p>
--	---

	<p>gültigen Kriterien für die Bestimmung der Krankheitsschwere gibt, was sich auch in der Operationalisierung der Endpunkte widerspiegelt, da für die Erhebung der Wirksamkeit einer Aknetherapie im Rahmen klinischer Studien in der Regel die gleiche Skala wie für den Einschluss der Patienten genutzt wird. Somit sind die auch Ergebnisse zur Verringerung der Krankheitsschwere häufig nicht vergleichbar.</p> <p>Die beschriebenen Limitationen schließen die Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht grundsätzlich aus. Da jedoch die Unsicherheiten nicht ausgeräumt werden können und somit die Validität der Ergebnisse eines indirekten Vergleichs nicht abschließend beurteilt werden könnte, wurde im Dossier auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs verzichtet.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine Änderung</p>	
S. 11	<p>Bestimmung der Größe der Zielpopulation</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation hat Galderma eine umfassende Recherche nach geeigneten epidemiologischen Quellen durchgeführt. Die ermittelte Größe der Zielpopulation ist aufgrund der methodischen und sonstigen Limitationen der herangezogenen Quellen mit Unsicherheiten behaftet. Diese Limitationen sind ausführlich in Modul 3A beschrieben. Obwohl die Indikation Akne lange bekannt und sehr verbreitet ist, konnten keine geeigneteren Quellen identifiziert werden. Somit erachtet Galderma die ermittelte Spanne der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation als nach aktuellem Stand bestmögliche Schätzung.</p>	<p>Die Herleitung der Patientenzahlen im Dossier erscheint insgesamt plausibel, ist jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Die Untergrenze der Prävalenz für die Indikation Acne vulgaris wird anhand einer Publikation ermittelt, die auf einer freiwilligen Hautkrebs-Studie von 16- bis 70-jährigen Arbeitnehmern in Deutschland beruht; dabei überträgt der pharmazeutische Unternehmer für die nicht berücksichtigte Altersspanne 12 bis 15 Jahre die Prävalenz der 16- bis 20-jährigen Personen. Das Vorgehen ist nachvollziehbar, aber inwieweit die Prävalenz der Altersgruppen vergleichbar bzw. übertragbar ist, ist unklar. Da in der vorliegenden Studie auch nur erwerbstätige Personen inkludiert waren, ist darüber hinaus die</p>

<p>Die im Dossier angegebene Größe der Zielpopulation ist aus Sicht von Galderma plausibel.</p> <p>Die Bestimmung der Größe der Zielpopulation für Trifaroten in Modul 3A basiert auf den verfügbaren Angaben zur Prävalenz der <i>Acne vulgaris</i>. Dabei wurde als Untergrenze eine Studie von Augustin et al. herangezogen [13]. Das IQWiG merkt zu dieser Studie an:</p> <p><i>„[...] wobei die Ergebnisse der Studie nahelegen, dass nur Fälle von entzündlicher Akne erfasst wurden. Es ist daher möglich, dass Patientinnen und Patienten, die eine Acne vulgaris mit klinisch nicht entzündlichen Läsionen (Acne comedonica) gemäß der Definition der europäischen S3-Leitlinie aus dem Jahr 2016 aufweisen, in der Auswertung unberücksichtigt sind.“</i></p> <p>Galderma möchte an dieser Stelle klarstellen, dass das Anwendungsgebiet von Trifaroten ausdrücklich eine entzündliche, mittelschwere <i>Acne vulgaris</i> beschreibt [1]. Die Formulierung des Anwendungsgebietes <i>„[...] wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind“</i> bezieht sich direkt auf die Stufe 3 des IGA bzw. PGA (<i>Investigator's bzw. Physician's Global Assessment</i>) und damit auf eine mittelschwere Akne. In den zulassungsbegründenden Studien PERFECT-1 und -2 sowie SATISFY war das Vorliegen einer mittelschweren Akne im Gesicht und am Rumpf, operationalisiert als IGA 3 bzw. PGA 3, Einschlusskriterium [2, 3]. Die Patienten mussten zudem jeweils mindestens 20 entzündliche Läsionen (d. h. Papeln oder Pusteln) im Gesicht und am Rumpf aufweisen [2, 3]. Aus der untersuchten Studienpopulation ergibt sich somit die Zulassung von Trifaroten zur Behandlung der mittelschweren, entzündlichen <i>Acne vulgaris</i> im Gesicht und am Rumpf. Somit sind Patienten mit einer nicht-</p>	<p>Verteilung der Altersgruppen in der Studie nicht repräsentativ für die Gesamtbevölkerung. Bei der Obergrenze wird für die Herleitung der Prävalenz eine chinesische Querschnittsstudie von 1- bis 99-jährigen Personen herangezogen. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Deutschland ist unklar. Darüber hinaus ist insgesamt die Herleitung des Anteils an Personen mit einer mittelschweren <i>Acne vulgaris</i> mit Unsicherheiten behaftet bzw. liegen den zugrundeliegenden Quellen zum Teil auch keine Definitionen der Akne vor.</p> <p>Insgesamt ist die angegebene Spanne der Patientenzahlen von ca. 887.500 bis 1.950.700 Patienten mit Unsicherheiten behaftet.</p>
---	---

	<p>entzündlichen <i>Acne comedonica</i> nicht Teil des zugelassenen Anwendungsgebietes und somit auch nicht relevant für die Zielpopulation.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Keine Änderung</p>	
--	---	--

Literaturverzeichnis

1. Galderma Laboratorium GmbH (2020): Selgamis 50 Mikrogramm/g Creme; Fachinformation. Stand: April 2020 [Zugriff: 13.08.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Tan J, Thiboutot D, Popp G, Gooderham M, Lynde C, Del Rosso J, et al. (2019): Randomized phase 3 evaluation of trifarotene 50 mug/g cream treatment of moderate facial and truncal acne. *J Am Acad Dermatol*; 80(6):1691-9.
3. Blume-Peytavi U, Fowler J, Kemeny L, Draelos Z, Cook-Bolden F, Dirschka T, et al. (2019): Long-term safety and efficacy of trifarotene 50 mug/g cream, a first-in-class RAR-gamma selective topical retinoid, in patients with moderate facial and truncal acne. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*; 34(1):166-73.
4. Nast A, Dreno B, Bettoli V, Bukvic Mokos Z, Degitz K, Dressler C, et al. (2016): European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne - update 2016 - long version. [Zugriff: 20.02.2020]. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1111%2Fidv.13776&file=idv13776-sup-0004-DocumentS1.pdf>.
5. GlaxoSmithKline (GSK) (2012): Study STF115287, a Clinical Confirmation Study of GSK2585823 in the Treatment of Acne Vulgaris in Japanese Subjects. Scientific Result Summary. [Zugriff: 26.11.2020]. URL: <https://www.gsk-studyregister.com/en/trial-details/?id=115287&searchLat=35.8506694&searchLong=139.4084837&searchRadius=100&baseLat=36.204824&baseLong=138.252924#documents-section>.
6. Stiefel GmbH & Co. KG (2004): DUAC Akne Gel 10 mg/g/50 mg/g; Fachinformation. Stand: August 2019 [Zugriff: 29.06.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Stiefel GmbH & Co. KG (2013): Duac® 10 mg/g + 30 mg/g Gel; Fachinformation. Stand: Oktober 2014 [Zugriff: 29.06.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Galderma Laboratorium GmbH (2008): Epiduo 0,1% / 2,5% Gel; Fachinformation. Stand: Juni 2019 [Zugriff: 29.06.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Galderma Laboratorium GmbH (2016): Epiduo Forte; Fachinformation. Stand: August 2020 [Zugriff: 24.11.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Hoffman LK, Bhatia N, Zeichner J, Kircik LH (2018): Topical Vehicle Formulations in the Treatment of Acne. *Journal of drugs in dermatology : JDD*; 17(6):s6-s10.
11. Kircik LH (2011): Importance of vehicles in acne therapy. *Journal of drugs in dermatology : JDD*; 10(6):s17-23.
12. Chiou WL (2012): Low intrinsic drug activity and dominant vehicle (placebo) effect in the topical treatment of acne vulgaris. *Int J Clin Pharmacol Ther*; 50(6):434-7.
13. Augustin M, Herberger K, Hintzen S, Heigel H, Franzke N, Schafer I (2011): Prevalence of skin lesions and need for treatment in a cohort of 90 880 workers. *The British journal of dermatology*; 165(4):865-73.

5.2 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	07.12.2020
Stellungnahme zu	Trifaroten (Selgamis®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16. Dezember 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Trifaroten (Selgamis®) von Galderma Laboratorium GmbH veröffentlicht.</p> <p>Trifaroten ist zugelassen zur lokalen Therapie der Acne vulgaris im Gesicht und/oder am Rumpf bei Patienten ab 12 Jahren, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine topische Kombinationstherapie aus Adapalen + Benzoylperoxid oder aus Clindamycin + Benzoylperoxid fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine direkt vergleichenden Studien zur Vergleichstherapie vorgelegt wurden. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen auch unter Verweis auf zwei Placebo-kontrollierte Zulassungsstudien.</p>	
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ mit dem Stand vom Juni 2019 zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs.3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Patienten ab zwölf Jahren mit Acne vulgaris im Gesicht und / oder am Rumpf, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind:</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine topische Kombinationstherapie aus Adapalen + Benzoylperoxid

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine topische Kombinationstherapie aus Clindamycin + Benzoylperoxid <p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung der Acne vulgaris sind folgende Wirkstoffe im Rahmen einer topischen Therapie zugelassen: Tretinoin, Adapalen, Azelainsäure, Erythromycin, Clindamycin und Nadifloxacin. Die ebenfalls im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe Benzoylperoxid und Natriumbituminosulfonat sind apothekenpflichtige Arzneimittel, die nicht erstattungsfähig sind, sofern der Patient älter als zwölf Jahre bzw. bei Menschen mit Entwicklungsstörungen älter als 18 Jahre sind (§§ 31 Absatz 1 Satz 1 SGB V i.V.m. 34 Absatz 1 Satz 5 Nr. 1 und 2 SGB V). In der Fixkombination mit Adapalen ist Benzoylperoxid hingegen erstattungsfähig (z. B. Fertigarzneimittel Epiduo®). Zur Behandlung der Acne vulgaris im Rahmen einer systemischen Therapie sind das Retinoid Isotretinoin sowie die Antibiotika Doxycyclin und Minocyclin zugelassen.</p> <p>zu 2. Nicht-medikamentöse Maßnahmen zur Behandlung Acne vulgaris sind als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht angezeigt.</p> <p>zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p> <p>Es wird davon ausgegangen, dass die vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten eine mittelschwere Form der Acne vulgaris aufweisen. Gemäß Leitlinien wird für Patienten mit moderater bzw. mittelschwerer Acne vulgaris eine topische Kombinationstherapie aus dem Retinoid Adapalen und Benzoylperoxid oder eine topische Kombinationstherapie aus dem Antibiotikum Clindamycin und Benzoylperoxid empfohlen. Beide Kombinationstherapien werden mit dem gleichen Empfehlungsgrad genannt, sodass beide Kombinationstherapien als gleichermaßen zweckmäßige Optionen zur Behandlung der mittelschweren Acne vulgaris angesehen werden. Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist dabei zu berücksichtigen.</p> <p>Es wird vorausgesetzt, dass eine adäquate Reinigung und Pflege der Haut in beiden Armen der Studie gleichermaßen durchgeführt wird und keine komedogenen Präparate verwendet werden.</p> <p>Ferner wird davon ausgegangen, dass die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet noch nicht für eine systemische Therapie infrage kommen. Aus diesem Grund umfasst die zweckmäßige Vergleichstherapie ausschließlich topische Therapien.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.3 Stellungnahme der Almirall Hermal GmbH

Datum	07.12.2020
Stellungnahme zu	Trifaroten / Selgamis®
Stellungnahme von	Almirall Hermal GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Almirall Hermal GmbH entwickelt und vertreibt Produkte in der Indikation Acne vulgaris und nimmt daher zur Frühen Nutzenbewertung von Trifaroten Stellung:</p> <p>Das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen Galderma Laboratorium GmbH führt in Modul 4 Seite 24 ff. aus [1], warum eine Studiendauer von 12 Wochen sachgerecht und angemessen in der Indikation Acne vulgaris ist.</p> <p>Auf eine Wiederholung der Argumente wird an dieser Stelle verzichtet.</p> <p>Das IQWiG kommentiert [2] diese Argumente jedoch nicht, sondern setzt eine 24-Wochen-Studie voraus. Somit ist nicht nachvollziehbar, wie die Argumente des pharmazeutischen Unternehmens bewertet werden, die eine Studiendauer von mindestens 12 Wochen als sachgerecht und plausibel erscheinen lassen.</p> <p>Die Betrachtung in Behandlungszyklen bzw. Induktionsphasen ist bei Erkrankungen insbesondere dann relevant, wenn im klinischen Alltag ein Wechsel der Therapien im Falle guten Ansprechens der Induktionstherapie zur Weiterbehandlung und Deeskalation vorgesehen ist, oder im Fall von Rezidiven oder nicht vollständigen Ansprechen eine Therapieeskalation empfohlen wird. Dieser Wechsel ist in der Indikation Acne vulgaris durch Limitierung der zugelassenen Anwendungsdauer von Wirkstoffen in der Induktionsphase sowie aufgrund der Empfehlungen der europäischen Behandlungsleitlinien [3] gegeben.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die pivotalen Studien PERFECT-1 und PERFECT-2 und ergänzend die Daten der ein-armigen Studie SATISFY vor.</p> <p>Die doppelblinden, placebokontrollierten Studien PERFECT-1 und PERFECT-2 untersuchen die Wirksamkeit und Sicherheit von Trifaroten bei Patientinnen und Patienten ab 9 Jahren mit Acne vulgaris im Vergleich zu Placebo über 12 Wochen. Eingeschlossen wurden ca. 1.200 Patientinnen und Patienten ab 9 Jahren mit mittelschwerer Akne im Gesicht und am Rumpf. Patientinnen und Patienten mit schweren Akneformen (z. B. Acne conglobata, Acne fulminans) oder sekundären Akneformen (z. B. Chlorakne oder medikamenteninduzierte Akne) waren von den Studien ausgeschlossen. Während der 12-wöchigen Behandlungsphase wurde Trifaroten bzw. die wirkstofffreie Vehikelcreme</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diese Therapiewechsel gelten somit für das zu prüfende als auch für die Vergleichsprodukte. Eine Studiendauer von 12 Wochen ist daher als für die Frühe Nutzenbewertung relevant anzusehen.</p>	<p>einmal täglich von den Patientinnen und Patienten auf die betroffenen Hautpartien im Gesicht und am Rumpf aufgetragen.</p> <p>Die ein-armige Studie SATISFY untersucht die Behandlung von Trifaroten im vorliegenden Anwendungsgebiet über 52 Wochen.</p> <p>Aufgrund eines fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind sowohl die placebokontrollierten Studien PERFECT-1 und PERFECT-2 als auch die ein-armige Studie SATISFY nicht geeignet für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Ein Zusatznutzen von Trifaroten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-	Anmerkung: - Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Galderma Laboratorium GmbH (2020). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Trifaroten (Selgamis®). Modul 4 A: Patienten ab zwölf Jahren mit mittelschwerer Acne vulgaris im Gesicht und/oder am Rumpf. [Zugriff: 07.12.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3898/2020-08-13_Modul4A_Trifaroten.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020). IQWiG-Berichte – Nr. 995. Trifaroten (Acne vulgaris) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand 12.11.2020. [Zugriff: 07.12.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3901/2020-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Trifaroten_D-572.pdf.
3. Nast A., Dreno B., Bettoli V., et al. (2016). European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne - update 2016 - short version. J Eur Acad Dermatol Venereol;30(8):1261-8.

5.4 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	01.12.2020
Stellungnahme zu	Trifaroten / Selgamis®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 15.08.2020 hat auf Grundlage des von der Galderma Laboratorium GmbH eingereichten Dossiers das Bewertungsverfahren für Trifaroten (Acne vulgaris) nach § 35a SGB V begonnen.

Am 16.11.2020 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 995) zur Dossierbewertung von Trifaroten (Acne vulgaris) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit Produkten in der Entwicklung im entsprechenden Anwendungsgebiet nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß Kap. 5 § 19 VerfO G-BA zu folgenden Punkten der o. g. Nutzenbewertung Stellung:

- **Herleitung der Patientenzahl in der Zielpopulation**
- **Änderungen hinsichtlich Prävalenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre**

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Herleitung der Patientenzahl in der Zielpopulation</p> <p>Zur Herleitung der Patientenzahl in der Zielpopulation verwendet der pU einen Anteilswert von 33 % für Patienten mit mittelschwerer Acne vulgaris bezogen auf alle Aknepatienten. Dieser Wert wurde einer Übersichtsarbeit von Tan und Bhate (1) entnommen.</p> <p>Das IQWiG schreibt bereits, dass viele der in der Übersichtsarbeit von Tan und Bhate (1) zitierten Arbeiten (2-6) limitierte Populationen umfassen. Insbesondere die Population von Patienten im Alter von 13 bis 28 Jahren ist diesbezüglich problematisch, da hier ein höherer Anteil mit mittelschwerer Acne vulgaris zu vermuten ist. Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH ist der Anteil der Patienten mit mittelschwerer Acne vulgaris vermutlich überschätzt.</p> <p>Des Weiteren wird nur ein Anteilswert für die Berechnung des Anteils an Patienten mit mittelschwerer Acne vulgaris herangezogen. Um der Unsicherheit der Schätzung gerecht zu werden, sollte aus Sicht der Novartis Pharma GmbH eine Spanne auf Basis mehrerer Quellen für den Anteilswert an Patienten mit mittelschwerer Acne vulgaris verwendet werden anstelle eines einzelnen Anteilswertes.</p> <p>Fazit:</p> <p>Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH ist die Patientenzahl für die Zielpopulation vermutlich überschätzt und die Spannen spiegeln die große Unsicherheit der Patientenzahlen nicht wider.</p>	<p>Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</p> <p>Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.</p> <p>Die Herleitung der Patientenzahlen im Dossier erscheint insgesamt plausibel, ist jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Die Untergrenze der Prävalenz für die Indikation Acne vulgaris wird anhand einer Publikation ermittelt, die auf einer freiwilligen Hautkrebs-Studie von 16- bis 70-jährigen Arbeitnehmern in Deutschland beruht; dabei überträgt der pharmazeutische Unternehmer für die nicht berücksichtigte Altersspanne 12 bis 15 Jahre die Prävalenz der 16- bis 20-jährigen Personen. Das Vorgehen ist nachvollziehbar, aber inwieweit die Prävalenz der Altersgruppen vergleichbar bzw. übertragbar ist, ist unklar. Da in der vorliegenden Studie auch nur erwerbstätige Personen inkludiert waren, ist darüber hinaus die Verteilung der Altersgruppen in der Studie nicht repräsentativ für die Gesamtbevölkerung. Bei der Obergrenze wird für die Herleitung der Prävalenz eine chinesische Querschnittsstudie von 1- bis 99-jährigen Personen herangezogen. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Deutschland ist unklar. Darüber hinaus ist insgesamt die Herleitung des Anteils an Personen mit einer mittelschweren Acne vulgaris mit Unsicherheiten behaftet bzw. liegen den zugrundeliegenden Quellen zum Teil auch keine Definitionen der Akne vor.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Insgesamt ist die angegebene Spanne der Patientenzahlen von ca. 887.500 bis 1.950.700 Patienten mit Unsicherheiten behaftet.
<p>Änderungen hinsichtlich Prävalenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre</p> <p>Das IQWiG schreibt, dass der pU keinen Anstieg der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland erwartet. Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH sollte jedoch das allgemeine Bevölkerungswachstum in den nächsten fünf Jahren berücksichtigt werden, welches der koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung entnommen werden kann (7).</p> <p>Fazit:</p> <p>Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH sollte der mit dem Bevölkerungswachstum einhergehende Anstieg der Prävalenz der Erkrankung in den nächsten 5 Jahren in Deutschland berücksichtigt werden.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Tan JK, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol*. 2015;172 Suppl 1:3-12.
2. Aktan S, md, Özmen E, md, S B, cedil, et al. Anxiety, depression, and nature of acne vulgaris in adolescents. *International Journal of Dermatology*. 2000;39(5):354-7.
3. Shahzad N, Nasir J, Ikram U, Asmaa ul H, Qadir A, Sohail M. Frequency and Psychosocial Impact of Acne on University and College Students. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*. 2011;21:442-3.
4. Shen Y, Wang T, Zhou C, Wang X, Ding X, Tian S, et al. Prevalence of Acne Vulgaris in Chinese Adolescents and Adults: A Community-based Study of 17,345 Subjects in Six Cities. *Acta dermato-venereologica*. 2011;92:40-4.
5. Tan HH, Tan AWH, Barkham T, Yan XY, Zhu M. Community-based study of acne vulgaris in adolescents in Singapore. *The British journal of dermatology*. 2007;157:547-51.
6. Uslu G, Sendur N, Uslu M, Savk E, Karaman G, Eskin M. Acne: prevalence, perceptions and effects on psychological health among adolescents in Aydin, Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(4):462-9.
7. Destatis. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung 2020 [zuletzt aktualisiert am 20.11.2020; Zugriff am 20.11.2020]. Abrufbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0001&bypass=true&levelindex=1&levelid=1605884977374#abreadcrumb>.

5.5 Stellungnahme des Dr. med. Thomas Wildfeuer

Datum	04.12.2020
Stellungnahme zu	Trifaroten / Selgamis® Vorgangsnummer 2020-08-15-D-572 IQWiG-Bericht Nr. 995 vom 12.11.2020
Stellungnahme von	Dr. med. Thomas Wildfeuer

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Thomas Wildfeuer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Thomas Wildfeuer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.3; Tabelle 2	<p>Anmerkung:</p> <p>Die IQWiG-Nutzenbewertung gibt für Trifaroten basierend auf einer zu kurzen Studiendauer und auch fehlenden Komparator-Studien einen Zusatznutzen als nicht belegt an.</p> <p>Der pU gibt im eingereichten Dossier zu Nutzenbewertung Argumente für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen an.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Zusatznutzen sollte gewährt werden.</p> <p>Ich teile die Einschätzung des pU, dass für Trifaroten ein Zusatznutzen besteht, da Trifaroten eine nicht unwichtige Behandlungslücke schließt und das Portfolio topischer Akne-Therapeutika sinnvoll ergänzt.</p> <p>Aus meiner persönlichen Erfahrung eines Behandlers kann ich sagen, dass die in der Regel jugendlichen AknepatientInnen die Mitbeteiligung des Stamms oftmals nicht von sich aus in der Sprechstunde ansprechen. In der Regel muss ich bei AknepatientInnen die Stammbeteiligung der Akne aktiv erfragen. Der Stammbefall mag die eine oder andere PatientIn nicht stören, da Kleidung diese leicht überdecken kann, andere genießen sich aber beträchtlich. Die Behandlung der Rumpfakne ist immer sinnvoll und sollte unbedingt erfolgen, da</p>	

die Akne vulgaris psychosoziale Folgen haben kann (1), welche den jüngeren Patienten oftmals noch nicht gewahr sind. Dies gilt insbesondere für Spätfolgen, wie sekundäre Narben, welche aus jeder entzündlichen Läsion hervorgehen können und den Patienten zeitlebens begleiten. Die Narben können sich wie die entzündlichen Läsionen negativ auf die Psyche auswirken und zwischenmenschliche Beziehungen hemmen (2). Im Unterschied zu den entzündlichen Läsionen ist die Behandlung von Aknenarben je nach gewählter Therapie (meist physikalisch) kostspielig und bringt nur eingeschränkten Behandlungserfolg mit sich, welcher im besten Fall dazu führt, dass die Narben optisch weniger auffällig sind. Die Aknenarben verschwinden jedoch nie ganz. Die Aknetherapie sollte daher möglichst früh und (narben-) präventiv erfolgen.

Uns Behandlern stehen für die Therapie der Akne eine Vielzahl an innerlich und äußerlich anzuwendenden Arzneimitteln zur Verfügung. In der Regel ist bei den Präparaten die Behandlung der Stammakne gemäß Zulassung nicht explizit ausgeschlossen, jedoch liegen dafür keine dezidierten aus randomisierten klinischen Studien vor.

Die vom GBA vorgeschlagenen, zweckmäßigen Vergleichstherapien stellen den aktuellen topischen Behandlungsstandard dar.

Die Fixkombination aus Clindamycin/Benzoylperoxid kann gemäß Zulassung und Punkt 4.2 der Fachinformation *nur zur Anwendung auf der Haut* eingesetzt werden. Die Stamm-Behandlung ist somit innerhalb der Zulassung, klinische Daten zur Stammakne wurden jedoch lediglich im Zuge einer Pharmakokinetikstudie erhoben und keine Wirksamkeitsparameter erfasst (3). Neben der fehlenden Evidenz aus randomisierten klinischen Studien kann das Arzneimittel, aufgrund des enthaltenen Antibiotikums, lediglich initial und zeitlich begrenzt für maximal 12 Wochen ohne Unterbrechung (ggf. wiederholt, intermittierend im

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Patienten ab zwölf Jahren mit Acne vulgaris im Gesicht und / oder am Rumpf, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- eine topische Kombinationstherapie aus Adapalen + Benzoylperoxid
- oder
- eine topische Kombinationstherapie aus Clindamycin + Benzoylperoxid

<p>Therapieverlauf) angewendet werden. In diesem, für eine vollständige Aknebehandlung zu kurzem, Zeitraum kann abgeschätzt werden, ob der jeweilige Patient/In auf die Therapie anspricht und eine Kontrolle der Symptomatik erreicht werden. Die Behandlung mit der Fixkombination über 12 Wochen hinaus wird von mir als sehr kritisch angesehen, vor allem unter dem Hintergrund der heute allgegenwärtigen Diskussion über Antibiotikaresistenzen und deren Langzeitfolgen für die Behandelten.</p> <p>Auch der zweite Komparator Epiduo hat eine allgemeine Zulassung für die Akne:</p> <p><i>„Epiduo sollte einmal täglich abends auf alle von Akne betroffenen Hautareale aufgetragen werden“ (4)</i></p> <p>Epiduo kann auch für die Behandlung der Stammakne eingesetzt werden, ist jedoch nicht explizit dafür zugelassen. Im klinischen Alltag ist es gerade bei der großflächigen und fast immer langwierigen Anwendung sinnvoll auf ein Arzneimittel zurückgreifen zu können, welches kein Benzoylperoxid enthält. Benzoylperoxid ist in der topischen Akne-Therapie etabliert, es kann jedoch zu stärkeren Hautreizungen und allergischen Reaktionen führen. Nicht selten steht für mich eine anamnestisch oder klinische kontaktallergische Reaktion auf Benzoylperoxid im Raum, welche eine Anwendung von Epiduo verbietet.</p> <p>Für die tägliche und langfristige Nutzung von Benzoylperoxid ist vor allem der bleichende Effekt auf Textilien von großem Nachteil. Eine Therapie muss möglichst einfach sein, um die Adhärenz der, oftmals jugendlichen PatientInnen, möglichst hoch zu halten. Die Einschränkung nur bestimmte (weiße, alte) Kleidung und Bettwäsche verwenden zu können ist nicht trivial und führt sowohl bei den oft jungen PatientInnen als auch den Eltern sehr häufig zu Unmut und Behandlungsabbrüchen.</p>	<p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung der Acne vulgaris sind folgende Wirkstoffe im Rahmen einer topischen</p>
--	--

<p>Die Leitlinien sprechen Behandlungsempfehlungen aufgrund der vorliegenden Evidenz aus. Da diese Daten bislang nicht in Form von großen randomisierten Studien für die Behandlung der Stammakne vorlagen, wurden entsprechend auch keine Empfehlungen ausgesprochen. Die mittlerweile abgelaufene deutsche S2k-Leitlinie spricht sich für den Einsatz von systemischen Therapien aus, wenn größere Flächen oder mehrere Areale von entzündlichen Läsionen befallen sind.</p> <p>Die Wahl von systemischen Therapien ab einer mittelschweren Akne mit Stammbeteiligung kann erwogen werden und wird praktiziert. Durch die innerliche Anwendung wird die Behandlung der Stammakne zunächst praktisch vereinfacht, jedoch muss die Therapie auf den Patienten abgestimmt, die möglichen Nebenwirkungen abgewogen und nicht zuletzt wegen diesen von den Patienten auch angenommen werden. Kurzfristig können orale Antibiotika (z.B. Doxycyclin, Minocyclin) und langfristig orales Isotretinoin zum Einsatz kommen. Erste sind, aus oben genannten Gründen wiederum nur kurzfristig einsetzbar. Der Einsatz von Isotretinoin bei Patientinnen im gebärfähigen Alter, mit einer möglichen Teratogenität, wird uns durch die aktuellen EU-Bestimmungen zur Anwendung von oralen Retinoiden defacto nahezu unmöglich gemacht. Wenn überhaupt erfordert diese Behandlung bei der Patientengruppe einen im Alltag kaum abzuleistenden Einsatz von Behandlern und Behandelten.</p> <p>Daher ist es unbedingt sinnvoll die topischen Therapien erst auszureizen bevor ggf. systemisch eskaliert werden muss.</p> <p>Passend hierzu wird in der Nutzenbewertung die Wahl des Komparators begründet:</p> <p><i>„Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten eine mittelschwere Form der Acne vulgaris aufweisen und noch nicht für eine systemische Therapie infrage kommen.“</i></p>	<p>Therapie zugelassen: Tretinoin, Adapalen, Azelainsäure, Erythromycin, Clindamycin und Nadifloxacin. Die ebenfalls im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe Benzoylperoxid und Natriumbituminosulfonat sind apothekenpflichtige Arzneimittel, die nicht erstattungsfähig sind, sofern der Patient älter als zwölf Jahre bzw. bei Menschen mit Entwicklungsstörungen älter als 18 Jahre sind (§§ 31 Absatz 1 Satz 1 SGB V i.V.m. 34 Absatz 1 Satz 5 Nr. 1 und 2 SGB V). In der Fixkombination mit Adapalen ist Benzoylperoxid hingegen erstattungsfähig (z. B. Fertigarzneimittel Epiduo®).</p> <p>Zur Behandlung der Acne vulgaris im Rahmen einer systemischen Therapie sind das Retinoid Isotretinoin sowie die Antibiotika Doxycyclin und Minocyclin zugelassen.</p> <p>zu 2. Nicht-medikamentöse Maßnahmen zur Behandlung Acne vulgaris sind als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht angezeigt.</p> <p>zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.</p> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p> <p>Es wird davon ausgegangen, dass die vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten eine mittelschwere Form der Acne vulgaris aufweisen. Gemäß Leitlinien wird für Patienten mit moderater bzw. mittelschwerer Acne vulgaris eine topische Kombinationstherapie aus dem Retinoid Adapalen und Benzoylperoxid oder eine topische Kombinationstherapie aus dem Antibiotikum Clindamycin und</p>
--	--

<p>Eine tatsächlich vorliegende Evidenz zur Behandlung der Stammakne untermauert mit Langzeitdaten ist von großer Bedeutung, da die Behandlung der Stammakne sich von der Gesichtsakne in einigen Punkten unterscheidet (1).</p> <p>Die Haut des Rückens ist dicker als im Gesicht, außerdem ist der Besatz mit Talgdrüsen geringer und diese liegen tiefer in der Haut (5). Darüber hinaus unterscheidet sich der pH-Wert zwischen Stamm und Gesichtshaut (6). Die Haut des Stamms ist zudem ständig mechanischen Reizungen durch scheuernde und okkludierend wirkende Textilien ausgesetzt, hierdurch können Läsionen bluten, Infektionen begünstigt und die Akneeffloreszenzen verschlechtert werden. Auch das Ansprechen auf Standardtherapien kann sich unterscheiden. Von der Behandlung schwerer Stammakne ist bekannt, dass diese schlechter auf die systemische Therapie mit Isotretinoin anspricht, als bei einer entsprechenden Gesichtsakne und somit oftmals mehrere Behandlungszyklen benötigt werden (7).</p> <p>Die geringe Abbruchrate bei dem jungen Patientenkollektiv (76% der Patienten haben die Studie nach 52 Wochen abgeschlossen, 63% < 18 Jahre) in der SATISFY-Langzeitstudie mit Trifaroten (8), ist neben der spezifischen Zulassung Trifarotens für die Stammakne, sicherlich für das Patientengespräch und die Therapiebereitschaft der PatientInnen sehr dienlich.</p> <p>Von geringerem Stellenwert, jedoch von praktischer Bedeutung in der Praxis, ist zudem die Packungsgröße von 75g. Diese ist um etwa 15g größer als die größte Packungsgröße der Komparatoren, sodass maximal zwei Verordnungen im Quartal ausreichend sein sollten. Die Galenik der Trifaroten Creme birgt außerdem im Vergleich zu den Komparatoren, welche beide Gele sind, den Vorteil, dass, neben der guten Spreitbarkeit der galenischen Creme-</p>	<p>Benzoylperoxid empfohlen. Beide Kombinationstherapien werden mit dem gleichen Empfehlungsgrad genannt, sodass beide Kombinationstherapien als gleichermaßen zweckmäßige Optionen zur Behandlung der mittelschweren Acne vulgaris angesehen werden. Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist dabei zu berücksichtigen.</p> <p>Es wird vorausgesetzt, dass eine adäquate Reinigung und Pflege der Haut in beiden Armen der Studie gleichermaßen durchgeführt wird und keine komedogenen Präparate verwendet werden.</p> <p>Ferner wird davon ausgegangen, dass die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet noch nicht für eine systemische Therapie infrage kommen. Aus diesem Grund umfasst die zweckmäßige Vergleichstherapie ausschließlich topische Therapien.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die pivotalen Studien PERFECT-1 und PERFECT-2 und ergänzend die Daten der ein-armigen Studie SATISFY vor.</p> <p>Die doppelblinden, placebokontrollierten Studien PERFECT-1 und PERFECT-2 untersuchen die Wirksamkeit und Sicherheit von Trifaroten bei Patientinnen und Patienten ab 9 Jahren mit Acne vulgaris im Vergleich zu Placebo über 12 Wochen. Eingeschlossen wurden ca. 1.200 Patientinnen und Patienten ab 9 Jahren mit mittelschwerer Akne im Gesicht und am Rumpf. Patientinnen und Patienten mit schweren Akneformen (z. B. Acne conglobata, Acne fulminans) oder sekundären Akneformen (z. B. Chlorakne oder medikamenteninduzierte Akne) waren von den Studien ausgeschlossen. Während der 12-wöchigen Behandlungsphase wurde Trifaroten bzw. die wirkstofffreie Vehikelcreme einmal täglich</p>
--	---

	<p>Formulierung, die Haut, durch die etwas reichhaltigere Textur, weniger (zusätzlich) therapiebedingt gereizt wird. Das erleichtert die Behandlung der Akne bei Patienten mit reizbarer Haut, z.B. bei Neurodermitis oder eben im Bereich des Rumpfes (siehe oben). Letztere PatientInnen-Gruppe stellt in der Lokalthherapie der Akne vulgaris für jeden Behandler eine spezielle Herausforderung dar.</p>	<p>von den Patientinnen und Patienten auf die betroffenen Hautpartien im Gesicht und am Rumpf aufgetragen.</p> <p>Die ein-armige Studie SATISFY untersucht die Behandlung von Trifaroten im vorliegenden Anwendungsgebiet über 52 Wochen.</p> <p>Aufgrund eines fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind sowohl die placebokontrollierten Studien PERFECT-1 und PERFECT-2 als auch die ein-armige Studie SATISFY nicht geeignet für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Ein Zusatznutzen von Trifaroten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.</p>
--	--	---

Literaturverzeichnis

- (1) Poli et al. JEADV 2241-2246. <https://doi.org/10.1111/jdv.16634>
- (2) Soliman et al. Cutis. 2018; 102:21-25, 47-48
- (3) Fachinformation Duac®
- (4) Fachinformation Epiduo®
- (5) Kim et al. Dermatology 2015; 231:87–93
- (6) Kim et al. Ann Dermatol Vol. 28, No. 2, 2016
- (7) Del Rosso et al. Ann Dermatol Vol. 28, No. 2, 2016
- (8)** Blume-Peytavi et al. JEADV 2020, 34, 166–173

5.6 Stellungnahme der Prof. Dr. med. Ulrike Blume-Peytavi

Datum	05.12.2020
Stellungnahme zu	Trifaroten / Selgamis® Vorgangsnummer 2020-08-15-D-572 IQWiG-Bericht Nr. 995 vom 12.11.2020
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Ulrike Blume-Peytavi

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Blume-Peytavi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet erstreckt sich auf die Therapie der Akne im Gesicht ebenso wie der Akne am Rumpf mit Trifaroten.</p> <p>Eine nähere Differenzierung zwischen Gesichts- und Rumpfakne wird nicht vorgenommen. Dabei ist die Lokalisation der Akne maßgeblich, indem die Hautbeschaffenheit im Gesicht und am Rumpf unterschiedlich sind z. B. in Hautdicke, Dichte der Haarfollikel und Talgdrüsen, Lipidsynthese sowie auch dem pH-Wert.</p> <p>Dies spiegelt sich auch in der unterschiedlichen Frequenz der kutanen unerwünschten Wirkungen in den klinischen Studien PERFECT-1 und PERFECT-2 wieder (Symptome der lokalen Verträglichkeit überwiegend mild oder moderat, schwere Zeichen und Symptome 2.2% bis 7.1% im Gesicht, 2.5% bis 5.4% am Stamm. Unterschiedliche Dauer der Reizung im Gesicht und am Stamm, die dann aber in beiden Lokalisationen abnahmen (1)).</p> <p>Bisherige Therapien sind entweder für die Behandlung des Gesichts oder grundsätzlich zur Anwendung auf betroffene Areale der Akne zugelassen, jedoch ohne nähere klinische Untersuchungen der Akne am Rumpf im Rahmen von geeigneten Studien. Klinische Studien zu Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung der Rumpfakne lagen bislang nicht vor und wurde systematisch erstmals mit Trifaroten durchgeführt. Insbesondere wurde die großflächige Anwendung, Risiken der Penetration und Resorption erstmalig nach großflächiger Anwendung von Trifaroten untersucht.</p> <p>Die Rumpfakne ist bis heute unterdiagnostiziert und findet selbst in den medizinischen Leitlinien keine gesonderte Beachtung (2). Dabei ist etwa jeder zweite Aknepatient auch von Akne am Rumpf betroffen (3).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Blume-Peytavi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Therapie der Rumpfakne ist bisher unzureichend abgedeckt. Systemische Therapien sind zwar einfach in der Applikation und zeigen Wirksamkeit, jedoch ist Isotretinoin erst bei schweren oder zur Vernarbung neigenden Formen der Akne indiziert, wohingegen systemische Antibiotika bei moderaten bis schweren Akneformen geeignet scheinen (2). Die meisten systemischen Antibiotika (z.B. Doxycyclin, Minocyclin) sind jedoch nur für schwere infizierte Verlaufsformen der Akne zugelassen. Isotretinoin zeigt auch in geringeren Dosierungen erhebliche Nebenwirkungen, dauerhafte bzw. längerfristige Therapien mit systemischen Antibiotika bergen ein erhöhtes bakterielles Resistenzentwicklungsrisiko. Topische Therapien, die Benzoylperoxid enthalten, sind aufgrund ihrer bleichenden Wirkung auf Textilien ungünstig, was die Handhabung und die Adhärenz der häufig jugendlichen Aknepatienten beeinträchtigt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Blume-Peytavi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(z.B.) S. 8 Z.12ff	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG geht in der vorliegenden Bewertung auf Basis von Angaben des G-BA davon aus, dass die vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten eine mittelschwere Form der Acne vulgaris aufweisen und noch nicht für eine systemische Therapie infrage kommen.</p> <p>Neben der grundsätzlichen Frage der Eignung eines Patienten für die Therapie der Akne mit systemischen Arzneimitteln ist der Patientenwunsch und das Alter der Patienten ebenso in die Therapieentscheidung einzubinden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der Zusatz der Eignung der Patienten, die noch nicht für systemische Therapien infrage kommen, kann entfallen, da auch systemische Antibiotika in den Leitlinien zur Akne bei moderater Akne empfohlen werden. Zumindest sollte aber bei der Therapieentscheidung mitberücksichtigt werden bzw. um die Patienten ergänzt werden, die selbst oder deren Sorgeberechtigte zu diesem Zeitpunkt eine systemische Therapie zur Behandlung der mittelschweren Akne ablehnen.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Patienten ab zwölf Jahren mit Acne vulgaris im Gesicht und / oder am Rumpf, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind:</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine topische Kombinationstherapie aus Adapalen + Benzoylperoxid oder - eine topische Kombinationstherapie aus Clindamycin + Benzoylperoxid <p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Blume-Peytavi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Laut der europäischen S3 Leitlinie (2), die zum jetzigen Zeitpunkt die aktuellste Evidenzlage hat, ist zur Behandlung der mittelschweren Akne die systemische Antibiotikatherapie in Kombination mit Adapalen (medium strength of recommendation) eine mögliche Therapieoption. Eine 3-monatige orale Antibiotikatherapie birgt allerdings u.a. das Risiko der Resistenzentwicklung und wird von den Sorgeberechtigten aufgrund der Sorge einer Entwicklung multiresistenter Keime sehr zurückhaltend gesehen.</p> <p>Das Risiko der Entwicklung bakterieller Resistenzen bei der Verordnung systemischer Antibiotika (bspw. Doxycyclin, Minocyclin) ist nicht zu vernachlässigen, insbesondere sind diese Antibiotika meist zur Behandlung weit schwererer infektiöser Erkrankungen (u.a. der bakteriell superinfizierten schweren Akne) zugelassen und indiziert, für deren Fälle eine bakterielle Resistenzbildung durch Behandlung einer mittelschweren Akne problematisch ist und unbedingt verhindert werden sollten (4,5).</p> <p>In den Fällen, bei denen systemische Antibiotika und/oder orales Isotretinoin in der ambulanten Versorgung insbesondere auch bei mittelschwerer Akne am Rumpf eingesetzt werden, basiert die Entscheidung häufig darauf, dass komfortabel anzuwendende und sicherere topische Alternativen fehlen. Dies liegt bisher an der Bleichwirkung von Benzoylperoxid auf Textilien wie Kleidung und Bettwäsche. Die Compliance der Jugendlichen die entsprechende Anwendung unter Vorsichtsmaßnahmen durchzuführen und diese</p>	<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung der Acne vulgaris sind folgende Wirkstoffe im Rahmen einer topischen</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Blume-Peytavi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bleichenden Nebeneffekte zu vermeiden ist niedrig. Dann wird von Seiten der Jugendlichen eher auf die Therapie verzichtet.</p> <p>Systemische Retinoid-Therapien (Isotretinoin) sind grundsätzlich für die schweren Formen und eben nicht für die mittelschwere Akne zugelassen. Sie weisen insbesondere ein unverhältnismäßiges Nebenwirkungsprofil auf, das vor allem Störungen des Blut- und Lymphsystems, Erhöhungen der Kreatinkinasen, Störungen des Nervensystems, respiratorische, thorakale und mediastinale Funktionsstörungen, Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Augenleiden oder psychiatrische Störungen wie Depressionen, Angst, Aggressivität bewirkt (5) und die Lebensqualität der Aknepatienten unverhältnismäßig einschränkt.</p> <p>Bei Einnahme von oralem Isotretinoin geht zudem die Verpflichtung einher, eine geeignete Verhütungsmethode anzuwenden (5), und muss auf das Alter und die Lebenssituation der Patienten abgestimmt sein, was insbesondere bei jugendlichen Patientinnen nicht ohne weiteres anzunehmen ist. Häufig wird von den Sorgeberechtigten der Beginn einer oralen Kontrazeption (Kontrazeption mit niedrigem Pearl Index) bei geplanter systemischer Isotretinoin Therapie abgelehnt. Die Eltern sind besorgt vor zu früher hormoneller Behandlung und wünschen Ersttherapie ohne systemischen Therapieansatz von Antibiotika oder Isotretinoin, auch wenn diese nach Leitlinien indiziert wären. Zudem</p>	<p>Therapie zugelassen: Tretinoin, Adapalen, Azelainsäure, Erythromycin, Clindamycin und Nadifloxacin. Die ebenfalls im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe Benzoylperoxid und Natriumbituminosulfonat sind apothekenpflichtige Arzneimittel, die nicht erstattungsfähig sind, sofern der Patient älter als zwölf Jahre bzw. bei Menschen mit Entwicklungsstörungen älter als 18 Jahre sind (§§ 31 Absatz 1 Satz 1 SGB V i.V.m. 34 Absatz 1 Satz 5 Nr. 1 und 2 SGB V). In der Fixkombination mit Adapalen ist Benzoylperoxid hingegen erstattungsfähig (z. B. Fertigarzneimittel Epiduo®).</p> <p>Zur Behandlung der Acne vulgaris im Rahmen einer systemischen Therapie sind das Retinoid Isotretinoin sowie die Antibiotika Doxycyclin und Minocyclin zugelassen.</p> <p>zu 2. Nicht-medikamentöse Maßnahmen zur Behandlung Acne vulgaris sind als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht angezeigt.</p> <p>zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.</p> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Blume-Peytavi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	greift bei oralem Isotretinoin ein aufwändiger Risk-Managementplan, der eines engmaschigen Monitorings bedarf (5).	<p>sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p> <p>Es wird davon ausgegangen, dass die vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten eine mittelschwere Form der Acne vulgaris aufweisen. Gemäß Leitlinien wird für Patienten mit moderater bzw. mittelschwerer Acne vulgaris eine topische Kombinationstherapie aus dem Retinoid Adapalen und Benzoylperoxid oder eine topische Kombinationstherapie aus dem Antibiotikum Clindamycin und Benzoylperoxid empfohlen. Beide Kombinationstherapien werden mit dem gleichen Empfehlungsgrad genannt, sodass beide Kombinationstherapien als gleichermaßen zweckmäßige Optionen zur Behandlung der mittelschweren Acne vulgaris angesehen werden. Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist dabei zu berücksichtigen.</p> <p>Es wird vorausgesetzt, dass eine adäquate Reinigung und Pflege der Haut in beiden Armen der Studie gleichermaßen durchgeführt wird und keine komedogenen Präparate verwendet werden.</p> <p>Ferner wird davon ausgegangen, dass die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet noch nicht für eine systemische Therapie infrage kommen. Aus diesem Grund umfasst die zweckmäßige Vergleichstherapie ausschließlich topische Therapien.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Blume-Peytavi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.
S. 6, Z. 31ff	<p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG sieht eine Studiendauer von 12 Wochen als zu kurz für eine Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet an. Für chronische Erkrankungen, und somit auch für das vorliegende Anwendungsgebiet, seien für eine Nutzenbewertung in der Regel Studien von mindestens 24 Wochen notwendig.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eine Studiendauer von 12 Wochen entspricht dem klinisch etablierten Standard-3-Monats-Intervall, indem sodann das Ansprechen der eingesetzten Therapie bewertet wird und über die Fortsetzung oder eine Umstellung der Therapie entschieden wird. Die Adhärenz der Patienten, wenn nicht bereits nach einigen Wochen eine deutliche Verbesserung zu erzielen ist, ist erfahrungsgemäß schlecht (6). Abwarten eines Erfolges nach 24 Wochen ist im praktischen Alltag seitens der Betroffenen und Eltern nicht realistisch.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die pivotalen Studien PERFECT-1 und PERFECT-2 und ergänzend die Daten der ein-armigen Studie SATISFY vor.</p> <p>Die doppelblinden, placebokontrollierten Studien PERFECT-1 und PERFECT-2 untersuchen die Wirksamkeit und Sicherheit von Trifaroten bei Patientinnen und Patienten ab 9 Jahren mit Acne vulgaris im Vergleich zu Placebo über 12 Wochen. Eingeschlossen wurden ca. 1.200 Patientinnen und Patienten ab 9 Jahren mit mittelschwerer Akne im Gesicht und am Rumpf. Patientinnen und Patienten mit schweren Akneformen (z. B. Acne conglobata, Acne</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Blume-Peytavi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Trifaroten zeigt ein sehr schnelles Ansprechen. Bereits nach vier bis acht Wochen kann die Beurteilung erfolgen, ob die Therapie mit Trifaroten zu einer deutlichen Verbesserung geführt hat, die Verträglichkeit und Compliance gut war und fortgesetzt werden kann oder eine Therapiealternative Einsatz finden muss.</p> <p>Die Vorgehensweise einer Initialtherapie über 12 Wochen, ggf. gefolgt von einer längerfristigen Erhaltungstherapie entspricht den Empfehlungen der S3-Leitlinie zur Behandlung der Acne vulgaris (2).</p> <p>Eine Therapie über die Dauer von 24 Wochen ohne eine Überprüfung des Therapiebedarfs nach 12 Wochen entspricht nicht der klinisch relevanten Realität und stellt im klinischen Behandlungsalltag in den allermeisten Fällen eine nicht erforderliche Übertherapie dar.</p> <p>Die klinische Wirkung einer Aknetherapie ist unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung nach einer zwölfwöchigen Therapie ausreichend zu beurteilen und ist in Übereinstimmung mit der Standard-Therapiedauer in klinischen Studien zur Therapie dieser Dermatose. Die topische optimale Nutzung von Trifaroten im Rumpfbereich insbesondere unter dem Aspekt der Wirkung, Effektivität und des Nebenwirkungsspektrum ist nach 12 Wochen gut zu beurteilen und stützt bei gutem Erfolg die Adhärenz. Bei unzureichendem Ansprechen einer topischen Therapie nach 12 Wochen sollte erfahrungsgemäß eskaliert werden, um</p>	<p>fulminans) oder sekundären Akneformen (z. B. Chlorakne oder medikamenteninduzierte Akne) waren von den Studien ausgeschlossen. Während der 12-wöchigen Behandlungsphase wurde Trifaroten bzw. die wirkstofffreie Vehikelcreme einmal täglich von den Patientinnen und Patienten auf die betroffenen Hautpartien im Gesicht und am Rumpf aufgetragen.</p> <p>Die ein-armige Studie SATISFY untersucht die Behandlung von Trifaroten im vorliegenden Anwendungsgebiet über 52 Wochen.</p> <p>Aufgrund eines fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind sowohl die placebokontrollierten Studien PERFECT-1 und PERFECT-2 als auch die ein-armige Studie SATISFY nicht geeignet für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Ein Zusatznutzen von Trifaroten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Blume-Peytavi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	postinflammatorische Hyperpigmentierungen, unerwünschte oberflächliche Narbenbildungen und eine nachhaltige Beeinträchtigung der Lebensqualität der jungen Patienten zu vermeiden.	

Literaturverzeichnis

- (1) Blume-Peytavi et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 34(1): 166-173.
- (2) Nast et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne: update 2016; long version [online]. [Zugriff: 20.02.2020].
- (3) Tan et al. *J Drugs Dermatol* 2008 Jun;7(6):551-6
- (4) Fachinformation Minocyclin-ratiopharm® 50 mg
- (5) Fachinformation Aknenormin® Weichkapseln 10 mg
- (6) Tuchayi et al. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:2091-2096. Published 2016 Oct 11. doi:10.2147/PPA.S117437

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Trifaroten (D-572)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 21. Dezember 2020

von 10.00 Uhr bis 10.31 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Galderma Laboratorium GmbH:**

Herr Dr. Brückner
Herr Dr. Jäckel
Frau Löllgen-Waldheim
Frau Dr. Tartz

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Almirall Hermal GmbH:**

Herr Sandner
Frau Dr. Sickold

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Dr. Melzer
Frau Dr. Lefèvre

Angemeldeter Teilnehmer der **Praxis für Ganzheitliche Dermatologie in Berlin:**

Herr Dr. Wildfeuer

Angemeldete Teilnehmerin der **Charité Berlin:**

Frau Prof. Dr. Blume-Peytavi

Angemeldeter Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA in dieser Weihnachtswoche; aber wir haben ja wegen des Lockdowns ohnehin nichts Besseres zu tun. Deshalb können wir uns heute im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens mit verschiedenen Anhörungen beschäftigen. Als Erstes haben wir auf der Tagesordnung eine Anhörung zu Trifaroten zur Behandlung der Acne vulgaris bei Patienten älter oder gleich zwölf Jahre. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. November dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen Galderma GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, Herr Dr. Wildfeuer als Einzelsachverständiger, Ärztehaus Rudolf Virchow, Frau Professorin Dr. Ulrike Blume-Peytavi als stellvertretende Klinikdirektorin der Klinik für Dermatologie hier an der Charité sowie weitere Stellungnehmer Novartis Pharma, Almirall Hermal und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen. Die Anhörung wird aufgezeichnet, und ich bitte Sie, wenn Sie nachher das Wort ergreifen, jeweils Ihren Namen zu nennen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Galderma müssten da sein Herr Dr. Brückner, Herr Dr. Jäckel, Frau Löllgen-Waldheim und Frau Dr. Tartz, dann müsste zugeschaltet sein Herr Dr. Wildfeuer, Frau Prof. Dr. Blume-Peytavi, für den vfa Herr Dr. Rasch, für Almirall Herr Sandner und Frau Dr. Sickold, für Novartis Herr Dr. Melzer und Frau Dr. Lefèvre. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung des IQWiG und zum Wirkstoff zu adressieren, und dann würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für Galderma?

Frau Löllgen-Waldheim (Galderma): Das würde ich machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Löllgen-Waldheim (Galderma): Vielen Dank, Herr Professor Hecken, für das Wort. – Zunächst stelle ich Ihnen noch schnell die Kollegen vor, die heute mit mir zu Trifaroten Stellung nehmen. Das ist, wie Sie schon festgestellt haben, Herr Dr. Jäckel, selbst Dermatologe und Leiter der Medizin bei Galderma. Herr Dr. Brückner ist ebenfalls aus der Medizin hier in Düsseldorf anwesend, Frau Dr. Tartz ist aus Hamburg zu uns geschaltet; sie ist insbesondere zuständig für die methodischen Fragen. Mein Name ist Noemi Löllgen-Waldheim; ich verantworte den Bereich Market Access.

Mit Trifaroten findet erstmalig eine Nutzenbewertung in der Acne vulgaris statt. Die Akne ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Talgdrüsen in der Haut und tritt insbesondere hormonell bedingt bei den Jugendlichen auf und zeigt sich insbesondere durch ihre Läsionen, das heißt, Pickel, vor allem im Gesicht, aber auch am Rücken und auf der Brust. Das Erscheinungsbild der Akne selbst beeinträchtigt die Patienten wesentlich. Das heißt, die Läsionen im Gesicht sieht man natürlich sofort und auch die bekannten Aknenarben. An Brust und Rücken kann man die Akne im Winter oder durch Kleidung sehr gut verstecken, aber im Sommer bei leichter Bekleidung oder auch im privaten Lebensbereich tritt sie dann doch zutage. Laienhaft wird die Akne schnell als unreine Haut angesehen, das heißt aufgrund von

schlechter Ernährung oder mangelnder Hygiene. Mit dieser Stigmatisierung leben die Patienten immer mit einer bestimmten Scham und Unwohlsein. Das wirkt sich auf sozialer und emotionaler Ebene stark aus. Viele Patienten selber haben nicht das Bewusstsein, dass ihr Hautbild eine Erkrankung ist und akzeptieren das einfach so, weil sie nicht wissen, dass es eine medizinische Ursache hat und es dafür wirksame Therapien gibt.

Mit Trifaroten kann also die Akne, die mittelschwere Akne, an Gesicht und Rumpf bei Patienten schon ab zwölf Jahren behandelt werden. Die Zulassungsstudien zu Trifaroten zeigen eine deutliche Verbesserung des Hautbildes. Nach zwölf Wochen schon sind die Läsionenanzahl und die Schwere der Erkrankung um die Hälfte reduziert. Gleichzeitig ist es gut verträglich, wie die Einjahres-Langzeitbeobachtungsstudie zeigt.

Wir sind uns bewusst, dass die zulassungsbegründenden Studien für Trifaroten nicht den formalen Anforderungen der Nutzenbewertung entsprechen und ein Zusatznutzen dementsprechend gegenüber der von Ihnen festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht quantifizierbar ist. Dennoch bietet Trifaroten einen klaren medizinischen Zusatznutzen für die Akne-Patienten; denn bei der Vielzahl der bereits verfügbaren Therapieoptionen gibt es keine klinischen Daten, die sich speziell mit der Rumpfakne beschäftigen. Die bisherigen Zulassungen der Akne-Therapeutika beruhen allein auf Studien der Akne im Gesicht. Selbst klinische Leitlinien auf nationaler oder europäischer Ebene beschäftigen sich gar nicht mit der Rumpfakne. Dabei – das muss man dazu wissen – ist die Rumpfakne bei jedem zweiten Patienten vorhanden.

Mit Trifaroten wurden erstmals randomisierte klinische Studien speziell bei der Rumpfakne durchgeführt, und die Ergebnisse bieten eine überzeugende Evidenz sowohl für die Wirksamkeit als auch für die Verträglichkeit im Gesicht und am Rumpf. Der sehr viel spezifischere Wirkmechanismus und die insgesamt sehr geringe systemische Aufnahme des Wirkstoffs ermöglicht auch die großflächige und langfristige Anwendung, immer noch bei der gleichen Verträglichkeit, wie sich aus der Langzeitstudie ergibt. Wenn die Rumpfakne aber behandelt wird, wenn sie Beachtung findet, dann greifen die Behandler häufig auf orale Therapien zurück, das heißt systemische Retinoide und Antibiotika. Die sollte man aber eher für die schweren Formen der Akne vorbehalten; denn sie gehen meistens mit schweren Nebenwirkungen einher, die nicht im Verhältnis zu der medizinischen Notwendigkeit der Behandlung einer mittelschweren Akne zu vereinbaren sind. Insbesondere widerspricht die Anwendung von systemischen antibiotischen Therapien dem nationalen, europäischen und globalen Ziel, Antibiotikaresistenzen möglichst zu vermeiden.

Eingesetzte topische Therapieoptionen, die Benzoylperoxid enthalten, haben eine bleichende Wirkung auf Textilien. Das ist gerade bei der Behandlung an Brust und Rücken für Kleidung oder auch Bettwäsche ziemlich ärgerlich, und das erschwert insbesondere die Patientenadhärenz. Mit Trifaroten steht jetzt die Therapieoption für die mittelschwere Akne simultan für Gesicht und Rumpf zur Verfügung – mit einer effektiven und schnellen Verbesserung der Haut, mit einem günstigen Nebenwirkungsprofil bei großflächiger und langfristiger Anwendung ohne bleichende Wirkung und bei Vermeidung der Antibiotikaresistenzen und ohne schwere Nebenwirkungen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Löllgen-Waldheim für diese Einführung. Meine erste Frage, bevor ich die Frage-und-Antwort-Runde an die Bänke

weitergebe, geht an die beiden Kliniker, also an Frau Prof. Blume-Peytavi und Herrn Wildfeuer. Frau Löllgen-Waldheim hat gerade den heutigen Behandlungsstandard bei der Rumpfakne, jedenfalls in leichten und mittelschweren Ausprägungen, beschrieben. Sie hat gesagt, systemische Therapien und Antibiotika-topische Therapien mit – ich sage mal mit Fragezeichen – Nebenwirkungen. Was ist aus Ihrer Sicht der heutige Therapiestandard für Patienten ab zwölf Jahren mit Rumpfakne? Ist das zutreffend, was eben geschildert wurde, gerade mit Blick auf die nicht optimalen Nebenwirkungen, die mit der Anwendung verbunden sind, oder mit Blick auf die Problematik der Antibiotikaresistenzen? – Vielleicht beginnen wir mit Frau Blume-Peytavi und dann Herr Wildfeuer. – Frau Blume-Peytavi, bitte.

Frau Prof. Dr. Blume-Peytavi (Charité Berlin): Vielen Dank. – Ich darf kurz Stellung beziehen: Frau Löllgen hat es schon zusammengefasst. Das A & O ist, dass man bei einem Kind ab zwölf Jahren bei einer milden bis moderaten Akne mit einer topischen Therapie beginnt. Häufig ist mehr der Drang der Eltern für die Lokalbehandlung. Die Kinder muss man also sehr gut gewinnen, damit sie die Therapie durchhalten. Der Stand der Therapie ist: Man fängt immer mit einer lokalen Therapie an, das ist komplett richtig. Man wird aber vor allem auch kombiniert behandeln oder isoliert mit einem Retinoid auf die Haut am Rücken, wobei es in den Leitlinien keine eindeutigen Empfehlungen für die Rückenakne gibt. Alle Empfehlungen basieren auf Studien für die Gesichtsakne, und da ist eben die Kombination zwischen Benzoylperoxid mit Adapalen zum Beispiel oder einem anderen oder die Kombination mit einem topischen Antibiotikum und Benzoylperoxid bisher das Mittel der Wahl gewesen. Das ist auch so in den Leitlinien. Mit einem topischen Retinoid großflächig gab es bisher keine Untersuchungen und daher auch noch keine Empfehlungen. Das ist sicherlich eine Evidenz, die neu ist. Gerade in der Sorge vor der Penetration und Resorption – Sie erinnern sich, gerade eben für das Adapalen –, da kam dann die Fachinfo dazu, dass es großflächig oder überhaupt bei der Adsorption zu Penetrationen kommen könnte. Daher denke ich, ist es wichtig, zu sehen, dass wir bisher keine Empfehlungen für die Rückenakne hatten, sondern einfach nur von betroffenen Arealen gesprochen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Professor Blume-Peytavi. – Dann vielleicht Herr Wildfeuer noch ergänzend und dann die Fragerunde.

Herr Dr. Wildfeuer (Praxis für Ganzheitliche Dermatologie in Berlin): Schönen guten Morgen! Ganz herzlichen Dank, dass ich hieran teilnehmen darf. – Ich bin niedergelassener Hautarzt in Berlin. Ich glaube, es ist schon viel gesagt worden. Ich muss mich nicht unbedingt wiederholen. Ich will nur ein wenig aus der Praxis berichten. Wir reden hier über die lokale Behandlung in allererster Linie ab dem Alter von zwölf Jahren, wo es in der Praxis schon Schwierigkeiten macht, mit dem Gedanken, ich trage dort ein Antibiotikum lokal auf, bin damit in der Zulassung allein schon zeitlich begrenzt. Wir reden bei der Zulassung von zwölf Wochen, dann muss erneut geprüft werden. Ich habe schon Bauchschmerzen damit, ein Antibiotikum lokal für zwölf Wochen aufzutragen, muss ich sagen.

Kommen wir zu Benzoylperoxid als Standard, den wir zur Verfügung haben: Wir haben immer wieder die Diskussion, dass die Leute über Allergien, über kontaktallergische Reaktionen auf Benzoylperoxid berichten oder es nicht vertragen. Es ist in der Praxis immer schwierig, auseinander zu klären, ist das wirklich eine Kontaktallergie oder ist das eine Unverträglichkeit, was es im Alltag enorm schwer macht, dieses Mittel an den Mann oder an die Frau zu bringen und es sehr langer Diskussionen bedarf, sage ich jetzt mal. Je jünger die

Kinder sind, umso besser geht das natürlich, weil das die Eltern entscheiden. Wenn die Patienten in die Pubertät kommen, ist mit diesem bleichenden Verhalten von Benzoylperoxid kaum noch irgendwie Staat zu machen oder es ist sehr schwer, die Adhärenz ...(akustisch unverständlich).

Wenn ich mir die Leitlinien anschau, nach denen wir versuchen, zu arbeiten, gibt es leider keine richtigen aktuellen Leitlinien. Es gibt eine abgelaufene Leitlinie, die uns eigentlich sagt, wir sollen diese großflächigen Stammakne-Patienten, ...(akustisch unverständlich) auch systemisch behandelt sind. Dann muss man sagen: Im Praxisalltag werden uns diese Dinge zunehmend aus der Hand genommen. Wenn ich an die Retinoide denke, den Aufklärungsbedarf, der mittlerweile besteht, um Retinoid an eine gebärfähige junge Frau zu verordnen, der ist im Alltag de facto gar nicht mehr da und nicht darstellbar. Das wird also nur ... (akustisch unverständlich) vorbehalten sein. Dann sind wir im Bereich Systemtherapien mit Antibiotika – und die Bauchschmerzen hatte ich am Anfang schon ausgeführt. Das war es, was ich, glaube ich, dazu sagen wollte. – Schönen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wildfeuer. – Dann schau ich in die Runde. Wortmeldungen, bitte. – Herr Marx vom GKV-SV, bitte.

Herr Dr. Marx: Guten Morgen! – Ich habe eine Frage an den pU. Sie haben zur Nutzenbewertung drei Studien eingereicht, insbesondere die zwei Parallelstudien. Meine Frage wäre gewesen, warum keine dieser Studien einen aktiven Komparator eingeschlossen hat. Was war die Rationale bei der Studienplanung, weshalb Sie darauf verzichtet haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Jäckel, bitte.

Herr Dr. Jäckel (Galderma): Ich kann darauf antworten. – Zunächst ist es so, dass die vorgelegten klinischen Studien zur Erreichung der Zulassung nach FDA- und EMA-Standards Placebo-kontrolliert durchgeführt worden sind. Der Grund dafür, dass keine direkten Vergleichsstudien gegen die vom GBA empfohlene zVT gemacht worden sind, liegt insbesondere daran, dass es für die vorgeschlagene zVT Epiduo und Duac in beiden Varianten keine Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten für eine großflächige Anwendung am Rumpf bzw. auch die simultane Anwendung im Gesicht und am Rumpf gibt. Zum Zweiten ist es so, dass die Verblindung für die Durchführung einer solchen klinischen Studie sehr aufwendig bis unmöglich gewesen wäre, da es sich um unterschiedliche galenische Formulierungen handelt. Die Formulierung von Epiduo und Duac sind jeweils eine Gel-Formulierung, und die Trifaroten-Formulierung ist eine Creme-Formulierung. Der dritte Grund ist, dass in den fixen Kombinationen, also in Duac und Epiduo, jeweils auch das bleichende Benzoylperoxid als Komponente enthalten ist und hier alleine in der Anwendung entsprechende klinisch evidente Unterschiede bestehen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Jäckel. – Herr Marx, ist die Frage damit beantwortet? – Okay, alles klar, Herr Marx nickt. Weitere Fragen, bitte. – Frau Afraz und Frau Biester. – Frau Afraz, GKV, und Frau Biester, IQWiG.

Frau Afraz: Wenn Frau Biester noch Fragen dazu hat oder zu dem anderen Punkt ausführen will, dann kann sie gern vor. Ich habe noch einen anderen Punkt, später dann. – Sie hat schon genickt. Dann würde ich abgeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Biester, haben Sie Fragen zu dem Punkt?

Frau Biester: Vielen Dank, Frau Afraz. – Ich finde, dass Ihre Antwort, Herr Jäckel, die Frage von Herrn Marx noch nicht so ganz beantwortet hat. Deshalb würde ich gerne noch mal nachfragen. Das Argument über die Verblindung ist erst einmal nachvollziehbar, dass das schwierig ist, spricht aber nicht gegen eine randomisiert vergleichende Studie, weil das davon total unabhängig ist. Ich hatte es so verstanden, dass es in der Behandlungspraxis wenige Daten gibt, dass man keine Empfehlung aussprechen kann, wie man die Betroffenen am besten behandelt. Dafür würden diese Studiendaten fehlen. Sie haben jetzt sehr aus der Zulassungsbriille argumentiert, glaube ich, aber hier in der Nutzenbewertung geht es um eine andere Fragestellung. Vielleicht kann ich da die Frage anschließen: Planen Sie Studien, die diese Frage gegenüber der aktuellen Standardtherapie beantworten, was man derzeit machen würde und auch längere Studien als zwölf Wochen? Hier möchte ich kurz anfügen – nicht, dass das Missverständnis entsteht, dass ich erwarten würde, dass man 24 Wochen mit Antibiotika behandelt; das ist nicht der Punkt –: Es geht darum, dass die Patienten und Patientinnen beobachtet werden und man das macht, was man in der Zeit machen würde. Vielleicht ist das einfach nur beobachten. Planen Sie da was? Oder läuft vielleicht schon was?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Biester? – Wer macht das? Wieder Herr Jäckel?

Herr Dr. Jäckel (Galderma): Ja, ich kann gerne darauf eingehen. – Wir haben es im Endeffekt auch noch mal angesprochen. Es ist nicht nur unbedingt aus der Zulassungssicht argumentiert, sondern zuallererst – und das ist der Punkt, den Sie aufgegriffen haben – aus der Sicherheitssicht, dass es schlichtweg für die großflächige Anwendung am Rumpf oder auch die simultane Anwendung im Gesicht und am Rumpf weder für die topischen Retinoide, also insbesondere für Adapalene, Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten gibt und erst recht nicht für die Anwendung eines antibiotikahaltigen Topikums. Solche Studien laufen im Moment noch nicht. Ob wir die planen, ist im Moment noch nicht entschieden, es ist aber nicht ausgeschlossen, dass wir so etwas noch machen werden. Das ist allerdings eine hohe Hürde, da letztlich insbesondere für die antibiotikahaltige zVT bisher schlichtweg keine Zulassung und keine Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten vorliegen. Insofern ist die Empfehlung, die Idee sicherlich überlegenswert, die Patienten einfach zu beobachten und den Therapiealltag so gut wie möglich abzubilden. So hatte ich Ihren Hinweis verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jäckel. – Beantwortet, Frau Biester?

Frau Biester: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann kommt jetzt Frau Afraz. Frau Afraz, bitte.

Frau Afraz: Meine Frage geht an die Kliniker. Sie haben in Ihrer Stellungnahme die Studiendauer thematisiert, die Sie für adäquat halten. Ich wollte Sie fragen, ob Sie dazu noch einmal ausführen könnten, was Sie grundsätzlich als Studiendauer in diesem Anwendungsgebiet für geeignet ansehen würden. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Afraz. – Frau Blume-Peytavi.

Frau Prof. Dr. Blume-Peytavi (Charité Berlin): Ich würde gerne kurz zu dieser Frage Stellung nehmen, und zwar müssen wir in der Akne-Therapie zwischen einer Einleitung einer Akne-Therapie und einer Erhaltungstherapie unterscheiden. Das ist vielleicht das, was Frau Biester mit der Beobachtungsphase meinte. Sie leiten erst einmal eine Therapie ein, Sie evaluieren nach sechs bis zwölf Wochen das Ansprechen der Therapie und sehen dann, ob Sie die Maßnahmen adaptieren müssen, erweitern müssen oder ob Sie das fortführen. So nehmen auch die Leitlinien entsprechend Stellung, dass es Studien zur Introduction-Therapy, also zur Einleitungstherapie, und dann zur Erhaltungstherapie gibt. Das würde ich hier unterscheiden. Die Forderung müsste dann sein, eine Maintenance-Therapy-Studie zu machen. Aber da kann ich Ihnen sagen, wenn Sie in die letzten – die letzten mit der besten Evidenz sozusagen – Leitlinien gehen, das ist die europäische Leitlinie, dann sehen Sie, dass es gerade für die Maintenance Therapy weder eine Strength-, High strength- noch Medium strength-recommendation gibt, weil es die Studien für die Erhaltungstherapien eigentlich gar nicht gibt. Nur für die milde bis moderate gibt es die no evidence. Da wird dann ein Retinoid oder Azelainsäure für die Erhaltungstherapie empfohlen.

Das heißt, ich glaube, wenn wir über die Frage der Dauer einer Studie reden, dann ist es – – Wenn wir einen neuen Wirkstoff beurteilen wollen, würden wir in der Regel immer zwölf Wochen machen. Wenn wir länger machen, müsste man die Möglichkeit der Adaptation während der Studie, wenn das nicht zum Ansprechen, wenn es zum Stadiumwechsel oder zu einer Verschlechterung kommt, adaptieren. Von daher würde ich immer mit zwölf Wochen konzipieren und nach dem Ergebnis eine Erweiterungsphase anschließen. Auch das Risiko für den Probanden muss man immer abwägen. Das wäre meine aktuelle Einschätzung. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Biester, Sie haben eine Nachfrage zu dem, was Frau Blume-Peytavi gesagt hat?

Frau Biester: Ja, vielen Dank, Herr Hecken. – Wie lange würden Sie die denn machen? Das sehe ich auch so, dass man nach zwölf Wochen, das kann ich alles verstehen, dann schauen muss: Funktioniert das überhaupt, was man da macht? Und wenn nicht, muss man umstellen oder bleibt darauf oder schaut sich weiter an, was passiert. Wie lange wäre diese Erhaltungstherapie? Ich möchte auch darauf hinweisen, dass das keine einarmige Studie, keine einarmige Beobachtung wäre, sondern man da den Vergleich weiterführen müsste. Wie lange muss man schauen, dass man ungefähr beurteilen kann, das bringt etwas, auch über die Erhaltung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Blume.

Frau Prof. Dr. Blume-Peytavi (Charité Berlin): Jetzt müssen wir unterscheiden. Sie fragen: Was bringt das? Wir müssen unterscheiden, ob wir eine Überlegenheit, eine Vergleichbarkeit eines Produktes evaluieren wollen. Dann würden wir uns erst einmal ansehen, wie die beiden eingesetzten Substanzen wirken, jedenfalls im Vergleich. Sie sagen ja selbst im Vergleich dazu. In der klassischen Anwendung, wenn ich das im praktischen Alltag anwende, müssen wir uns vor Augen halten: Eine Akne beginnt vielleicht mit elf, zwölf Jahren oder heutzutage manchmal auch früher und kann bis zur jungen Frau, also bis in das junge Erwachsenenalter, manchmal sogar als Akne tarda länger bestehen. Das heißt, die Forderung an klinische Studien kann nicht sein, eine Erhaltungstherapie verblindet sozusagen, doppelblind, langfristig

zu beobachten. Aber wenn Sie sagen: Ich will nach zwölf Wochen entscheiden, ob ich einen Nutzen habe, wie ist das Nebenwirkungsprofil, wie ist die Sicherheit etc., dann denke ich, zwölf Wochen. Alles andere für die Erhaltungstherapie, das können Sie weitermachen, das können Sie als Open label sozusagen über Wochen und Monate langfristig anwenden und dann vergleichen. Aber welche Pharmafirma würde das für mehrere Jahre machen? Ich denke, um zu sehen, ob ich einen anhaltenden Nutzen habe, könnte man gegebenenfalls noch Open label anschließen. Aber aufgrund der Daten, die Sie nach der ersten Auswertung haben, müsste man natürlich zwischenevaluieren, aber sich von Anfang an vom Studiendesign auf sechs oder zwölf Monate festzulegen, würde ich nicht raten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Blume. – Ergänzungen, Herr Dr. Wildfeuer, zu der Frage von Frau Afraz und von Frau Biester?

Herr Dr. Wildfeuer (Praxis für Ganzheitliche Dermatologie in Berlin): Ich glaube, das Grundproblem ist schon erörtert worden, dass die Studienlage, was die Akne angeht, und da noch über eine gewisse Wochenanzahl hinaus sehr schlecht ist. Deshalb werden in diesen Leitlinien kaum gute Empfehlungen auszusprechen sein, weil es wenig Studien gibt, weder für das eine noch für das andere Mittel, wir uns aber im Alltag damit herumschlagen – in Anführungsstrichen –, dass ich die Leute nie nur zwölf und nie nur 24 Wochen behandle, sondern ich behandle sie eher, sage ich mal, gefühlt fünf, sechs Jahre im Schnitt. Dabei komme ich in eine Phase hinein, in der ich aus jeglichen Studien, die jemals gemacht wurden, draußen bin und dann ein wenig Vertrauen in den Wirkstoff haben muss. Deshalb noch mal das Wichtige, dass der Wirkstoff auch für den Patienten möglichst – in Anführungsstrichen – einfach anzuwenden ist. Wenn ich einen Wirkstoff habe, der ständig die Bettwäsche entbleicht, kann ich dem Patienten schlecht erklären, dass er das über fünf Jahre machen muss. Wenn ich ein Antibiotikum lokal habe, kann ich dem Patienten schlecht erklären, dass er das ein Leben lang, mindestens fünf Jahre anwenden muss, bis er alle Resistenzen dieser Welt hat. Das ist das Problem, unter dem das Ganze im Augenblick hier ein wenig läuft. Wir haben zu wenige Studien, auch zu wenige Langzeitstudien, aber ich glaube, das wird man nicht an diesem Mittel festmachen können.

Noch einmal etwas zu diesen zwölf Wochen: Die Initialtherapien sind als Studie hinterlegt sehr wichtig, aber ich tue mich im Alltag sehr schwer damit, nach zwölf Wochen die Therapie auf ein anderes Mittel zu ändern, wo es dann vielleicht Studien geben würde, die es nicht gibt. Aber wenn der Patient einmal auf ein Mittel eingeschworen ist, das geholfen hat, bekommen Sie den im Alltag so gut wie nicht mehr von diesem Mittel runter. Der will das haben, weil das geholfen hat, und das andere hilft einen Tick anders, hat ein Tick andere Nebenwirkungen, und das wird ganz schwer neu akzeptiert; das muss ich ganz klar sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Wildfeuer. – Frau Afraz, ist damit Ihre Frage beantwortet?

Frau Afraz: Soweit schon, ja. Ich glaube, es wurde alles gesagt, was gesagt werden konnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann weitere Fragen, bitte. – Ich sehe keine mehr. – Haben wir noch etwas? Nein. Okay. Dann sehe ich keine weiteren Fragen mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch mal die Möglichkeit geben, wenn das gewünscht ist, in drei, vier Sätzen auf die wesentlichen Punkte einzugehen. Wir haben uns zuletzt über mögliche alternative Studiendesigns unterhalten, wir haben schon gesagt,

zVT konnte und ist nicht umgesetzt worden. Vielleicht gibt es noch zwei, drei wichtige Punkte, die Sie uns noch mal zu Gehör bringen wollen. Dann könnten wir danach diese Anhörung beenden. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? Wieder Frau Löllgen-Waldheim?

Frau Löllgen-Waldheim (Galderma): Ganz genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Löllgen-Waldheim (Galderma): Aus der klinischen Sicht können wir sagen: Trifaroten schließt die Behandlungslücke. Die fehlenden Daten für die Akne am Rumpf und auch die simultane Behandlung von Gesicht und Rumpf konnten wir mit Trifaroten erstmals schließen. Wir sehen den Zusatznutzen in der deutlichen Verbesserung der Haut, der guten Nebenwirkungen und auch der großflächigen und dauerhaften Anwendung. Die Studiendesigns sind nicht zufriedenstellend; das haben wir herausgehört. Trotzdem ist anhand der erhobenen Evidenz klargeworden, warum es mit der zVT so nicht herleitbar ist. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herzlichen Dank dafür, insbesondere an die klinischen Sachverständigen, dass Sie uns die wenigen Fragen, die wir hatten, so erschöpfend beantwortet haben. Danke, dass Sie heute Morgen hier bei uns waren. Wir werden das, was diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen. Herzlichen Dank. Ich wünsche Ihnen frohe Weihnachten, ruhige Weihnachten – ruhig wird es mit Blick auf Covid und die damit verbundenen Restriktionen werden, die aber, glaube ich, alternativlos sind. In diesem Sinne: Herzlichen Dank und schöne Festtage, guten Rutsch. Nächstes Jahr kann es eigentlich nur besser werden, sage ich mal, für alle Lebensbereiche. In diesem Sinne danke schön. – Wir unterbrechen jetzt bis zur nächsten Anhörung. – Danke.

Schluss der Anhörung: 10:31 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2019-B-086 Trifaroten

Stand: Juli 2019

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Trifaroten [Akne vulgaris]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe unter II. <i>Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	„nicht angezeigt“
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Es liegen keine Beschlüsse vor.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Trifaroten Aklief®	Trifaroten ist angezeigt zur lokalen Therapie der Acne vulgaris im Gesicht und/oder am Rumpf bei Patienten ab zwölf Jahren, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind.
Topische Therapien	
Tretinoin ATC: D10AD01 Cordes® VAS Creme	Akne vulgaris.
Adapalen ATC: D10AD03 Differin 0,1% Crème/Gel	Zur äußerlichen Anwendung bei Akne vulgaris im Gesichtsbereich, wenn Komedonen überwiegen und Papeln und Pusteln vorhanden sind.
Benzoilperoxid Benzaknen® 5, 10 Gel, Wash 5% Suspension	<p>5%: Alle Formen der Akne in milder bis mittlerer Ausprägung. Das Arzneimittel wird angewendet bei Jugendlichen (ab 12 Jahren) und Erwachsenen.</p> <p>10%: Alle Formen der Akne schwerer Ausprägung sowie Akneerkrankungen, bei denen die Anwendung einer niedriger konzentrierten Benzoilperoxid-Zubereitung nicht zum Therapieerfolg führt. Das Arzneimittel wird angewendet bei Jugendlichen (ab 12 Jahren) und Erwachsenen. Das Arzneimittel dient insbesondere der Anwendung an Brust und Rücken und wird bei Patienten eingesetzt, die auf niedrigere Benzoilperoxidkonzentrationen nicht ausreichend ansprechen.</p> <p>Wash 5%: Zur Behandlung aller Formen der Akne in leichter Ausprägung sowie zur unterstützenden Therapie bei Akne mittlerer bis schwerer Ausprägung, ab zwölf Jahren.</p> <p><i>Benzoilperoxid ist ein apothekenpflichtiges Arzneimittel, das nicht erstattungsfähig ist, sofern der Patient älter als zwölf Jahre bzw. bei Menschen mit Entwicklungsstörungen älter als 18 Jahre ist (§§ 31 Absatz 1 Satz 1 SGB V i.V.m. 34 Absatz 1 Satz 5 Nr. 1 und 2 SGB V).</i></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Azelainsäure ATC:D10AX03 Skinoren® 20% Creme	Topische Behandlung der Akne vulgaris.
Erythromycin ATC: D10AF02 Aknemycin Lösung	Alle Formen der Akne, insbesondere entzündliche Formen mit Papeln und Pusteln.
Clindamycin ATC: D10AF01 Zindaclin 1% Gel	Zur Therapie der leichten bis mittelschweren Akne vulgaris.
Nadifloxacin ATC: D10AF05 Nadixa 10 mg/g Creme	Zur äußerlichen Anwendung bei leichten bis mittelschweren Ausprägungen entzündlicher Formen der Akne vulgaris (Akne papulo-pustulosa Grad I-II).
Chlortetracyclin ATC: D06AA02 Aureomycin®	Entzündliche Akne im Gesicht.
Natriumbitumino- sulfonat ATC: D10AX12 z.B. Aknichthol® soft Emulsion	Zur Verminderung der Komedonenzahl bei leichter und mittelschwerer Akne vulgaris. <i>Natriumbituminosulfonat ist ein apothekenpflichtiges Arzneimittel, das nicht erstattungsfähig ist, sofern der Patient älter als zwölf Jahre bzw. bei Menschen mit Entwicklungsstörungen älter als 18 Jahre ist (§§ 31 Absatz 1 Satz 1 SGB V i.V.m. 34 Absatz 1 Satz 5 Nr. 1 und 2 SGB V).</i>
Topische Kombinationstherapien	
Fixkombination Adapalen und Benzoylperoxid ATC: D10AD53 Epiduo® 0,1%/2,5% Gel	Topische Behandlung der Akne vulgaris bei Vorliegen von Komedonen, Papeln und Pusteln. Epiduo ist angezeigt bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von neun Jahren und darüber.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Fixkombination topisches Clindamycin und Tretinoin ATC: D10AD51 Acnatac® 10mg/g + 0,25mg/g Gel</p>	<p>Acnatac wird zur topischen Behandlung von Akne vulgaris angewendet, wenn Komedonen, Papeln und Pusteln bei Patienten ab zwölf Jahren vorhanden sind</p>
<p>Fixkombination Clindamycin und Benzoylperoxid ATC: D10AD53 Duac® 10mg/g + 30mg/g Gel oder Duac® Akne Gel</p>	<p>Das Gel wird angewendet zur topischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Akne vulgaris, insbesondere mit entzündlichen Läsionen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab zwölf Jahren.</p>
<p>Fixkombination topisches Isotretinoin und Erythromycin ATC: D10AD54 Isotrexin® Gel</p>	<p>Isotrexin ist angezeigt zur topischen Behandlung der mittelschweren Akne. Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.</p>
<p>Fixkombination topisches Tretinoin und Erythromycin ATC: D10AD51 Aknemycin® Plus</p>	<p>Alle Formen der Akne, sowohl nicht-entzündliche Formen mit Komedonen als auch entzündliche Formen mit Papeln und Pusteln, insbesondere bei seborrhoischer Haut.</p>
<p>Systemische Therapien</p>	
<p>Isotretinoin ATC: D10BA01 Isotretinoin-ratiopharm® 10 mg Weichkapseln</p>	<p>Schwere Formen von Akne (wie noduläre Akne oder Acne conglobata oder Akne mit Gefahr einer dauerhaften Narbenbildung), die gegenüber angemessenen Standardbehandlungszyklen mit systemischen Antibiotika und lokaler Behandlung therapieresistent ist.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Doxycyclin ATC:J01AA02 Doxakne® 50 mg	1. Akne papulo-pustulosa (entzündliche Form der Akne). 2. Therapieversuch bei Akne conglobata. Kinder unter 8 Jahren dürfen Doxycyclin nicht einnehmen. Das Arzneimittel ist zugelassen zur Anwendung bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren.
Doxycyclin ATC:J01AA02 Doxycyclin Heumann 100 mg	[...] 5. Hauterkrankungen, auch infizierte schwere Formen der Akne vulgaris und Rosacea. Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Doxycyclin zu berücksichtigen.
Minocyclin ATC: J01AA08 Aknosan Filmtabletten	Schwere Formen der Akne (Acne vulgaris). Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2019-B-086 (Trifaroten)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 7. Juni 2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	6
3.3 Systematische Reviews.....	10
3.4 Leitlinien.....	15
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	33
Referenzen	35
Anhang	36

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

„...kutane Behandlung der Akne vulgaris im Gesicht und / oder am Rumpf bei Patienten ab neun Jahren, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind.“

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation: *Akne vulgaris* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 09.05.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 289 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 8 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

keine

3.2 Cochrane Reviews

Costa CS et al., 2018 [2].

Oral isotretinoin for acne

Fragestellung

To assess efficacy and safety of oral isotretinoin for acne vulgaris.

Methodik

Population:

- participants with acne vulgaris who had been clinically diagnosed by a physician

Intervention:

- Oral isotretinoin

Komparator:

- Isotretinoin different dose, placebo or other systemic or topical active therapies; oral isotretinoin plus systemic or topical active therapies

Endpunkte:

- Primary outcomes
 - Improvement in acne severity assessed by a decrease in total inflammatory lesion count, measured in participants who were treated for a minimum period of 16 weeks.
 - Frequency of serious adverse effects
- Secondary outcomes
 - Improvement in acne severity assessed by the following tools:
 - i) Participant's self-assessment of acne severity; and
 - ii) Physician's global evaluation of acne severity
 - Changes in quality of life (QoL) assessed using a validated instrument
 - Frequency of less serious adverse effects
 - Dropout rates

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Skin Group Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, Embase, PsycINFO and LILACS were searched up to July 2017; we updated this search in March 2018, but these results have not yet been incorporated in the review.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 31 RCTs, involving 3836 participants

Charakteristika der Population:

- 2 to 55 years
- with mild to severe acne
- twice as many male participants as females (2229 men and 1081 women)
- sample size varied from 16 to 925 participants

Qualität der Studien:

- (siehe Anhang, Abbildung 4)

Figure 4. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.

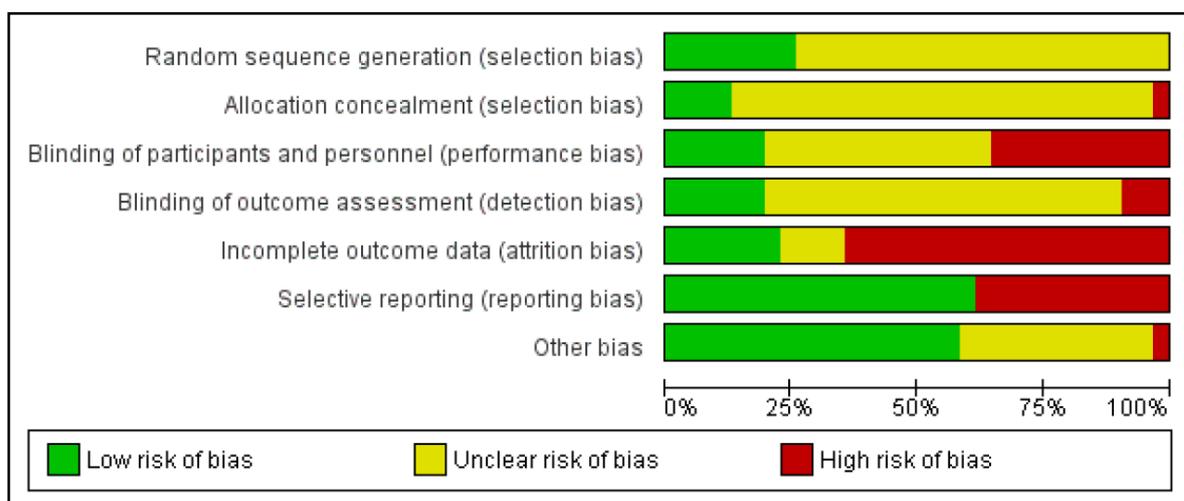


Abbildung 1: Summary Graph Risk of Bias all included studies, Costa et al.

Studienergebnisse:

- 1. Oral isotretinoin versus oral antibiotics plus topical agents: oral isotretinoin versus azelaic acid cream plus minocycline (Gollnick 2001), oral isotretinoin versus tetracycline plus topical adapalene gel (Oprica 2007), and oral isotretinoin versus adapalene/benzoyl peroxide gel plus doxycycline (Tan 2014);
 - Primary outcome: Improvement in acne severity assessed by a decrease in total inflammatory lesion count (treatment for at least 16 weeks): Overall, oral isotretinoin did not have a greater effect on improving acne severity than any combination of oral antibiotic plus topical agent after 20 to 24 weeks therapy (RR 1.01 95% CI 0.96 to 1.06; participants = 400; studies = 3; $I^2 = 46\%$);
 - Primary outcome: Frequency of serious adverse effects: The risk of serious adverse effects was three times higher with oral isotretinoin than with oral antibiotics plus topical agents but the confidence interval was very wide and included 1 (RR 3.00, 95% CI 0.12 to 72.98; participants = 400; studies = 3; $I^2 = 0\%$);
 - Improvement in acne severity assessed by physician's global evaluation: Overall, when oral isotretinoin was compared with any combination of oral antibiotic plus topical agent, the meta-analysis showed a 15% higher improvement in acne severity with oral isotretinoin for this outcome (RR 1.15, 95% CI 1.00 to 1.32; participants = 351; studies = 2; $I^2 = 68\%$);

- 2. Oral isotretinoin versus oral isotretinoin plus topical agents: clindamycin 1% daytime plus adapalene 0.1% at bedtime (Dhir 2008), and 5% dapsone gel (Faghihi 2014);
 - Primary outcome: no available data;
 - Primary outcome: Frequency of serious adverse effects: There were no serious adverse effects in either RCT which had addressed the comparison of oral isotretinoin versus oral isotretinoin plus topical agents;
 - Improvement in acne severity assessed by participant's self-assessment of acne severity: no available data;
- 3. Oral isotretinoin versus 0,1% tretinoin cream plus 5% benzoyl peroxide gel (Leheta 2011);
- 4. Oral isotretinoin versus chemical peeling with trichloroacetic acid (TCA) 25% (Leheta 2011);
- 5. Oral isotretinoin versus oral isotretinoin plus oral antibiotic: azithromycin pulse (De 2011), and erythromycin (Jones 1983b);
 - Primary outcome: no available data;
 - Primary outcome: Frequency of serious adverse effects: There were no serious adverse effects;
 - Improvement in acne severity assessed by participant's self-assessment of acne severity: only results from one study;
- 6. Oral isotretinoin versus azithromycin (Wahab 2008);
- 7. Oral isotretinoin versus erythromycin (Jones 1983b);
- 8. Oral isotretinoin versus minocycline (Pigatto 1986);
- 9. Oral isotretinoin versus tetracycline (Lester 1985);
- 10. Oral isotretinoin versus dapsone (Prendiville 1988);
- 11. Oral isotretinoin versus etretinate (Goldstein 1982);
- 12. Different doses or therapeutic regimens of oral isotretinoin (Agarwal 2011; Ahmad 2015; Akman 2007; Corlin 1984; Cumurcu 2009; Dhaked 2016; Farrell 1980; Jones 1983a; Kapadia 2005; King 1982; Lee 2011; Shetti 2013; Strauss 1984; Van der Meeren 1983);
 - Primary outcome: Improvement in acne severity assessed by a decrease in total inflammatory lesion count (after at least 16 weeks): no meta-analysis possible, caused by heterogenous data;
 - Primary outcome: Frequency of serious adverse effects: There was no report of any serious adverse event in 14 RCTs on different doses/regimens of oral isotretinoin (n= 906). The quality of the evidence was low due to very serious limitations of design in the studies;
 - Improvement in acne severity assessed by participant's self-assessment of acne severity: no available data;
- 13. Standard oral isotretinoin versus other formulations of oral isotretinoin: standard isotretinoin versus micronised isotretinoin (Strauss 2001), and standard isotretinoin versus isotretinoin-Lidose (Webster 2014);
 - Primary outcome: Improvement in acne severity assessed by a decrease in total inflammatory lesion count (after at least 16 weeks): no meta-analysis possible;
 - Primary outcome: Frequency of serious adverse effects: no meta-analysis possible;

- Improvement in acne severity assessed by participant's self-assessment of acne severity:
no meta-analysis possible
- 14. Oral isotretinoin versus placebo (Peck 1982; Rademaker 2013b).
 - Primary outcome: Improvement in acne severity assessed by a decrease in total inflammatory lesion count (after at least 16 weeks): no available data;
 - Primary outcome: Frequency of serious adverse effects: No serious adverse effects were detected in participants from both included RCTs which compared oral isotretinoin with placebo;
 - Improvement in acne severity assessed by participant's self-assessment of acne severity:
no meta-analysis possible

Fazit der Autoren

Evidence was low-quality for most assessed outcomes.

We did not find any clear evidence from RCTs that isotretinoin improves acne severity compared with standard oral antibiotic and topical treatment when assessed by a decrease in total inflammatory lesion count, but it may slightly improve physician-assessed acne severity. Only one serious adverse event was reported in the isotretinoin group, which means we are uncertain of the risk of serious adverse effects; however, isotretinoin may result in increased minor adverse effects.

Heterogeneity in the studies comparing different regimens, doses, or formulations of oral isotretinoin meant we were unable to undertake meta-analysis. Daily treatment may be more effective than treatment for one week each month. None of the randomised studies in this comparison reported serious adverse effects, or measured improvement in acne severity assessed by physician's global evaluation. We are uncertain if there is a difference in number of minor adverse effects, such as skin dryness, between doses/regimens.

Evidence quality was lessened due to imprecision and attrition bias. Further studies should ensure clearly reported long- and short term standardised assessment of improvement in total inflammatory lesion counts, participant-reported outcomes, and safety. Oral isotretinoin is a well-established treatment for severe acne, and for acne that has not responded to oral antibiotics plus topical agents.

The clinical trial evidence for oral isotretinoin conducted around 30 years ago was low quality. Further trials are needed to evaluate different dose/regimens of oral isotretinoin in acne of all severities.

3.3 Systematische Reviews

Kim JE et al., 2018 [3].

Comparison of the efficacy of Azithromycin versus Doxycycline in acne vulgaris: a meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

We performed a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) that compared the efficacy of oral azithromycin pulse therapy with that of oral daily doxycycline in the management of moderate to severe acne vulgaris.

Methodik

Population:

- patients with moderate to severe acne vulgaris

Intervention:

- azithromycin,"

Komparator:

- doxycycline

Endpunkte:

- Remaining acne lesion counts, patients' self-assessment of treatment, and the investigators' assessment of treatment after 12 weeks

Recherche/Suchzeitraum:

- A search was conducted of five scientific databases (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, SCOPUS, and Web of Science) until December 2016.

Qualitätsbewertung der Studien:

- The Cochrane Collaboration's risk of bias tool was used to assess the risk of bias in all included studies.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCT, 906 patients

Charakteristika der Population:

- patients with moderate to severe acne vulgaris
- of the six studies, two were performed in Iran and one each was performed in India, Turkey, Poland, and Pakistan.

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Ullah et al., 2014 ¹⁶	+	+	?	?	+	-
Moravvej et al., 2012 ¹⁴	+	+	+	+	-	+
Parsad et al., 2001 ¹⁰	?	?	?	?	+	+
Maleszka et al., 2011 ¹⁵	+	+	+	+	+	+
Kus et al., 2005 ¹³	+	?	?	+	-	+
Babaeinejad 2011 ¹²	?	?	?	?	+	+

Supplementary Fig. 1. Risk of bias assessment of the included studies.

Studienergebnisse:

- At 12 weeks, remaining inflammatory and non-inflammatory acne lesion profiles were similar in the azithromycin pulse therapy and doxycycline daily therapy groups, with no significant difference between groups and no heterogeneity
- meta-analysis of patients' self-assessment data from two studies revealed no significant difference between groups and moderate heterogeneity
- meta-analysis of investigators' assessment of treatment in all six studies; the analysis showed no significant difference between groups in both excellent and moderate response

Fazit der Autoren

This study indicates that azithromycin pulse therapy is equivalent to doxycycline at 12 weeks in the efficacy of the treatment for moderate to severe acne vulgaris. Therefore, oral azithromycin pulse therapy may be a good alternative to doxycycline in the management of acne for those unable to tolerate doxycycline.

Vallerand IA et al., 2018 [7].

Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review

Fragestellung

The objective of this systematic review was to summarize results from all available randomized clinical trials on oral isotretinoin to compare its clinical efficacy and adverse event profile with placebo or alternative therapies.

Methodik

Population:

- Patients with acne

Intervention:

- isotretinoin

Komparator:

- Placebo or other therapy

Endpunkte:

- primary outcome of interest was treatment efficacy of oral isotretinoin, classified as change in acne lesion counts where possible¹
- Secondary outcomes in this review included adverse events from acne therapy

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase and Cochrane Central databases using key words related to acne and isotretinoin without language restrictions, and manually searched study reference lists and clinical trial registries up to 18 October 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Study quality was assessed by the same two authors using the Cochrane Collaboration's Risk of Bias Assessment Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 trials

Charakteristika der Population:

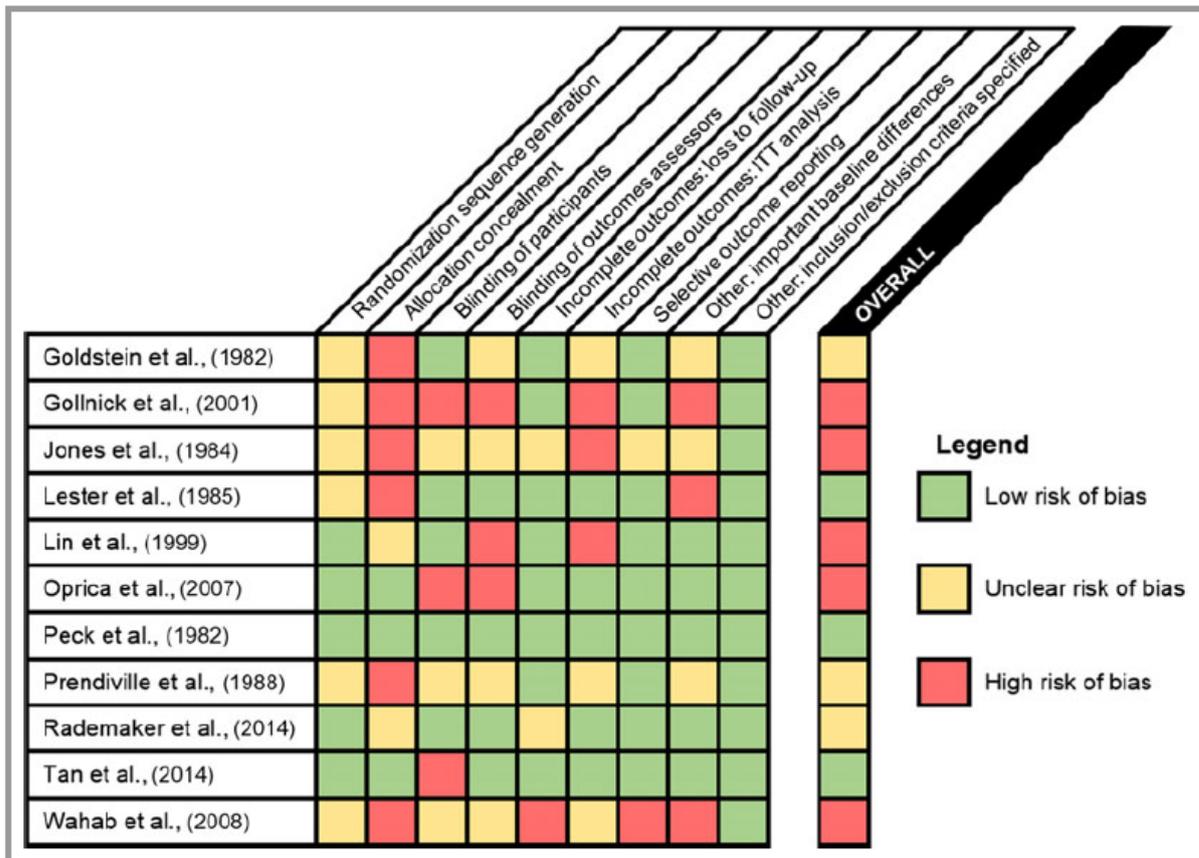
- participants generally had moderate-to-severe acne
- total 760 patients randomized containing mostly men, only 156 were female
- Mean treatment ages ranged from 18 to 47.9 years

¹ To establish the clinical relevance of statistical tests, the recommendation from the Canadian clinical practice guideline on acne was used, where clinical relevance is defined as a reduction in acne lesion counts by > 10%.^{10,20}

Qualität der Studien:

- Only one study was classified as having a low risk of bias across all nine criteria considered in study quality

By focusing on only the criteria with the greatest influence on efficacy and adverse event outcomes, three studies were classified as having an overall low risk of bias, three had an unclear risk of bias and five had a high risk of bias



Studienergebnisse:

- Oral antibiotic control
 - Seven trials were performed with oral antibiotic comparators, comprising 593 participants randomized (304 in the antibiotic control groups)
 - the antibiotics tested against isotretinoin included minocycline (n = 1),²³ erythromycin (n = 1),^{24,25} tetracycline (n = 2),^{26,28} dapsone (n = 1),³⁰ doxycycline (n = 1)³² and azithromycin (n = 1).³³
 - In each of these trials, isotretinoin reduced acne severity more than oral antibiotic therapy; however, this was statistically significant for only three of seven antibiotics trials.
 - These studies generally had similar participant ages (means of 18–24 years), extended treatment durations (16–24 weeks) and patients with severe acne at baseline based on lesion counts or grading scales
- Other control

- In the remaining two trials, one was performed with an alternative retinoid comparator (etretinate),²² and the other with a vitamin B complex comparator, for a total of 76 participants randomized (38 in the control groups).²⁷
- In both the vitamin B and etretinate studies, isotretinoin reduced acne severity more than control, and this difference was statistically significant. Importantly, the vitamin B trial was conducted on an older population with chronic kidney disease who were being treated concurrently with dialysis.

Fazit der Autoren

This review provides support that oral isotretinoin can reduce acne lesion counts to a greater extent than control interventions. However, adverse events are more frequently seen with oral isotretinoin than with control, and may be more likely to occur at higher daily doses. Most isotretinoin adverse events are minor dryness-related skin symptoms, whereas adverse events from isotretinoin causing participant withdrawal from trials were limited to 3.2% of patients randomized to isotretinoin. These included Stevens–Johnson syndrome, severe cheilitis, severe xerosis, severe acne flare, photosensitivity, elevated liver enzymes, decreased appetite, headache and depressed mood. Consequently, the Canadian, American and European clinical guidelines on acne are well supported by this review.

3.4 Leitlinien

Le Cleach L et al., 2017 [4].

Guidelines for the management of acne: recommendations from a French multidisciplinary group

Leitlinienorganisation/Fragestellung

These are the updated French best practice guidelines initially released in 2007.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Literature search conducted on 28 July 2016; last search September 2014

LoE und GoR

Table 1 Recommendation grades according to the French National Authority for Health for clinical practice guidelines⁵

Level of evidence (from the literature)	Grade
Level 1	A
Powerful randomized comparative trials	Established scientific evidence
Meta analysis of randomized comparative trials	
Decision analysis based on well conducted studies	
Level 2	B
Less powerful randomized comparative trials	Scientific presumption
Well conducted nonrandomized comparative studies	
Cohort studies	
Level 3	C
Case-control studies	Low level of evidence

Level 4	C
Comparative studies with considerable bias	Low level of evidence
Retrospective studies	
Case series	
If no data are available, recommendations are based on consensus among Working Group members after consulting the External Review Group. Absence of gradation does not mean that these recommendations are not adequate or useless. However, they must encourage further studies	Consensual Working Group opinion (CWGO)

Sonstige methodische Hinweise

- risk of bias using Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation (AGREE)⁸ for guidelines, Assessing Methodological quality for SysTemAtic Reviews (AMSTAR)⁹ for systematic reviews and the Risk-of-Bias tool for randomized controlled trials (Cochrane collaboration)

Empfehlungen (siehe Abbildung 2)

Specific recommendations for systemic treatments

Antibiotics

In light of the low level of evidence of antibiotic efficacies and the risk of inducing bacterial resistance to those drugs, the indication of topical antibiotics has been limited (Fig. 1). They must always be combined with a topical agent (benzoyl peroxide, retinoid or azelaic acid). Oral lymecycline or doxycycline prescriptions should always be limited to 3 months and combined with topical treatment. In light of the low level of evidence of oral erythromycin efficacy [no trial vs. placebo, four randomized controlled superiority trials vs. active comparator (doxycycline, n = 1, tetracycline, n = 3), of which none found a statistically significant difference between groups] and the high level of resistance of some bacterial species to it, use of this antibiotic must be limited to cases with profoundly affected quality of life, contraindication to cyclines and failure of well-administered topical treatment. Other systemic antibiotics have no indication to treat acne.

Hormonal Therapy

When birth control is not required, combined oestrogen–progestin oral contraceptives are not indicated to treat acne. If a contraceptive method is needed, the prescription of combined oestrogen–progestin contraception should be assessed in terms of the risk/benefit ratio, notably the relative risk of thromboembolic events according to type of associated progestin. A combined oestrogen–progestin contraceptive containing levonorgestrel is recommended as first-line therapy, with norgestimate as the second-line choice. If acne persists despite dermatological treatments (topical treatments or systemic antibiotics), other hormonal

treatments, including cyproterone acetate/ethinylestradiol (2 mg/0035 mg), should be considered as an alternative.

Isotretinoin

Isotretinoin is recommended as second-line treatment for moderate to severe acne and as first-line treatment for very severe acne... Before starting isotretinoin, the patient and his/her family circle must be informed of the potential risk of psychiatric disorders and the patient's treating physician must be notified of any mood or behaviour change... The WG consensus concluded that evidence was too weak to support sequential (1 week or 10 consecutive days per month) or low-dose isotretinoin [$< 0.5 \text{ mg kg}^{-1}$ (0.25– 0.4 mg kg⁻¹)].

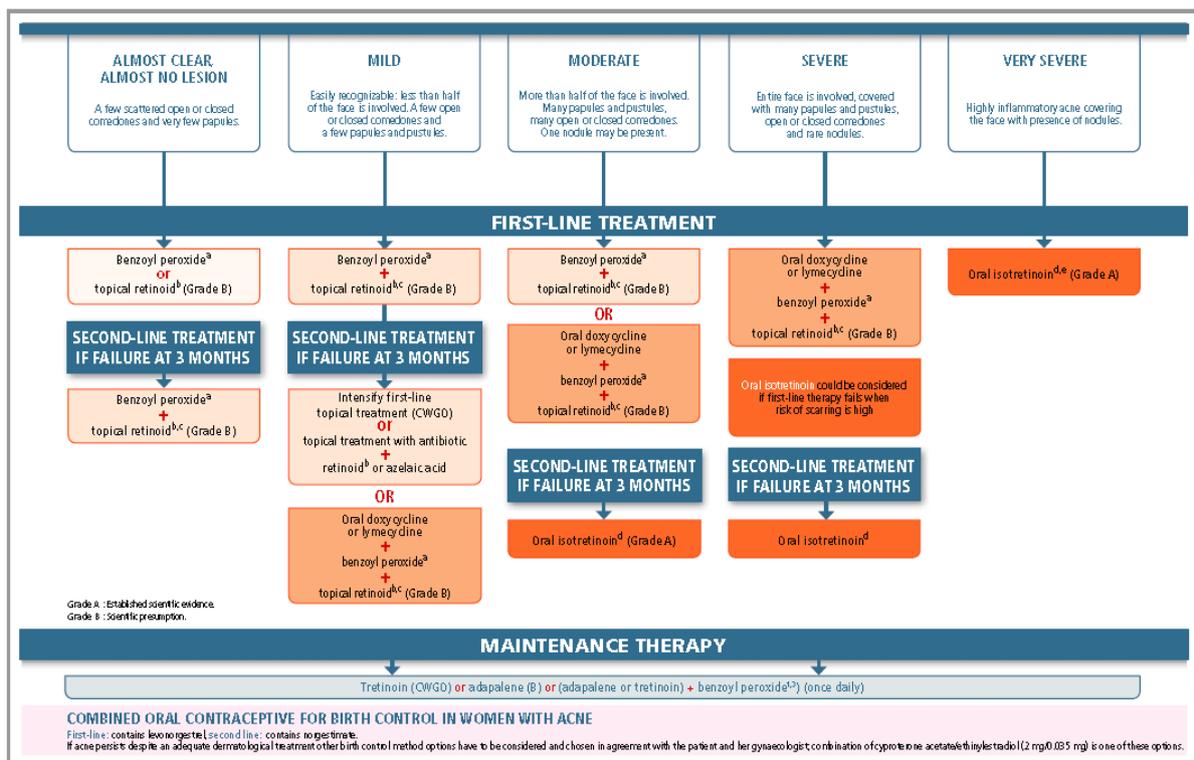


Abbildung 2: French guidelines for acne management: treatment algorithm for acne in adults and adolescents, Le Cleach et al. [4]

Referenzen aus Leitlinien

- 13 Purdy S, de Berker D. Acne vulgaris. *BMJ Clin Evid* 2011; 2011: pii:1714.
- 14 Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7:CD004425.
- 15 Revah-Levy A, Birmaher B, Gasquet I et al. The Adolescent Depression Rating Scale (ADRS): a validation study. *BMC Psychiatry* 2007;7:2.

Asai Y et al., 2016 [1].

Management of acne: Canadian clinical practice guideline

Fragestellung

The recommendations in this guideline address acne vulgaris in pediatric and adult age groups, with the following exclusions: neonatal, infantile and late-onset acne; acne fulminans; acne

inversa (hidradenitis suppurativa); and acne variants such as gram-negative folliculitis, rosacea, demodicidosis, pustular vasculitis, mechanical acne, oil or tar acne, and chloracne.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;

Recherche/Suchzeitraum:

- Update Recherche von 03/2010 bis 07/2015

LoE

Box 1: Grading of evidence¹⁶

Grading of included studies

- A. Randomized, double-blind clinical trial of high quality (e.g., sample-size calculation, flow chart of patient inclusion, intention-to-treat analysis, sufficient sample size)
- B. Randomized clinical trial of lesser quality (e.g., only single-blind; limited sample size, but with at least 15 patients per study arm)
- C. Comparative trial with severe methodologic limitations (e.g., not blinded, very small sample size, no randomization)

Grading of evidence for treatment efficacy

- Level 1: Further research is unlikely to change confidence in the estimate of effect (i.e., at least two grade A trials are available, and their results are largely consistent with results of additional grade B or grade C studies)
- Level 2: Further research is likely to have an important effect on confidence in the estimate of effect and may change the estimate (i.e., at least three grade B trials are available, and their results are largely consistent with any additional grade C trials)
- Level 3: Further research is very likely to have an important effect on confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate (i.e., conflicting evidence or limited number of trials, mostly grade B or grade C)
- Level 4: Any estimate of effect is very uncertain (i.e., little or no systematic experimental evidence; trials extremely limited in number and/or quality)

GoR

Box 2: Strength of recommendations* and clinical interpretation†

- ♦ High strength: action strongly recommended; definitely use
- ♦ Medium strength: action can be recommended; definitely use if a higher-strength recommendation is not available or appropriate
- ♦ Low strength: action may be considered; consider if a higher-strength recommendation is not available or appropriate
- ♦ Negative strength: action not recommended; do not use
- ♦ Open strength: recommendation for or against the action cannot be made at this time; each practitioner must consider the benefit–harm ratio for use on a case-by-case basis

*Efficacy, safety, level of evidence and patient preference were considered in determining the strength of recommendations.

†In accordance with methods for the European Evidence-Based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne, ‡ a threshold effect size of 10% difference between treatments was considered clinically relevant.

Sonstige methodische Hinweise

- Die LL wurde nach dem AGREEII-Instrument und dem ADAPTE-Framework zur Anpassung von Leitlinien entwickelt

Empfehlungen

(siehe auch Anhang, Abbildung 3)

Empfehlung Comedonal Acne

- For comedonal acne, we recommend topical retinoids or benzoyl peroxide (medium-strength recommendation; confidence in effect estimate is moderate). (Ref. 16-30)
- For comedonal acne, we recommend the fixed-dose combinations adapalene–benzoyl peroxide and clindamycin–benzoyl peroxide (medium-strength recommendation; confidence in effect estimate is moderate). (Ref. 16)
- For comedonal acne, the combination of clindamycin 1.2% and tretinoin 0.025% (as a gel) and, for women, combined oral contraceptives may be considered (low-strength recommendation; confidence in effect estimate is low). (Ref. 31,32)

Empfehlung Localized mild-to-moderate papulopustular acne

- For localized mild-to-moderate papulopustular acne, we strongly recommend benzoyl peroxide as monotherapy (high-strength recommendation; confidence in effect estimate is high). (Ref. 16, 22)
- For localized mild-to-moderate papulopustular acne, we strongly recommend topical retinoids as monotherapy (high-strength recommendation; confidence in effect estimate is high). (Ref. 16, 23-30, 33)
- For localized mild-to-moderate papulopustular acne, we strongly recommend the fixed-dose combination of clindamycin 1% and benzoyl peroxide 5% and the fixed-dose combination of adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5% (as gels) (high-strength recommendation; confidence in effect estimate is high). (Ref. 16)

- For localized mild-to-moderate papulopustular acne, the combination of clindamycin 1.2% and tretinoin 0.025% gel may be considered (low strength recommendation; confidence in effect estimate is low). (Ref. 31)

Empfehlung Extensive moderate papulopustular acne

- For more extensive moderate papulopustular acne, we recommend addition of systemic antibiotics to the topical medications above, as recommended for mild-to-moderate papulopustular acne (medium-strength recommendation; confidence in effect estimate is moderate). (Ref. 16, 34)
- For more extensive moderate papulopustular acne in women, we recommend addition of combined oral contraceptives to the topical medications above, as recommended for mild to-moderate papulopustular acne (medium strength recommendation: confidence in effect estimate is moderate). (Ref. 35-41)

Empfehlung Severe acne

- For severe acne, we strongly recommend the use of oral isotretinoin (high-strength recommendation; confidence in effect estimate is high). (Ref. 16)
- For severe acne, we recommend the use of systemic antibiotics in combination with benzoyl peroxide, with or without topical retinoids (medium-strength recommendation; confidence in effect estimate is moderate). (Ref. 42, 43)

Referenzen aus Leitlinien

- Nast A, Dréno B, Bettoli V, et al.; European Dermatology Forum. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26 Suppl 1: 1-29.
- Jacobs A, Starke G, Rosumeck S, et al. Systematic review on the rapidity of the onset of action of topical treatments in the therapy of mild-to-moderate acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2014;170:557-64.
- Shalita AR, Chalker DK, Griffith RF, et al. Tazarotene gel is safe and effective in the treatment of acne vulgaris: a multicenter, double-blind, vehicle-controlled study. *Cutis* 1999;63:349-54.
- Bershad S, Kranjac Singer G, Parente JE, et al. Successful treatment of acne vulgaris using a new method: results of a randomized vehicle-controlled trial of short-contact therapy with 0.1% tazarotene gel. *Arch Dermatol* 2002;138:481-9.
- Tanghetti E, Dhawan S, Green L, et al. Randomized comparison of the safety and efficacy of tazarotene 0.1% cream and adapalene 0.3% gel in the treatment of patients with at least moderate facial acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2010;9:549-58.
- Thiboutot D, Arsonnaud S, Soto P. Efficacy and tolerability of adapalene 0.3% gel compared to tazarotene 0.1% gel in the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2008;7(6 Suppl): s3-10.
- Leyden J, Lowe N, Kakita L, et al. Comparison of treatment of acne vulgaris with alternate-day applications of tazarotene 0.1% gel and once-daily applications of adapalene 0.1% gel: a randomized trial. *Cutis* 2001;67(6 Suppl):10-6.
- Pariser D, Colón LE, Johnson LA, et al. Adapalene 0.1% gel compared to tazarotene 0.1% cream in the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2008;7(6 Suppl):s18-23.
- Webster GF, Guenther L, Poulin YP, et al. A multicenter, double-blind, randomized comparison study of the efficacy and tolerability of once-daily tazarotene 0.1% gel and adapalene 0.1% gel for the treatment of facial acne vulgaris. *Cutis* 2002;69(2 Suppl):4-11.
- Leyden JJ, Tanghetti EA, Miller B, et al. Once-daily tazarotene 0.1% gel versus once-daily tretinoin 0.1% microsphere gel for the treatment of facial acne vulgaris: a double-blind randomized trial. *Cutis* 2002;69(2 Suppl):12-9.
- Schlessinger J, Menter A, Gold M, et al. Clinical safety and efficacy studies of a novel formulation combining 1.2% clindamycin phosphate and 0.025% tretinoin for the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2007;6:607-15.
- Richter J, Bousema M, Boule KD, et al. Efficacy of a fixed clindamycin phosphate 1.2%, tretinoin 0.025% gel formulation (Velac) in the topical control of facial acne lesions. *J Dermatol Treat* 1998;9:81-90.
- Shalita AR, Berson DS, Thiboutot DM, et al. Effects of tazarotene 0.1% cream in the treatment of facial acne vulgaris: pooled results from two multicenter, double-blind, randomized, vehicle-controlled, parallel-group trials. *Clin Ther* 2004;26:1865-73.
- Garner SE, Eady EA, Popescu C, et al. Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD002086.
- Leyden J, Shalita A, Hordinsky M, et al. Efficacy of a low dose oral contraceptive containing 20 microg of ethinyl estradiol and 100 micro g of levonorgestrel for the treatment of moderate acne: a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:399-409.
- Thiboutot D, Archer DF, Lemay A, et al. A randomized, controlled trial of a low-dose contraceptive containing 20 microg of ethinyl estradiol and 100 microg of levonorgestrel for acne treatment. *Fertil Steril* 2001;76:461-8.
- Koltun W, Lucky AW, Thiboutot D, et al. Efficacy and safety of 3 mg drospirenone/20 mcg ethinylestradiol oral contraceptive administered in 24/4 regimen in the treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Contraception* 2008;77:249-56.

38. Maloney JM, Dietze P Jr, Watson D, et al. Treatment of acne using a 3-milligram drospirenone/20-microgram ethinyl estradiol oral contraceptive administered in a 24/4 regimen: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;112:773-81.
39. Redmond GP, Olson WH, Lippman JS, et al. Norgestimate and ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris: a randomized, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol* 1997; 89:615-22.
40. Lucky AW, Henderson TA, Olson WH, et al. Effectiveness of norgestimate and ethinyl estradiol in treating moderate acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:746-54.
41. Carlborg L. Cyproterone acetate versus levonorgestrel combined with ethinyl estradiol in the treatment of acne. Results of a multicenter study. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1986;134:29-32.
42. Oprica C, Emtestam L, Hagstromer L, et al. Clinical and microbiological comparisons of isotretinoin vs. tetracycline in acne vulgaris. *Acta Derm Venereol* 2007;87:246-54.
43. Tan J, Humphrey S, Vender R, et al. A treatment for severe nodular acne: a randomized investigator-blinded, controlled, noninferiority trial comparing fixed-dose adapalene/benzoyl peroxide plus doxycycline vs. oral isotretinoin. *Br J Dermatol* 2014;171:1508-16.

Nast A et al., 2016 [5]. (siehe auch [6])

European Academy of Dermatology and Venereology/European Dermatology Forum (EDF)

European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne - update 2016

Fragestellung

Treatment of acne

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Update der LL-Version von 2011
- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist vereinzelt dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert; gültig bis 31. Dezember 2020

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, MEDLINE In-Process and EMBASE (via OvidSP) were systematically searched. For topical and systemic treatments, the search covered 2010 to 5th July 2015. The inception dates were determined by the literature search periods covered in the previous EU Acne Guideline.

LoE

- According to GRADE

Table 2 Generation of level of evidence

Level of evidence	Number of studies with specific grade of evidence
Summary of efficacy:	
1	At least 2 A studies
2	At least 1 A study and 1 B study
3	At least 1 A study
4	Less than 1 A study
Summary of safety/tolerability:	
1	At least 3 A studies
2	At least 2 A studies and 1 B study
3	At least 2 A studies
4	Less than 2 A studies

GoR

Strength of recommendation

In order to grade the recommendation a “standardized guideline” language was used:

- 1 is strongly recommended
- 2 can be recommended
- 3 can be considered
- 4 is not recommended
- 5 may not be used under any circumstances
- 6 a recommendation for or against treatment X cannot be made at the present time

Sonstige methodische Hinweise

- keine

Empfehlungen

Treatment of comedonal acne

Recommendations for comedonal acne ¹

High strength of recommendation

None

Medium strength of recommendation

Topical retinoids ² can be recommended for the treatment of comedonal acne.

Low strength of recommendation

Azelaic acid can be considered for the treatment of comedonal acne.

BPO can be considered for the treatment of comedonal acne.

Open recommendation

A recommendation for or against treatment of comedonal acne with visible light as monotherapy, lasers with visible wavelengths and lasers with infrared wavelengths, with intense pulsed light (IPL) and photodynamic therapy (PDT) cannot be made at the present time.

Negative recommendation

Topical antibiotics are not recommended for the treatment of comedonal acne.

Hormonal anti-androgens, systemic antibiotics and/or systemic isotretinoin are not recommended for the treatment of comedonal acne.

Artificial ultraviolet (UV) radiation is not recommended for the treatment of comedonal acne.

¹ Limitations can apply that may necessitate the use of a treatment with a lower strength of recommendation as a first line therapy (e.g. financial resources/reimbursement limitations, legal restrictions, availability, drug licensing).

² Adapalene to be preferred over tretinoin/isotretinoin (see chapter 5.4.1 in long version).

Treatment of papulopustular acne

Recommendations for mild to moderate papulopustular acne ¹

High strength of recommendation

The fixed-dose combination adapalene and BPO is strongly recommended for the treatment of mild to moderate papulopustular acne.

The fixed-dose combination BPO and clindamycin ² is strongly recommended for the treatment of mild to moderate papulopustular acne.

Medium strength of recommendation

Azelaic acid can be recommended for the treatment of mild to moderate papulopustular acne.

BPO can be recommended for the treatment of mild to moderate papulopustular acne.

A combination of a systemic antibiotic ^{2,3,4} with adapalene ⁵ can be recommended for the treatment of moderate papulopustular acne. ⁶

The fixed-dose combination clindamycin and tretinoin ² can be recommended for the treatment of mild to moderate papulopustular acne.

Topical retinoids ⁷ can be recommended for the treatment of mild to moderate papulopustular acne.

Low strength of recommendation

Blue light monotherapy can be considered for the treatment of mild to moderate papulopustular acne.

Oral zinc can be considered for the treatment of mild to moderate papulopustular acne.

Systemic antibiotic ^{2,3,4} in combination with azelaic acid ⁸ can be considered for the treatment of mild to moderate papulopustular acne.

A combination of a systemic antibiotic ^{2,3,4} with adapalene in fixed-dose combination with BPO ⁹ can be considered for the treatment of moderate papulopustular acne.

A combination of a systemic antibiotic ^{2,3,4} with BPO ¹⁰ can be considered for the treatment of moderate papulopustular acne.

The fixed-dose combination of erythromycin and isotretinoin ² can be considered for the treatment of mild to moderate papulopustular acne.

The fixed-dose combination of erythromycin and tretinoin ² can be considered for the treatment of mild to moderate papulopustular acne.

Open recommendation

Due to a lack of sufficient evidence, a recommendation for or against treatment of mild to moderate papulopustular acne with red light, IPL, Laser or PDT cannot be made at the present time.

Negative recommendation

Topical antibiotics as monotherapy are not recommended for the treatment of mild to moderate papulopustular acne.

Artificial UV radiation is not recommended for the treatment of mild to moderate papulopustular acne.

The fixed-dose combination of erythromycin and zinc is not recommended for the treatment of mild to moderate papulopustular acne.

Systemic therapy with anti-androgens, antibiotics, and/or isotretinoin is not recommended for the treatment of mild to moderate papulopustular acne.

¹Limitations can apply that may necessitate the use of a treatment with a lower strength of recommendation as a first line therapy (e.g. financial resources/reimbursement limit, legal restrictions, availability, drug licensing).

²Prescribers of antibiotics should be aware of the potential risk of the development of antibiotic resistances.

³Doxycycline and lymecycline (see chapter 5.4.2 in long version), limited to a treatment period of 3 months.

⁴In case of more widespread disease/moderate severity, initiation of a systemic treatment can be recommended.

⁵Only studies found on systemic AB + adapalene; isotretinoin and tretinoin can be considered for combination treatment based on expert opinion.

⁶The f.c. of clindamycin/tretinoin shows comparable efficacy and safety to the f.c. of BPO/clindamycin; downgrading to a medium strength of recommendation was done based on general concerns with respect to the development of antibiotic resistance.

⁷Adapalene to be preferred over tretinoin/isotretinoin (see chapter 5.4.1 in long version).

⁸Indirect evidence from nodular and conglobate acne and expert opinion.

⁹Indirect evidence from severe papulopustular acne.

¹⁰Indirect evidence from a study also including chlorhexidin, recommendation additionally based on expert opinion.

Recommendations for severe papulopustular/moderate nodular acne ¹

High strength of recommendation

Oral isotretinoin monotherapy is strongly recommended for the treatment of severe papulopustular/moderate nodular acne.

Medium strength of recommendation

Systemic antibiotics ^{2,3} in combination with adapalene ⁴, with the fixed-dose combination of adapalene and BPO, or in combination with azelaic acid ⁵ can be recommended for the treatment of severe papulopustular/moderate nodular acne.

Low strength of recommendation

Systemic antibiotics ^{2,3} in combination with BPO ⁵ can be considered for the treatment of severe papulopustular/moderate nodular acne.

For females: Hormonal anti-androgens in combination with systemic antibiotic ^{2,3} and topicals (apart from antibiotics) can be considered for the treatment of severe papulopustular/moderate nodular acne.

For females: Hormonal anti-androgens in combination with a topical treatment (apart from antibiotics) can be considered for the treatment of severe papulopustular/moderate nodular acne.

Open recommendation

Due to a lack of sufficient evidence, a recommendation for or against treatment of severe papulopustular/moderate nodular acne with red light, IPL, laser or PDT cannot be made at the present time.

Although PDT is effective in the treatment of severe papulopustular/moderate nodular acne, a recommendation for or against its use cannot be made at the present time due to a lack of standard treatment regimens that ensure a favourable profile of acute adverse reaction.

Negative recommendation

Single or combined topical monotherapy is not recommended for the treatment of severe papulopustular/moderate nodular acne.

Oral antibiotics as monotherapy are not recommended for the treatment of severe papulopustular/moderate nodular acne.

Oral anti-androgens as monotherapy are not recommended for the treatment of severe papulopustular/moderate nodular acne.

Visible light as monotherapy is not recommended for the treatment of severe papulopustular/moderate nodular acne.

Artificial UV radiation sources are not recommended as a treatment of severe papulopustular/moderate nodular acne.

¹Limitations can apply that may necessitate the use of a treatment with a lower strength of recommendation as a first line therapy (e.g. financial resources/reimbursement limit, legal restrictions, availability, drug licensing).

²Prescribers of antibiotics should be aware of the potential risk of the development of antibiotic resistances.

³Doxycycline and lymecycline (see chapter 5.4.2 in long version), limited to a treatment period of 3 months

⁴Only studies found on systemic AB + adapalene; isotretinoin and tretinoin can be considered for combination treatment based on expert opinion.

⁵Indirect evidence from nodular and conglobate acne and expert opinion.

⁶Indirect evidence from a study also including chlorhexidin, recommendation additionally based on expert opinion.

Treatment of nodular/conglobate acne

Recommendations for severe nodular/conglobate acne ¹

High strength of recommendation

Oral isotretinoin is strongly recommended as a monotherapy for the treatment of severe nodular/conglobate acne.

Medium strength of recommendation

Systemic antibiotics ^{2,3} in combination with the fixed-dose combination of adapalene and BPO or in combination with azelaic acid can be recommended for the treatment of severe nodular/conglobate acne.

Low strength of recommendation

Systemic antibiotics ^{2,3} in combination with adapalene ^{4,5} or BPO ⁵ can be considered for the treatment of severe nodular/conglobate acne.

For females: Hormonal anti-androgens in combination with systemic antibiotic ^{2,3} and topicals (apart from antibiotics) can be considered for the treatment of severe nodular/conglobate acne.

For females: Hormonal anti-androgens in combination with a topical treatment can be considered for the treatment of severe nodular/conglobate acne.

Open recommendation

Due to a lack of sufficient evidence, it is currently not possible to make a recommendation for or against treatment with IPL or laser in severe nodular/conglobate acne.

Although PDT is effective in the treatment of severe nodular/conglobate acne, it cannot yet be recommended due to a lack of standard treatment regimens that ensure a favourable profile of acute adverse reaction.

Negative recommendation

Topical monotherapy is not recommended for the treatment of conglobate acne.

Oral antibiotics are not recommended as monotherapy for the treatment of severe nodular/conglobate acne.

Oral anti-androgens are not recommended as monotherapy for the treatment of severe nodular/conglobate acne.

Artificial UV radiation sources are not recommended for the treatment of severe nodular/conglobate acne.

Visible light as monotherapy is not recommended for the treatment of severe nodular/conglobate acne.

¹Limitations can apply that may necessitate the use of a treatment with a lower strength of recommendation as a first line therapy (e.g. financial resources/reimbursement limit, legal restrictions, availability, drug licensing).

²Prescribers of antibiotics should be aware of the potential risk of the development of antibiotic resistances.

³Doxycycline and lymecycline (see chapter 5.4.2 in long version), limited to a treatment period of 3 months.

⁴Only studies found on systemic AB + adapalene; isotretinoin and tretinoin can be considered for combination treatment based on expert opinion.

⁵Indirect evidence from severe papulopustular acne.

Maintenance therapy

Recommendations for maintenance therapy

<p>High strength of recommendation None</p> <p>Medium strength of recommendation None</p> <p>Low strength of recommendation</p> <p>Comedonal acne Azelaic acid can be considered for the maintenance treatment of comedonal acne. Topical retinoid ¹ can be considered for the maintenance treatment of comedonal acne</p> <p>Mild to moderate papulopustular acne Azelaic acid can be considered for the maintenance treatment of mild to moderate papulopustular acne. Topical retinoid ¹ can be considered for the maintenance treatment of mild to moderate papulopustular acne.</p> <p>Severe papulopustular/moderate nodular acne and severe nodular/conglobate acne The fixed-dose combination adapalene and BPO ² can be considered for the maintenance treatment of severe papulopustular/moderate nodular acne and severe nodular/conglobate acne. Azelaic acid can be considered for the maintenance treatment of severe papulopustular/moderate nodular acne and severe nodular/conglobate acne. BPO ² can be considered for the maintenance treatment of severe papulopustular/moderate nodular acne and severe nodular/conglobate acne. Low dose systemic isotretinoin (max. 0.3 mg/kg/day) can be considered for the maintenance treatment of severe papulopustular/moderate nodular acne and severe nodular/conglobate acne. Topical retinoid ¹ can be considered for the maintenance treatment of severe papulopustular/moderate nodular acne and severe nodular/conglobate acne. For females: Continued hormonal anti-androgens ³ and topical treatment (apart from antibiotics) can be considered for the maintenance treatment of severe papulopustular/moderate nodular acne and severe nodular/conglobate acne.</p> <p>Open recommendation Due to a lack of sufficient evidence, it is currently not possible to make a recommendation for or against maintenance treatment with red light, blue light, IPL, laser, PDT or oral zinc.</p> <p>Negative recommendation Topical and/or systemic antibiotics as monotherapy or combination therapy are not recommended for maintenance treatment of acne. Artificial UV radiation is not recommended for maintenance treatment of acne.</p>

¹Preference for adapalene over isotretinoin/tretinoin.

²In case of continuing inflammatory lesions.

³Refer to national guidelines and EMA recommendations for precautions with respect to risk and duration of hormonal anti-androgens/combined oral contraceptives.

Zaenglein AL et al., 2016 [8].

American Academy of Dermatology/ American Academy of Dermatology Association

Guidelines of care for the management of acne vulgaris

Leitlinienorganisation/Fragestellung

This guideline addresses the management of adolescent and adult patients who present with acne vulgaris (AV). This document will discuss various acne treatments, including topical therapies, systemic agents, and physical modalities, including lasers and photodynamic therapy.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und Reviewprozess dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- systematic search of PubMed and the Cochrane Library database from May 2006 through September 2014

LoE

- Evidence was graded using a 3-point scale based on the quality of methodology and the overall focus of the study:

- I. Good-quality patient-oriented evidence (ie, evidence measuring outcomes that matter to patients: morbidity, mortality, symptom improvement, cost reduction, and quality of life).
- II. Limited-quality patient-oriented evidence.
- III. Other evidence, including consensus guidelines, opinion, case studies, or disease-oriented evidence (ie, evidence measuring intermediate, physiologic, or surrogate end points that may or may not reflect improvements in patient outcomes).

GoR

- available evidence was evaluated using a unified system called the Strength of Recommendation Taxonomy (SORT) developed by editors of the US family medicine and primary care journals (ie, American Family Physician, Family Medicine, Journal of Family Practice, and BMJ USA):

- Clinical recommendations were developed on the best available evidence tabled in the guideline. The strength of recommendation was ranked as follows:
- A. Recommendation based on consistent and good-quality patient-oriented evidence.
 - B. Recommendation based on inconsistent or limited-quality patient-oriented evidence.
 - C. Recommendation based on consensus, opinion, case studies, or disease-oriented evidence.

Sonstige methodische Hinweise

- keine

Empfehlungen

	Mild	Moderate	Severe
1st Line Treatment	Benzoyl Peroxide (BP) or Topical Retinoid -or- Topical Combination Therapy** BP + Antibiotic or Retinoid + BP or Retinoid + BP + Antibiotic	Topical Combination Therapy** BP + Antibiotic or Retinoid + BP or Retinoid + BP + Antibiotic -or- Oral Antibiotic + Topical Retinoid + BP -or- Oral Antibiotic + Topical Retinoid + BP + Topical Antibiotic	Oral Antibiotic + Topical Combination Therapy** BP + Antibiotic or Retinoid + BP or Retinoid + BP + Antibiotic -or- Oral Isotretinoin
Alternative Treatment	Add Topical Retinoid or BP (if not on already) -or- Consider Alternate Retinoid -or- Consider Topical Dapsone	Consider Alternate Combination Therapy -or- Consider Change in Oral Antibiotic -or- Add Combined Oral Contraceptive or Oral Spironolactone (Females) -or- Consider Oral Isotretinoin	Consider Change in Oral Antibiotic -or- Add Combined Oral Contraceptive or Oral Spironolactone (Females) -or- Consider Oral Isotretinoin

Fig 1. Treatment algorithm for the management of acne vulgaris in adolescents and young adults. The *double asterisks* (**) indicate that the drug may be prescribed as a fixed combination product or as separate component. *BP*, Benzoyl peroxide.

Zusammenfassung Empfehlungen

Table III. Strength of recommendations for the management and treatment of acne vulgaris

Recommendation	Strength of recommendation	Level of evidence	References
Grading/classification system	B	II, III	8-39
Microbiologic testing	B	II, III	40-48
Endocrinologic testing	B	I, II	49-56
Topical therapies			
Benzoyl peroxide	A	I, II	57-59
Topical antibiotics (eg, clindamycin and erythromycin)	A	I, II	60-66
Combination of topical antibiotics and benzoyl peroxide	A	I	67-69
Topical retinoids (eg, tretinoin, adapalene, and tazarotene)	A	I, II	70-81
Combination of topical retinoids and benzoyl peroxide/topical antibiotic	A	I, II	75,76
Azelaic acid	A	I	82,83
Dapsone	A	I, II	84-86
Salicylic acid	B	II	87
Systemic antibiotics			
Tetracyclines (eg, tetracycline, doxycycline, and minocycline)	A	I, II	88-91
Macrolides (eg, azithromycin and erythromycin)	A	I	92
Trimethoprim (with or without sulfamethoxazole)	B	II	93,94
Limiting treatment duration and concomitant/maintenance topical therapy	A	I, II	95-97
Hormonal agents			
Combined oral contraceptives	A	I	98-101
Spironolactone	B	II, III	102,103
Flutamide	C	III	104,105
Oral corticosteroids	B	II	106
Isotretinoin			
Conventional dosing	A	I, II	107-133
Low-dose treatment for moderate acne	A	I, II	134-138
Monitoring	B	II	139-142
iPLEDGE and contraception	A	II	143,144
Miscellaneous therapies and physical modalities			
Chemical peels	B	II, III	145-147
Intralesional steroids	C	III	148,149
Complementary and alternative therapies (eg, tea tree oil, herbal, and biofeedback)	B	II	150-156
Role of diet in acne			
Effect of glycemic index	B	II	157-161
Dairy consumption	B	II	162-164

Empfehlung Topische Therapien

Table V. Recommendations for topical therapies

Benzoyl peroxide or combinations with erythromycin or clindamycin are effective acne treatments and are recommended as monotherapy for mild acne, or in conjunction with a topical retinoid, or systemic antibiotic therapy for moderate to severe acne
Benzoyl peroxide is effective in the prevention of bacterial resistance and is recommended for patients on topical or systemic antibiotic therapy
Topical antibiotics (eg, erythromycin and clindamycin) are effective acne treatments, but are not recommended as monotherapy because of the risk of bacterial resistance
Topical retinoids are important in addressing the development and maintenance of acne and are recommended as monotherapy in primarily comedonal acne, or in combination with topical or oral antimicrobials in patients with mixed or primarily inflammatory acne lesions
Using multiple topical agents that affect different aspects of acne pathogenesis can be useful. Combination therapy should be used in the majority of patients with acne
Topical adapalene, tretinoin, and benzoyl peroxide can be safely used in the management of preadolescent acne in children
Azelaic acid is a useful adjunctive acne treatment and is recommended in the treatment of postinflammatory dyspigmentation
Topical dapsone 5% gel is recommended for inflammatory acne, particularly in adult females with acne
There is limited evidence to support recommendations for sulfur, nicotinamide, resorcinol, sodium sulfacetamide, aluminum chloride, and zinc in the treatment of acne

Empfehlung systemische Antibiotika

Table VI. Recommendations for systemic antibiotics

Systemic antibiotics are recommended in the management of moderate and severe acne and forms of inflammatory acne that are resistant to topical treatments

Doxycycline and minocycline are more effective than tetracycline, but neither is superior to each other

Although oral erythromycin and azithromycin can be effective in treating acne, its use should be limited to those who cannot use the tetracyclines (ie, pregnant women or children <8 years of age). Erythromycin use should be restricted because of its increased risk of bacterial resistance

Use of systemic antibiotics, other than the tetracyclines and macrolides, is discouraged because there are limited data for their use in acne. Trimethoprim-sulfamethoxazole and trimethoprim use should be restricted to patients who are unable to tolerate tetracyclines or in treatment-resistant patients

Systemic antibiotic use should be limited to the shortest possible duration. Re-evaluate at 3-4 months to minimize the development of bacterial resistance. Monotherapy with systemic antibiotics is not recommended

Concomitant topical therapy with benzoyl peroxide or a retinoid should be used with systemic antibiotics and for maintenance after completion of systemic antibiotic therapy

Empfehlungen Isotretinoin

Table IX. Recommendations for isotretinoin

Oral isotretinoin is recommended for the treatment of severe nodular acne

Oral isotretinoin is appropriate for the treatment of moderate acne that is treatment-resistant or for the management of acne that is producing physical scarring or psychosocial distress

Low-dose isotretinoin can be used to effectively treat acne and reduce the frequency and severity of medication-related side effects. Intermittent dosing of isotretinoin is not recommended

Routine monitoring of liver function tests, serum cholesterol, and triglycerides at baseline and again until response to treatment is established is recommended. Routine monitoring of complete blood count is not recommended

All patients treated with isotretinoin must adhere to the iPLEDGE risk management program

Females of child-bearing potential taking isotretinoin should be counseled regarding various contraceptive methods including user-independent forms

Prescribing physicians also should monitor their patients for any indication of inflammatory bowel disease and depressive symptoms and educate their patients about the potential risks with isotretinoin

Referenzen aus Leitlinien

57. Fyrand O, Jakobsen HB. Water-based versus alcohol-based benzoyl peroxide preparations in the treatment of acne vulgaris. *Dermatologica*. 1986;172:263-267.
58. Mills OH Jr, Kligman AM, Pochi P, Comite H. Comparing 2.5%, 5%, and 10% benzoyl peroxide on inflammatory acne vulgaris. *Int J Dermatol*. 1986;25:664-667.
59. Schutte H, Cunliffe WJ, Forster RA. The short-term effects of benzoyl peroxide lotion on the resolution of inflamed acne lesions. *Br J Dermatol*. 1982;106:91-94.
60. Mills O Jr, Thomsberry C, Cardin CW, Smiles KA, Leyden JJ. Bacterial resistance and therapeutic outcome following three months of topical acne therapy with 2% erythromycin gel versus its vehicle. *Acta Derm Venereol*. 2002;82:260-265.
61. Bernstein JE, Shalita AR. Topically applied erythromycin in inflammatory acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 1980;2:318-321.
62. Jones EL, Crumley AF. Topical erythromycin vs blank vehicle in a multiclinic acne study. *Arch Dermatol*. 1981;117: 551-553.
63. Shalita AR, Smith EB, Bauer E. Topical erythromycin v clindamycin therapy for acne. A multicenter, double-blind comparison. *Arch Dermatol*. 1984;120:351-355.
64. Leyden JJ, Shalita AR, Saatjian GD, Sefton J. Erythromycin 2% gel in comparison with clindamycin phosphate 1% solution in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 1987;16: 822-827.
65. Kuhlman DS, Callen JP. A comparison of clindamycin phosphate 1 percent topical lotion and placebo in the treatment of acne vulgaris. *Cutis*. 1986;38:203-206.
66. Becker LE, Bergstresser PR, Whiting DA, et al. Topical clindamycin therapy for acne vulgaris. A cooperative clinical study. *Arch Dermatol*. 1981;117:482-485.
67. Leyden JJ, Hickman JG, Jarratt MT, Stewart DM, Levy SF. The efficacy and safety of a combination benzoyl peroxide/clindamycin topical gel compared with benzoyl peroxide alone and a benzoyl peroxide/erythromycin combination product. *J Cutan Med Surg*. 2001;5:37-42.
68. Lookingbill DP, Chalker DK, Lindholm JS, et al. Treatment of acne with a combination clindamycin/benzoyl peroxide gel compared with clindamycin gel, benzoyl peroxide gel and vehicle gel: combined results of two double-blind investigations. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37:590-595.
69. Tschen EH, Katz HI, Jones TM, et al. A combination benzoyl peroxide and clindamycin topical gel compared with benzoyl peroxide, clindamycin phosphate, and vehicle in the treatment of acne vulgaris. *Cutis*. 2001;67:165-169.
70. Krishnan G. Comparison of two concentrations of tretinoin solution in the topical treatment of acne vulgaris. *Practitioner*. 1976;216:106-109.
71. Bradford LG, Montes LF. Topical application of vitamin A acid in acne vulgaris. *South Med J*. 1974;67:683-687.

72. Shalita AR, Chalker DK, Griffith RF, et al. Tazarotene gel is safe and effective in the treatment of acne vulgaris: a multicenter, double-blind, vehicle-controlled study. *Cutis*. 1999;63: 349-354.
73. Shalita A, Weiss JS, Chalker DK, et al. A comparison of the efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and tretinoin gel 0.025% in the treatment of acne vulgaris: a multicenter trial. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34:482-485.
74. Cunliffe WJ, Caputo R, Dreno B, et al. Clinical efficacy and safety comparison of adapalene gel and tretinoin gel in the treatment of acne vulgaris: Europe and U.S. multicenter trials. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36(6 pt 2):S126-S134.
75. Richter JR, Bousema MT, De Boule KLV, Degreef HJ, Poli F. Efficacy of a fixed clindamycin phosphate 1.2%, tretinoin 0.025% gel formulation (Velac) in the topical control of facial acne lesions. *J Dermatolog Treat*. 1998;9:81-90.
76. Zouboulis CC, Derumeaux L, Decroix J, Maciejewska-Udziela B, Cambazard F, Stuhler A. A multicentre, single-blind, randomized comparison of a fixed clindamycin phosphate/tretinoin gel formulation (Velac) applied once daily and a clindamycin lotion formulation (Dalacin T) applied twice daily in the topical treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2000;143:498-505.
77. Christiansen JV, Gadborg E, Ludvigsen K, et al. Topical tretinoin, vitamin A acid (Ainol) in acne vulgaris. A controlled clinical trial. *Dermatologica*. 1974;148:82-89.
78. Dunlap FE, Mills OH, Tuley MR, Baker MD, Plott RT. Adapalene 0.1% gel for the treatment of acne vulgaris: its superiority compared to tretinoin 0.025% cream in skin tolerance and patient preference. *Br J Dermatol*. 1998; 139(suppl 52):17-22.
79. Kakita L. Tazarotene versus tretinoin or adapalene in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43: S51-S54.
80. Webster GF, Berson D, Stein LF, Fivenson DP, Tanghetti EA, Ling M. Efficacy and tolerability of once-daily tazarotene 0.1% gel versus once-daily tretinoin 0.025% gel in the treatment of facial acne vulgaris: a randomized trial. *Cutis*. 2001;67:4-9.
81. Galvin SA, Gilbert R, Baker M, Guibal F, Tuley MR. Comparative tolerance of adapalene 0.1% gel and six different tretinoin formulations. *Br J Dermatol*. 1998; 139(suppl 52):34-40.
82. Cunliffe WJ, Holland KT. Clinical and laboratory studies on treatment with 20% azelaic acid cream for acne. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1989;143:31-34.
83. Katsambas A, Graupe K, Stratigos J. Clinical studies of 20% azelaic acid cream in the treatment of acne vulgaris. Comparison with vehicle and topical tretinoin. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1989;143:35-39.
84. Draelos ZD, Carter E, Maloney JM, et al. Two randomized studies demonstrate the efficacy and safety of dapsone gel, 5% for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:439.e1-439.e10.
85. Lucky AW, Maloney JM, Roberts J, et al. Dapsone gel 5% for the treatment of acne vulgaris: safety and efficacy of long-term (1 year) treatment. *J Drugs Dermatol*. 2007;6: 981-987.
86. Tanghetti E, Harper JC, Oefelein MG. The efficacy and tolerability of dapsone 5% gel in female vs male patients with facial acne vulgaris: gender as a clinically relevant outcome variable. *J Drugs Dermatol*. 2012;11:1417-1421.
87. Shalita AR. Treatment of mild and moderate acne vulgaris with salicylic acid in an alcohol-detergent vehicle. *Cutis*. 1981; 28:556-558, 561.
88. Garner SE, Eady A, Bennett C, Newton JN, Thomas K, Popescu CM. Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(8):CD002086.
89. Leyden JJ, Bruce S, Lee CS, et al. A randomized, phase 2, dose-ranging study in the treatment of moderate to severe inflammatory facial acne vulgaris with doxycycline calcium. *J Drugs Dermatol*. 2013;12:658-663.
90. Lebrun-Vignes B, Kreft-Jais C, Castot A, Chosidow O, French Network of Regional Centers of Pharmacovigilance. Comparative analysis of adverse drug reactions to tetracyclines: results of a French national survey and review of the literature. *Br J Dermatol*. 2012;166:1333-1341.
91. Kermani TA, Ham EK, Camilleri MJ, Warrington KJ. Polyarteritis nodosa-like vasculitis in association with minocycline use: a single-center case series. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;42:213-221.
92. Rafiei R, Yaghoobi R. Azithromycin versus tetracycline in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatolog Treat*. 2006;17: 217-221.
93. Jen I. A comparison of low dosage trimethoprim/sulfamethoxazole with oxytetracycline in acne vulgaris. *Cutis*. 1980;26:106-108.
94. Fenner JA, Wiss K, Levin NA. Oral cephalexin for acne vulgaris: clinical experience with 93 patients. *Pediatr Dermatol*. 2008; 25:179-183.
95. Gold LS, Cruz A, Eichenfield L, et al. Effective and safe combination therapy for severe acne vulgaris: a randomized, vehicle-controlled, double-blind study of adapalene 0.1%-benzoyl peroxide 2.5% fixed-dose combination gel with doxycycline hyclate 100 mg. *Cutis*. 2010;85:94-104.
96. Leyden J, Thiboutot DM, Shalita AR, et al. Comparison of tazarotene and minocycline maintenance therapies in acne vulgaris: a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group study. *Arch Dermatol*. 2006;142:605-612.
97. Margolis DJ, Fanelli M, Hoffstad O, Lewis JD. Potential association between the oral tetracycline class of antimicrobials used to treat acne and inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2610-2616.
107. Amichai B, Shemer A, Grunwald MH. Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54: 644-646.
108. Goldstein JA, Socha-Szott A, Thomsen RJ, Pochi PE, Shalita AR, Strauss JS. Comparative effect of isotretinoin and etretinate on acne and sebaceous gland secretion. *J Am Acad Dermatol*. 1982;6:760-765.
109. Jones DH, King K, Miller AJ, Cunliffe WJ. A dose-response study of 13-cis-retinoic acid in acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 1983;108:333-343.
110. Layton AM, Knaggs H, Taylor J, Cunliffe WJ. Isotretinoin for acne vulgaris 10 years later: a safe and successful treatment. *Br J Dermatol*. 1993;129:292-296.
111. Lehucher-Ceyrac D, Weber-Buisset MJ. Isotretinoin and acne in practice: a prospective analysis of 188 cases over 9 years. *Dermatology*. 1993;186:123-128.
112. Peck GL, Olsen TG, Butkus D, et al. Isotretinoin versus placebo in the treatment of cystic acne. A randomized double-blind study. *J Am Acad Dermatol*. 1982;6:735-745.
113. Rubinow DR, Peck GL, Squillace KM, Gantt GG. Reduced anxiety and depression in cystic acne patients after successful treatment with oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 1987;17:25-32.

114. Stainforth JM, Layton AM, Taylor JP, Cunliffe WJ. Isotretinoin for the treatment of acne vulgaris: which factors may predict the need for more than one course? *Br J Dermatol.* 1993;129: 297-301.
115. Strauss JS, Leyden JJ, Lucky AW, et al. A randomized trial of the efficacy of a new micronized formulation versus a standard formulation of isotretinoin in patients with severe recalcitrant nodular acne. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45: 187-195.
116. Strauss JS, Rapini RP, Shalita AR, et al. Isotretinoin therapy for acne: results of a multicenter dose-response study. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10:490-496.
117. Strauss JS, Stranieri AM. Changes in long-term sebum production from isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol.* 1982;6:751-756.
118. Goldsmith LA, Bolognia JL, Callen JP, et al. American Academy of Dermatology Consensus Conference on the safe and optimal use of isotretinoin: summary and recommendations. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:900-906.
119. Lehucher-Ceyrac D, de La Salmoniere P, Chastang C, Morel P. Predictive factors for failure of isotretinoin treatment in acne patients: results from a cohort of 237 patients. *Dermatology.* 1999;198:278-283.
120. Strauss JS, Leyden JJ, Lucky AW, et al. Safety of a new micronized formulation of isotretinoin in patients with severe recalcitrant nodular acne: a randomized trial comparing micronized isotretinoin with standard isotretinoin. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:196-207.
121. Webster GF, Leyden JJ, Gross JA. Comparative pharmacokinetic profiles of a novel isotretinoin formulation (isotretinoin-Lidose) and the innovator isotretinoin formulation: a randomized, 4-treatment, crossover study. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69:762-767.
122. Alhusayen RO, Juurlink DN, Mamdani MM, Morrow RL, Shear NH, Dormuth CR. Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *J Invest Dermatol.* 2013;133:907-912.
123. Crockett SD, Gulati A, Sandler RS, Kappelman MD. A causal association between isotretinoin and inflammatory bowel disease has yet to be established. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104:2387-2393.
124. Crockett SD, Porter CQ, Martin CF, Sandler RS, Kappelman MD. Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105:1986-1993.
125. Etmnan M, Bird ST, Delaney JA, Bressler B, Brophy JM. Isotretinoin and risk for inflammatory bowel disease: a nested case-control study and meta-analysis of published and unpublished data. *JAMA Dermatol.* 2013;149: 216-220.
126. Reddy D, Siegel CA, Sands BE, Kane S. Possible association between isotretinoin and inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1569-1573.
127. Sundstrom A, Alfredsson L, Sjolín-Forsberg G, Gerden B, Bergman U, Jokinen J. Association of suicide attempts with acne and treatment with isotretinoin: retrospective Swedish cohort study. *BMJ.* 2010;341:c5812.
128. Bozdogan KE, Gulseren S, Guven F, Cam B. Evaluation of depressive symptoms in acne patients treated with isotretinoin. *J Dermatolog Treat.* 2009;20:293-296.
129. Chia CY, Lane W, Chibnall J, Allen A, Siegfried E. Isotretinoin therapy and mood changes in adolescents with moderate to severe acne: a cohort study. *Arch Dermatol.* 2005;141: 557-560.
130. Cohen J, Adams S, Patten S. No association found between patients receiving isotretinoin for acne and the development of depression in a Canadian prospective cohort. *Can J Clin Pharmacol.* 2007;14:e227-e233.
131. Jick SS, Kremers HM, Vasilakis-Scaramozza C. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide, and attempted suicide. *Arch Dermatol.* 2000;136:1231-1236.
132. Nevoralova Z, Dvorakova D. Mood changes, depression and suicide risk during isotretinoin treatment: a prospective study. *Int J Dermatol.* 2013;52:163-168.
133. Rehn LM, Meririnne E, Hook-Nikanne J, Isometsa E, Henriksson M. Depressive symptoms and suicidal ideation during isotretinoin treatment: a 12-week follow-up study of male Finnish military conscripts. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:1294-1297.
134. Agarwal US, Besarwal RK, Bhola K. Oral isotretinoin in different dose regimens for acne vulgaris: a randomized comparative trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011;77: 688-694.
135. Akman A, Durusoy C, Senturk M, Koc CK, Soyurk D, Alpsoy E. Treatment of acne with intermittent and conventional isotretinoin: a randomized, controlled multicenter study. *Arch Dermatol Res.* 2007;299:467-473.
136. Borghi A, Mantovani L, Minghetti S, Giari S, Virgili A, Bettoli V. Low-cumulative dose isotretinoin treatment in mild-to-moderate acne: efficacy in achieving stable remission. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:1094-1098.
137. Kaymak Y, Ilter N. The effectiveness of intermittent isotretinoin treatment in mild or moderate acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:1256-1260.
138. Lee JW, Yoo KH, Park KY, et al. Effectiveness of conventional, low-dose and intermittent oral isotretinoin in the treatment of acne: a randomized, controlled comparative study. *Br J Dermatol.* 2011;164:1369-1375.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 5 of 12, May 2019)
am 09.05.2019

#	Suchfrage
1	[mh "acne vulgaris"]
2	acne:ti,ab,kw or akne:ti,ab,kw
3	#1 or #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from May 2014 to May 2019

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 09.05.2019

#	Suchfrage
1	acne vulgaris[mh]
2	acne[tiab] OR akne[tiab]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw] OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab]))

	OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))
5	((#4) AND ("2014/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
6	(#5) NOT retracted publication[ptyp]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 09.05.2019

#	Suchfrage
1	acne vulgaris[mh]
2	acne[tiab] OR akne[tiab]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
5	((#4) AND ("2014/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
6	(#5) NOT retracted publication[ptyp]

Referenzen

1. **Asai Y, Baibergenova A, Dutil M, Humphrey S, Hull P, Lynde C, et al.** Management of acne: Canadian clinical practice guideline. *CMAJ* 2016;188(2):118-126.
2. **Costa CS, Bagatin E, Martimbianco ALC, da Silva EMK, Lúcio MM, Magin P, et al.** Oral isotretinoin for acne. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2018(11):CD009435. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009435.pub2>.
3. **Kim JE, Park AY, Lee SY, Park YL, Whang KU, Kim HJ.** Comparison of the efficacy of Azithromycin versus Doxycycline in acne vulgaris: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Dermatol* 2018;30(4):417-426.
4. **Le Cleach L, Lebrun-Vignes B, Bachelot A, Beer F, Berger P, Brugere S, et al.** Guidelines for the management of acne: recommendations from a French multidisciplinary group. *Br J Dermatol* 2017;177(4):908-913.
5. **Nast A, Dreno B, Bettoli V, Bukvic Mokos Z, Degitz K, Dressler C, et al.** European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne - update 2016. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(8):1261-1268.
6. **Nast A, Rosumeck S, Erdmann R, Alsharif U, Dressler C, Werner RN.** Methods report on the development of the European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne - update 2016. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(8):e1-e28.
7. **Vallerand IA, Lewinson RT, Farris MS, Sibley CD, Ramien ML, Bulloch AGM, et al.** Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review. *Br J Dermatol* 2018;178(1):76-85.
8. **Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al.** Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016;74(5):945-973.

Anhang

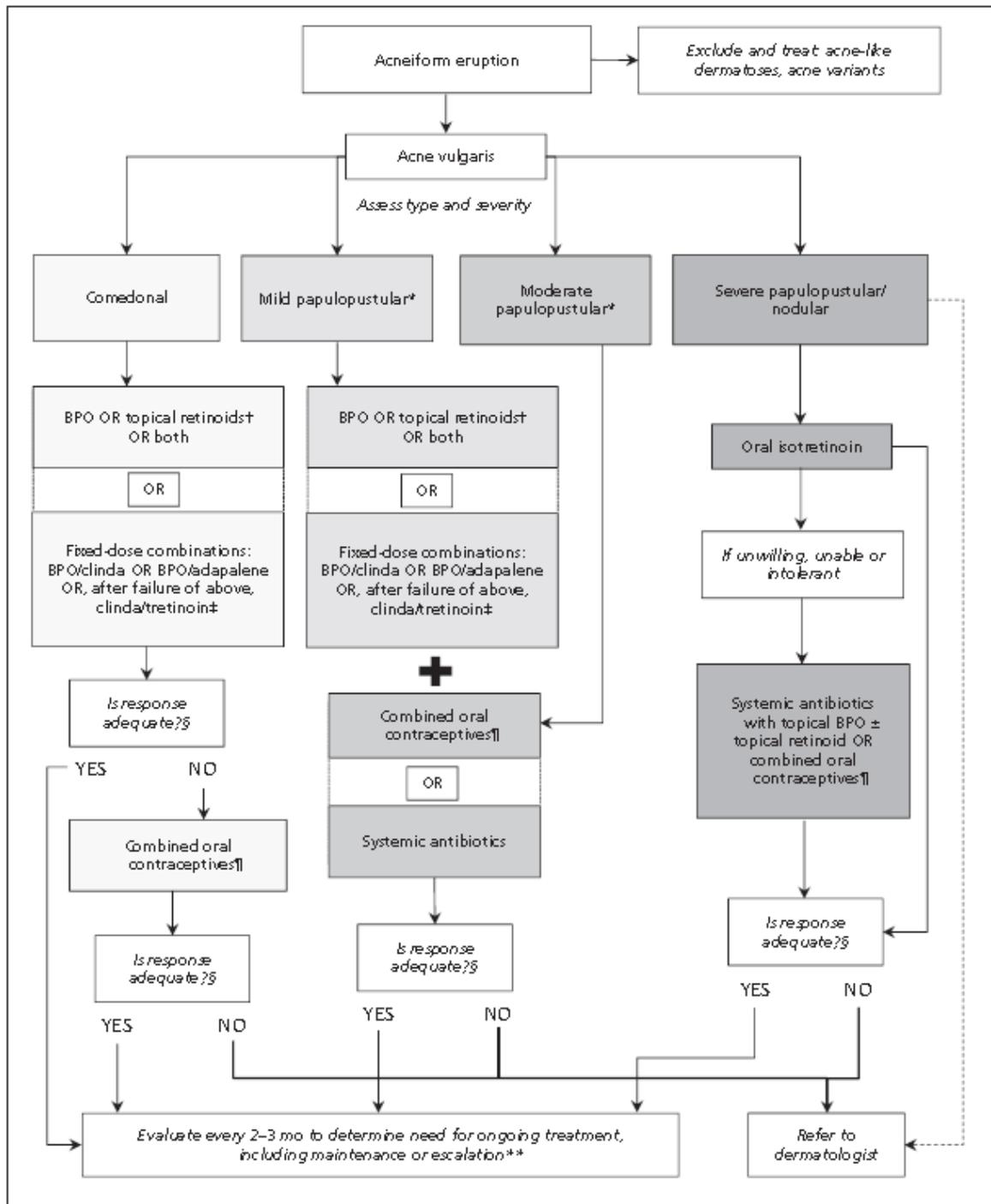


Figure 2: Clinical treatment algorithm for acne. A complete list of recommendations is available in the full guideline (Appendix 4, available at www.cmaj.ca/lookup/suppl/doi:10.1503/cmaj.140665/-/DC1). BPO = benzoyl peroxide, clinda = clindamycin, dashed line = optional path. *Blue light and oral zinc may be considered for mild-to-moderate papulopustular acne (low strength of recommendation). †Best evidence is for adapalene and tazarotene. ‡Lower-quality evidence available for clindamycin-tretinoin gel. §Evaluate after 2–3 months. ¶For women only. **Evaluate monthly for isotretinoin.

Abbildung 3: Treatment Algorithm, Asai et al. [1]

Figure 3. Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Agarwal 2011	+	+	-	-	-	+	-
Ahmad 2015	?	?	-	-	+	+	+
Akman 2007	?	?	?	?	-	+	+
Corlin 1984	?	?	-	?	-	+	?
Cumurcu 2009	?	?	?	?	-	-	+
De 2011	?	?	?	?	-	+	+
Dhaked 2016	?	?	?	?	-	+	+
Dhir 2008	?	?	-	?	-	-	+
Faghihi 2014	?	?	+	+	+	+	+
Farrell 1980	+	?	+	?	-	+	?
Goldstein 1982	?	?	+	?	?	+	+
Gollnick 2001	?	?	-	?	-	-	+
Jones 1983a	?	?	?	?	-	+	?
Jones 1983b	?	?	+	+	?	-	+
Kapadia 2005	?	?	?	?	+	-	+
King 1982	?	?	?	?	+	+	?
Lee 2011	+	?	-	+	-	+	+
Leheta 2011	?	?	?	?	?	-	+
Lester 1985	?	?	?	?	-	+	?
Oprica 2007	+	+	-	?	-	+	?
Peck 1982	+	?	?	?	+	-	?
Pigatto 1986	?	?	?	?	+	-	+
Prendiville 1988	?	?	-	?	-	-	?
Rademaker 2013b	?	?	+	+	-	+	?
Shetti 2013	?	?	-	?	?	-	+
Strauss 1984	+	?	?	?	-	-	+
Strauss 2001	?	?	?	?	-	-	?
Tan 2014	+	+	-	+	-	+	?
Van der Meeren 1983	?	?	?	?	-	+	+
Wahab 2008	+	-	-	-	+	+	+
Webster 2014	?	+	+	+	-	+	?

Abbildung 4: Risk of Bias included studies, Costa et al. [2]