

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Trifaroten (Selgamis[®])

Galderma Laboratorium GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 13.08.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse aus PERFECT-1 und -2.....	15
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	27

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: Bindungsspezifität Trifaroten im Vergleich zu Retinoiden der ersten und dritten Generation.....	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMNutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CDLQI	<i>Children´s Dermatology Life Quality Index</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
KI	Konfidenzintervall
LSMD	<i>Least squares mean difference</i>
IGA	<i>Investigator´s Global Assessment</i>
PGA	<i>Physician´s Global Assessment</i>
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
RAR	Retinsäure-A-Rezeptor
RR	Relatives Risiko
SGB V	Fünftes Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>) nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Galderma Laboratorium GmbH
Anschrift:	Toulouser Allee 23a 40211 Düsseldorf

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Galderma Laboratorium GmbH
Anschrift:	Toulouser Allee 23a 40211 Düsseldorf

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Trifaroten
Handelsname:	Selgamis®
ATC-Code:	D10AD06

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Acne vulgaris ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Talgdrüsenfollikel im Gesicht und/oder am Rumpf. Ursachen der Akne sind eine gesteigerte Talgproduktion (Seborrhö), eine folliculäre Hyperkeratose (Verhornungsstörung), die Besiedlung der Talgdrüsen mit *Cutibacterium acnes* sowie folliculäre Entzündungsreaktionen.

Trifaroten ist ein topisches Retinoid zur Behandlung der mittelschweren *Acne vulgaris* und greift mit seiner antiinflammatorischen, komedolytischen und keratolytischen Wirkung gezielt in die Akne-Pathogenese im Gesicht und am Rumpf ein.

Retinoide als Grundpfeiler der Aknetherapie gehören zu Zellkern-Rezeptor-Agonisten, die in mehreren Generationen immer weiter entwickelt werden: Retinol (Vitamin A), Tretinoin (all-*trans*-Retinsäure) und Isotretinoin (13-*cis*-Retinsäure) gehören zu der ersten Generation, Etretinat und der Metabolit Acitretin gehören zu der zweiten Generation, Adapalen und Tazaroten zählen zu der dritten Generation, dem nun Trifaroten als vierte Generation mit einem noch zielgerichteteren Wirkmechanismus folgt.

Retinoide binden primär an Retinsäure-A-Rezeptoren (RAR) und unterdrücken so die Bildung entzündungsfördernder Interleukine und aktivieren zum anderen die Kollagensynthese. RAR haben jeweils drei Isoformen α , β und γ . RAR α wird im Körper ubiquitär ausgebildet, RAR β wird in den Hautzellen (Keratinocyten) der Dermis und RAR γ in der Epidermis produziert und ist in der Erwachsenenhaut kaum auffindbar. Die RAR γ -Isoform macht 90 % der in der Haut vorkommenden RAR aus. Die Zielgerichtetheit (Rezeptorselektivität) der verfügbaren Retinoide unterscheidet sich deutlich: Tretinoin bindet unspezifisch an alle RAR-Isoformen und hat eine hohe hautreizende Wirkung. Das weiterentwickelte Adapalen bindet gezielt an RAR β und RAR γ . Es löst sich schneller im Sebum und ist in der Wirksamkeit und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Hautverträglichkeit den älteren Retinoiden deutlich überlegen. Trifaroten ist ein hochselektiver, stark wirksamer RAR γ -Agonist.

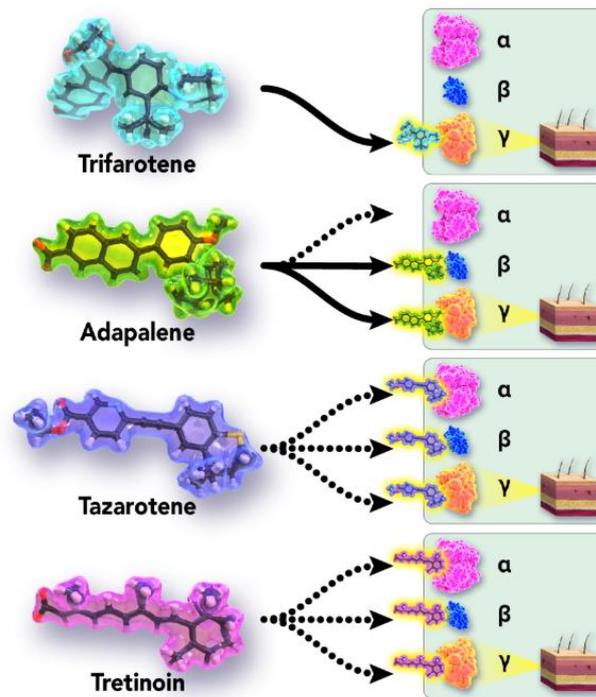


Abbildung 1-1: Bindungsspezifität Trifaroten im Vergleich zu Retinoiden der ersten und dritten Generation.

Quelle: Eigene Darstellung

Trifaroten wurde gezielt für die großflächige kutane (Langzeit-)Anwendung im Gesicht und am Rumpf entwickelt und RAR γ als Zielstruktur gewählt. RAR γ kommt primär in der Epidermis vor und hat eine besondere Funktion in der Differenzierung von Keratinozyten. Mit der selektiven Regulation von RAR γ greift Trifaroten sehr gezielt die gestörte Keratinozyten-Differenzierung ein und wirkt komedolytisch. Trifaroten zeigt zudem eine entzündungshemmende Aktivität und reduziert signifikant entzündlichen Läsionen auf der Haut.

Die Selektivität von Trifaroten wurde mittels Retinsäure-Rezeptor-Profilings-Assays gezeigt. Die mittlere Effektdosis (EC₅₀) für RAR γ beträgt 7,7 nM. Dieser Wert ist 16-fach und 65-fach niedriger als die EC₅₀ für RAR β und RAR α . Diese Selektivität trägt zu dem verbesserten lokalen Toleranzprofil im Vergleich zu früheren Generationen von Retinoiden bei. Die gemessene EC₅₀ von Tretinoin auf RAR γ betrug 0,7 nM, die von Adapalene 9 nM und die von Tazaroten 11 nM. Die Wirksamkeit auf den RAR γ ist daher für Adapalene, Tazaroten und Trifaroten ähnlich.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Vergleich zu Retinoiden der ersten oder dritten Generation ist die systemische Aufnahme von Trifaroten sehr gering. Nach vierwöchiger Behandlung mit Trifaroten 50 µg/g Creme unter maximalen Anwendungsbedingungen im Gesicht und am Rumpf hatten sieben von neunzehn (37 %) erwachsenen Probanden quantifizierbare Trifaroten-Plasmaspiegel. Diese maximalen Plasmakonzentrationen reichten von unterhalb der Bestimmungsgrenze (< 5 pg/ml) bis 10 pg/ml. Nur drei der siebzehn (18 %) pädiatrischen Probanden hatten eine quantifizierbare systemische Exposition (< 5 pg/ml bis 9 pg/ml). Trifaroten wird schnell von hepatischen Zellen abgebaut. Es gab keine Anzeichen für eine systemische Akkumulation und auch bei einer Langzeitanwendung ist diese nicht zu erwarten. Trifaroten ist insbesondere aufgrund der höheren Rezeptorselektivität, der geringen systemischen Verfügbarkeit und des daraus resultierenden Sicherheitsprofils für die großflächige, topische (Langzeit-)Anwendung im Bereich des Gesichtes und des Rumpfes geeignet.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
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.	15. April 2020	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
-	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<i>Acne vulgaris</i> im Gesicht und/oder am Rumpf bei Patienten ab zwölf Jahren, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind	Topische Kombinationstherapie aus Adapalen und Benzoylperoxid oder topische Kombinationstherapie aus Clindamycin und Benzoylperoxid
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Galderma hat am 11. Juli 2019 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA gemäß § 8 Absatz 1 AMNutzenV zu der Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Trifaroten geführt. Der G-BA hat darin für Trifaroten in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie eine topische Kombinationstherapie aus Adapalen und Benzoylperoxid oder eine topische Kombinationstherapie aus Clindamycin und Benzoylperoxid bestimmt. Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Galderma stimmt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA zu und benennt die Kombinationstherapien Epiduo[®], Epiduo[®] Forte sowie Duac[®] in beiden verfügbaren Wirkstärken als zweckmäßige Vergleichstherapie. Die Kombinationen aus Adapalen und Benzoylperoxid sowie Clindamycin und Benzoylperoxid werden als Fixkombinationen zugrunde gelegt. Das entspricht der leitliniengerechten Therapie von Patienten mit mittelschwerer *Acne vulgaris*. Fixkombinationen sind in der Wirksamkeit einer freien Kombination der Einzelsubstanzen überlegen und diesen gemäß den aktuellen Leitlinien vorzuziehen. Die konsekutive Applikation von Adapalen und Benzoylperoxid führte im

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vergleich zu der Fixkombination zu einer geringeren transdermalen Penetration des Wirkstoffes Adapalen. Zudem sinkt die Anwendungsadhärenz der Patienten mit zunehmender Komplexität der Behandlung und der Therapieerfolg ist bei der einmal täglichen Anwendung topischer Fixkombinationen in der Akne vergleichsweise hoch.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die zulassungsbegründenden Phase-III-Studien PERFECT-1 und -2 stellen den medizinischen Nutzen von Trifaroten dar (siehe Tabelle 1-7). Ergänzend zeigt die unkontrollierte Phase-III-Studie SATISFY die Ergebnisse zur Langzeitwirksamkeit und Sicherheit von Trifaroten.

Morbidität

Die Ergebnisse der Studien PERFECT-1 und -2 belegen die Wirksamkeit der Behandlung mit Trifaroten in den patientenrelevanten Morbiditätsendpunkten Therapieerfolgsrate im Gesicht gemäß *Investigator's Global Assessment* (IGA), Therapieerfolgsrate am Rumpf gemäß *Physician's Global Assessment* (PGA), der Reduktion der Anzahl entzündlicher und nichtentzündlicher Läsionen im Gesicht und am Rumpf sowie der Selbsteinschätzung der Verbesserung der Akne der Studienteilnehmer.

Für alle untersuchten Morbiditätsendpunkte zeigt sich in beiden Studien eine statistisch signifikante Überlegenheit von Trifaroten gegenüber Vehikel im Hinblick auf die Verringerung der Krankheitssymptome im Gesicht und am Rumpf, die sich in der meta-analytischen Zusammenfassung der Studienergebnisse bestätigt:

- Signifikant mehr Patienten weisen nach zwölf Wochen unter Trifaroten eine vollständig oder nahezu vollständig abgeheilte Haut im Gesicht (IGA 0/1) auf.
- Signifikant mehr Patienten weisen nach zwölf Wochen unter Trifaroten eine vollständig oder nahezu vollständig abgeheilte Haut am Rumpf (PGA 0/1) auf.
- Die Anzahl der entzündlichen und der nicht entzündlichen Läsionen im Gesicht und am Rumpf verringert sich innerhalb der zwölfwöchigen Behandlungsphase signifikant stärker unter Trifaroten.
- Signifikant mehr Patienten unter Trifaroten schätzen die Verbesserung ihrer Akne nach zwölf Wochen Behandlung als vollständige oder deutliche Verbesserung ein.

In der Langzeitstudie SATISFY zeigt sich darüber hinaus, dass der Anteil der Patienten mit IGA 0/1 bzw. PGA 0/1 sowie der Anteil der Patienten mit einer relevanten Verbesserung der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Akne bei einer Behandlung über Woche 12 hinaus weiter steigt. Die Wirksamkeit der Behandlung mit Trifaroten ist somit langanhaltend und nimmt bei den Patienten, die nach zwölf Wochen noch nicht den maximalen Therapieeffekt erreicht haben, weiter zu.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse der Studien PERFECT-1 und -2 zur Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß DLQI zeigen nach zwölf Wochen Behandlung für die Patienten ab 17 Jahren keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die jüngeren Studienteilnehmer, die den CDLQI zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nutzten, zeigen die Einzelergebnisse der Studien keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Meta-Analyse ergibt einen statistisch signifikanten Nachteil für Trifaroten hinsichtlich des Anteils der Patienten, die nach zwölf Wochen Behandlung einen CDLQI 0/1 erreichen.

Die mittlere Beeinträchtigung der Lebensqualität bei den jüngeren Studienteilnehmern zu Beginn der Studien ist gering und eine starke Verbesserung infolge der Behandlung ist nicht zu erwarten. Kinder und Jugendliche mit Akne sind sich nicht der Behandlungsnotwendigkeit und des Risikos der Entstehung bleibender Narben bewusst. Die Akne wird in diesem Lebensalter sowohl von betroffenen jungen Patienten als auch von Personen im sozialen Umfeld weitestgehend als temporäre Veränderung oder Unreinheit der Haut wahrgenommen und akzeptiert. Die temporären Nebenwirkungen der Behandlung der von Kindern und Jugendlichen oftmals als nicht behandlungsbedürftig empfundenen Akne mit einer aktiven Substanz wie Trifaroten können die gesundheitsbezogene Lebensqualität zusätzlich beeinflussen.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die Auswertungen zu den dokumentierten UE belegen die Sicherheit und Verträglichkeit von Trifaroten.

Hinsichtlich jeglicher UE ergibt sich in der Studie PERFECT-1 ein statistisch signifikanter Nachteil für Trifaroten gegenüber Vehikel. In der Studie PERFECT-2 zeigt sich kein Unterschied in der Häufigkeit jeglicher UE. Die Art der auftretenden UE entspricht dem erwarteten Nebenwirkungsprofil. Die häufigsten UE sind Ereignisse der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, dabei wurden insbesondere die PT „Reizung an der Applikationsstelle“ und „Pruritus an der Applikationsstelle“ dokumentiert. Diese Ereignisse treten unter Trifaroten häufiger auf als unter Vehikel. Weiterhin sind Ereignisse der SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ unter Trifaroten häufiger als unter Vehikel.

SUE sind sowohl unter Vehikel als auch unter Trifaroten sehr selten, und keines der schwerwiegenden Ereignisse wird als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend eingestuft. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Trifaroten und Vehikel im Hinblick auf das Auftreten von SUE.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapieabbrüche aufgrund von UE treten statistisch signifikant häufiger unter Trifaroten auf, sind in beiden Studien jedoch selten. Am häufigsten führen Ereignisse der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und insbesondere das Ereignis „Reizung an der Applikationsstelle“ zu einem Abbruch der Behandlung mit Trifaroten.

Hautreaktionen bzw. Hautirritationen im Gesicht und am Rumpf treten häufiger bei Anwendung von Trifaroten im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Die Ereignisse sind jedoch in den meisten Fällen von milder oder moderater Schwere. Zudem sind die auftretenden Hautreaktionen in der überwiegenden Mehrheit der Fälle transient und klingen im Laufe der Behandlung schnell ab.

Die Daten der Langzeitstudie SATISFY bestätigen das gute Sicherheitsprofil von Trifaroten. Die Mehrheit der aufgetretenen UE wurde in den ersten drei Monaten der Behandlung dokumentiert. Insbesondere die Therapieabbrüche aufgrund von UE treten fast alle in den ersten drei Behandlungsmonaten auf. Bei langfristiger Anwendung von Trifaroten kommt es nicht zu einer Zunahme der UE und nicht zu einem gehäuftem Auftreten von UE, die einen Abbruch der Anwendung von Trifaroten erfordern. Somit ist die langfristige Behandlung mit Trifaroten und insbesondere die großflächige Anwendung am Rumpf über einen Zeitraum von 52 Wochen nachgewiesenermaßen gut verträglich und sicher.

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse aus PERFECT-1 und -2

Endpunktkategorie Endpunkt	Trifaroten vs. Vehikel	
	PERFECT-1 PERFECT-2 Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Meta-Analyse Effektschätzer [95 %-KI]
Morbidität		
Therapieerfolgsrate im Gesicht (IGA 0/1)	RR: 1,53 [1,24; 1,87] p < 0,001 RR: 1,71 [1,45; 2,02] p < 0,001	RR: 1,64 [1,44; 1,86]
Therapieerfolgsrate am Rumpf (PGA 0/1)	RR: 1,41 [1,18; 1,69] p < 0,001 RR: 1,50 [1,29; 1,75] p < 0,001	RR: 1,46 [1,30; 1,64]
Anzahl der Läsionen im Gesicht:		
Absolute Änderung entzündlicher Läsionen	LSMD: -3,6 [-4,9; -2,2] p < 0,001 LSMD: -5,6 [-6,9; -4,3] p < 0,001	LSMD: -4,64 [-5,57; -3,70]
Prozentuale Änderung entzündlicher Läsionen	LSMD: -9,6 [-13,5; -5,7] p < 0,001 LSMD: -16,0 [-19,7; -12,4] p < 0,001	LSMD: -13,01 [-15,68; -10,35]
Absolute Änderung nicht entzündlicher Läsionen	LSMD: -7,1 [-9,4; -4,8] p < 0,001 LSMD: -8,5 [-10,3; -6,6] p < 0,001	LSMD: -7,95 [-9,39; -6,51]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Trifaroten vs. Vehikel	
	PERFECT-1 PERFECT-2 Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Meta-Analyse Effektschätzer [95 %-KI]
Prozentuale Änderung nicht entzündlicher Läsionen	LSMD: -14,0 [-18,1; -9,8] p < 0,001 LSMD: -15,5 [-19,0; -12,0] p < 0,001	LSMD: -14,88 [-17,55; -12,20]
Anzahl der Läsionen am Rumpf:		
Absolute Änderung entzündlicher Läsionen	LSMD: -2,5 [-4,0; -1,1] p < 0,001 LSMD: -5,7 [-7,2; -4,2] p < 0,001	LSMD: -4,05 [-5,09; -3,00]
Prozentuale Änderung entzündlicher Läsionen	LSMD: -7,5 [-11,5; -3,5] p < 0,001 LSMD: -15,1 [-20,1; -10,2] p < 0,001	LSMD: -10,50 [-13,61; -7,39]
Absolute Änderung nicht entzündlicher Läsionen	LSMD: -4,1 [-6,6; -1,7] p < 0,001 LSMD: -5,0 [-6,8; -3,3] p < 0,001	LSMD: -4,70 [-6,12; -3,27]
Prozentuale Änderung nicht entzündlicher Läsionen	LSMD: -8,7 [-13,3; -4,1] p < 0,001 LSMD: -12,4 [-16,3; -8,5] p < 0,001	LSMD: -10,85 [-13,83; -7,88]
Selbsteinschätzung der Verbesserung der Akne (vollständige oder deutliche Verbesserung)	RR: 1,57 [1,30; 1,88] p < 0,001 RR: 1,56 [1,32; 1,83] p < 0,001	RR: 1,56 [1,38; 1,77]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
DLQI 0/1	RR: 0,95 [0,79; 1,13] p = 0,549 RR: 0,90 [0,74; 1,09] p = 0,274	RR: 0,93 [0,81; 1,06]
CDLQI 0/1	RR: 0,84 [0,67; 1,04] p = 0,110 RR: 0,82 [0,66; 1,02] p = 0,072	RR: 0,83 [0,71; 0,97]
Sicherheit/Verträglichkeit		
Jegliche UE	RR: 1,63 [1,34; 1,97] p < 0,001 RR: 1,05 [0,84; 1,32] p = 0,665	- (1)
SUE	RR: 1,92 [0,35; 10,42] p = 0,687 RR: 0,50 [0,09; 2,75] p = 0,687	RR: 0,98 [0,29; 3,28]
Therapieabbrüche wegen UE	RR: 13,41 [1,77; 101,66] p < 0,001 RR: 10,10 [1,30; 78,65] p = 0,006	RR: 11,66 [2,76; 49,27]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Trifaroten vs. Vehikel	
	PERFECT-1 PERFECT-2 Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Meta-Analyse Effektschätzer [95 %-KI]
Lokale Verträglichkeit	<i>nur deskriptiv dargestellt</i>	
<p>(1) Aufgrund der vorliegenden Heterogenität ist die Bildung eines gemeinsamen Effektschätzers nicht sinnvoll. CDLQI: <i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>; DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i>; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>; KI: Konfidenzintervall; LSMD: <i>least squares mean difference</i>; PGA: <i>Physician's Global Assessment</i>; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<i>Acne vulgaris</i> im Gesicht und/oder am Rumpf bei Patienten ab zwölf Jahren, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die Studien PERFECT-1 und -2 belegen mit hoher Aussagekraft die signifikante Überlegenheit von Trifaroten gegenüber einer Behandlung mit Vehikel im Hinblick auf die Verringerung der Krankheitslast durch eine ausgeprägte und klinisch relevante Verringerung der Symptome, die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mit der Erkrankung *Acne vulgaris* einhergehen. Die Wirksamkeit der Behandlung mit Trifaroten ist über den Zeitraum von zwölf Wochen hinaus anhaltend bzw. nimmt bei den Patienten, die nach zwölf Wochen noch nicht den maximalen Therapieeffekt erreicht haben, weiter zu.

Die unter Trifaroten auftretenden UE entsprechen dem erwarteten Nebenwirkungsprofil. Die häufigsten UE sind Reaktionen der Haut, die überwiegend von milder bis moderater Schwere sind und nur transient auftreten. Bei der Anwendung von Trifaroten über 52 Wochen bleiben die Nebenwirkungen auf dem anfänglichen Niveau. Somit ist die Sicherheit und Verträglichkeit einer langfristigen Anwendung von Trifaroten und insbesondere einer großflächigen Anwendung am Rumpf bestätigt.

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Studien PERFECT-1 und -2 erfüllen die formalen Anforderungen an die Evidenz zum Nachweis eines Zusatznutzens nicht. Jedoch gibt es Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Trifaroten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der zum einen in den vorliegenden Daten und zum anderen in der zweckmäßigen Vergleichstherapie und den weiteren Therapieoptionen begründet ist.

Die Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Trifaroten aus den beiden Phase-III-Zulassungsstudien belegt die klinische Wirksamkeit von Trifaroten hinsichtlich der Verringerung der Akne-Symptomatik bei gleichzeitig guter Verträglichkeit. Insbesondere liefern die Studiendaten erstmalig hochwertige Evidenz für die Wirksamkeit eines topischen Retinoids bei der Behandlung der Akne am Rumpf. Die Daten zeigen die schnell einsetzende klinische Wirkung im Hinblick auf die Verringerung der Läsionen am Rumpf. Gleichzeitig belegen die Daten aus der Studie SATISFY die gute Verträglichkeit der Behandlung mit Trifaroten auch bei täglicher großflächiger Anwendung am Rumpf über einen Zeitraum von 52 Wochen.

Die Datenlage zur Behandlung der Akne am Rumpf ist im Hinblick auf die Wirksamkeit und Sicherheit bei großflächiger Anwendung für die bisher zugelassenen Therapieoptionen sehr begrenzt. Für keine der in Deutschland zugelassenen Therapien liegen Daten aus randomisierten klinischen Studien zur Behandlung der Akne am Rumpf vor. Die Zulassung der bisher verfügbaren Wirkstoffe 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. 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. Dies stellt einen Zusatznutzen gegenüber anderen Therapieoptionen inklusive der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Die Behandlung der Akne am Rumpf erfolgt bislang häufig mittels einer systemischen anstelle einer topischen Therapie, obwohl dies bei Vorliegen einer mittelschweren Akne als eine 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. Durch die Verfügbarkeit eines neuen Wirkstoffes zur

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlung der mittelschweren Akne kann insbesondere bei der großflächigen Behandlung von Akne am Rumpf der systemische Einsatz von Isotretinoin und Antibiotika reduziert werden.

Ein weiterer Zusatznutzen von Trifaroten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Clindamycin und Benzoylperoxid ist die Vermeidung einer topischen antibiotikahaltigen Therapie. Der Einsatz von topischen Antibiotika wie Clindamycin ist mit dem Risiko einer bakteriellen Resistenzentwicklung verbunden. Das Risiko korreliert mit der Dauer der Anwendung sowie der Größe der behandelten Hautoberfläche. Aus diesem Grund ist die Anwendung von Clindamycin und Benzoylperoxid laut Fachinformation auf Therapiezyklen von zwölf Wochen zu beschränken und die Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung antimikrobieller Arzneimittel sowie verfügbare lokale Informationen zur Prävalenz von bakteriellen Resistenzen müssen beachtet werden. Auch die europäische S3-Leitlinie zur Behandlung der Akne weist explizit auf das Risiko von Antibiotika-Resistenzen hin. Folglich stellt die Verfügbarkeit einer wirksamen und gut verträglichen Therapiealternative zu einer antibiotikahaltigen Therapie per se einen Zusatznutzen dar.

Über die genannten Vorteile hinaus sind weitere positive Aspekte zu nennen: Durch den spezifischeren Wirkmechanismus von Trifaroten im Vergleich zu anderen Retinoiden ist eine Verringerung des Risikos für Nebenwirkungen zu erwarten. Des Weiteren hat Trifaroten im Gegensatz zu den Benzoylperoxid-haltigen Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine bleichende Wirkung auf Haare und Textilien, was insbesondere für Patienten mit Akne am Rumpf einen Vorteil darstellt, da es im Therapiealltag nicht zu einer Entfärbung von Kleidung oder Bettzeug kommt. Damit kann eine größere Therapieadhärenz erreicht werden.

Zusammenfassend besteht für Trifaroten ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**. Dieser basiert zum einen auf dem patientenrelevanten therapeutischen Nutzen, insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, bei Patienten mit mittelschwerer *Acne vulgaris* im Gesicht und/oder am Rumpf, welcher für die Anwendung am Rumpf erstmalig für ein Retinoid im Rahmen von randomisierten, kontrollierten klinischen Studien 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.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die *Acne vulgaris* ist eine chronische, multifaktorielle, entzündliche Erkrankung der Talgdrüsenfollikel der Haut. Häufigkeit und Schwere der Erkrankung sind alters- und geschlechtsabhängig. Typischerweise beginnt die Krankheit mit dem Einsetzen der Pubertät. Das Maximum der Inzidenz liegt zwischen 15 und 18 Jahren und in der Mehrheit der Fälle bildet sich die Akne nach dem Ende der Pubertät allmählich zurück. Jungen sind im Jugendalter häufiger und schwerer betroffen. Im Erwachsenenalter persistiert die Akne in 80% der Fälle über das klassische Alter hinaus bzw. tritt in 20% der Fälle erst nach dem 25. Lebensjahr auf, im Gegensatz zu dem Jugendalter sind überwiegend erwachsene Frauen betroffen.

Akne führt zu einer hohen Beeinträchtigung der Lebensqualität und des psychischen Wohlbefindens der Betroffenen aus, indem sie im Gesicht direkt sichtbar ist und mit der Stigmatisierung unreiner Haut verbunden ist. Dies gilt ebenso für die dauerhaften Folgen der Akne in Form von Narben und Hyperpigmentierung. Bei ca. 40 % bis 60 % der Patienten mit einer Akne im Gesicht ist auch der Rumpf betroffen, wohingegen eine ausschließliche Akne am Rumpf nur selten auftritt. Wenig Beachtung und therapeutische Optionen findet die Akne am oberen Rumpf sowohl in Leitlinien als auch in der Behandlungspraxis. Die zusätzliche Rumpfakne begünstigt Krankheitsrückfälle und zudem ist der Rumpf einer ständigen mechanischen Belastung durch die Kleidung ausgesetzt. Das gleichzeitige Vorliegen von Gesichts- und Rumpfakne beeinflusst die Lebensqualität von Patienten signifikant stärker als bei der reinen Gesichtsakne.

Akne entsteht aus einem komplexen Zusammenspiel einer gesteigerten Talgproduktion, einer folliculären Hyperkeratose durch die gesteigerte Zellteilung und einer gestörten Differenzierung der folliculären Keratinozyten, die zu Verstopfungen der Talgdrüsen führt und den Talgabfluss behindern. Das anaerobe, lipidreiche Milieu in den verstopften Talgdrüsenfollikeln begünstigt die Hyperkolonisation mit *C. acnes*, die entzündliche Prozesse und Immunreaktionen provozieren.

Das zentrale klinische Zeichen der Akne ist neben der Seborrhö das Auftreten von typischen Hautveränderungen wie Komedonen, Papeln und Pusteln. Der klinische Verlauf der Akne ist sehr individuell. Zunächst kommt es zu einem langsamen Ansteigen der klinischen Zeichen,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gefolgt von einer kontinuierlichen Phase und anschließender langsamer Regression. Aber auch Verläufe mit einer schnellen Zunahme der Inflammation und hohem Schweregrad oder langanhaltende milde Verläufe mit plötzlicher Verschlechterung sind möglich.

Insbesondere schwere Verläufe der Akne sind bei etwa der Hälfte der Patienten mit dem Risiko der Entstehung deutlich sichtbarer Narben verbunden. Ein Risikofaktor für eine Narbenbildung ist die zu späte oder inkonsequente Behandlung mit einem wirksamen Aknetherapeutikum. Als weitere dauerhafte Folge der Akne kann eine postinflammatorische Hyperpigmentierung auftreten.

Die Klassifizierung der Akne in ihre Schweregrade und des Therapiererfolgs orientiert sich an der *Investigator's-Global-Assessment* (IGA)-Skala bzw. der *Physician's Global Assessment* (PGA)-Skala. In fünf Stufen wird die *Acne vulgaris* als abgeheilt (0, Haut ohne entzündliche oder nicht entzündliche Läsionen), fast abgeheilt (1, Haut mit einigen vereinzelt Komedonen und einigen kleinen Papeln), leichte Akne (2, weniger als die Hälfte der Oberfläche ist betroffen, einige Komedonen sowie einige Papeln und Pusteln), mittelschwere Akne (3, mehr als die Hälfte der Oberfläche ist betroffen, viele Komedonen, Papeln und Pusteln, ein Knoten kann vorhanden sein) und schwere Akne (4, gesamte Oberfläche betroffen, bedeckt mit Komedonen, zahlreichen Papeln und Pusteln, einige Knoten können vorhanden sein) eingeteilt.

Die medikamentöse Behandlung von *Acne vulgaris* ist mit Therapeutika verschiedener Wirkstoffklassen als Mono- oder Kombinationstherapien möglich.

Für Patienten mit mittelschwerer *Acne vulgaris* empfiehlt die europäische S3-Leitlinie mit hohem Empfehlungsgrad eine Induktionstherapie mit den topischen Fixkombinationen Adapalen und Benzoylperoxid sowie Clindamycin und Benzoylperoxid, wobei explizit auf das Risiko der Resistenzentwicklung beim Einsatz eines Antibiotikums hingewiesen wird. Mit einem mittleren Empfehlungsgrad werden topische Monotherapien mit Benzoylperoxid, Azelainsäure oder den Retinoiden Adapalen, Tretinoin und Isotretinoin sowie die topische Fixkombination Clindamycin und Tretinoin empfohlen. Gegebenenfalls kann auch ein systemisches Antibiotikum in Kombination mit topischem Adapalen erwogen werden.

Die Empfehlungen gelten primär für die Gesichtsakne. Für Patienten mit Akne am Rumpf hingegen gibt die europäische S3-Leitlinie keine expliziten Behandlungsempfehlungen. Dies begründet sich in dem noch heute auf der Gesichtsakne liegenden Fokus sowohl der behandelnden Ärzte als auch der Patienten und auch der entsprechend limitierten Datenlage zu Wirksamkeit und Sicherheit der zugelassenen Therapien im Hinblick auf die Behandlung am Rumpf. Die Behandlung der großflächigen Ausbreitung der Akne mit Beteiligung des Rumpfs erfolgt häufig mangels Alternativen systemisch mit Antibiotika oder Isotretinoin, auch wenn die systemischen Therapien überwiegend erst bei schweren Graden der Akne zugelassen sind und so eine Übertherapie stattfindet.

Die Wahl der Therapie orientiert sich primär am Schweregrad der Akne, und weitere Faktoren wie die Ausdehnung und Lokalisation der Läsionen, das Auftreten von Narben, die Familienanamnese und der Patientenwunsch werden berücksichtigt. Ebenso sind das

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nebenwirkungsprofil und die bereits angewendeten Therapien und mögliche bakterielle Resistenzbildungen durch topisch oder systemisch angewendete Antibiotika bei der Therapieauswahl einzubeziehen.

Akne wird in einer Induktions- und einer Erhaltungsphase behandelt. Während zunächst die Abheilung der Haut bis hin zur Remission erzielt wird, dient die Erhaltungstherapie der Verhinderung des Wiederauftretens der Läsionen und dem Erreichen einer vollständigen Remission. Die Induktionstherapie zeigt üblicherweise nach acht bis zwölf Wochen einen Erfolg oder veranlasst eine Anpassung der Therapie. Als Erhaltungstherapie empfiehlt die europäische S3-Leitlinie bevorzugt eine topische Monotherapie mit dem Retinoid Adapalen oder Azelainsäure. Sie wird insbesondere für Patienten mit familiärer Disposition, Narbenbildung und frühem und schnellem Krankheitsbeginn empfohlen. Patienten mit einer mittelschweren Akne, d.h. in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet gilt die Empfehlung einer drei- bis sechsmonatigen Behandlungsdauer.

Trifaroten ist zugelassen 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*“. Das zugelassene Anwendungsgebiet umfasst somit Erwachsene und Jugendliche ab zwölf Jahren mit einer mittelschweren *Acne vulgaris* im Gesicht und/oder am Rumpf mit dem Schweregrad IGA 3 bzw. PGA 3.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Zur Behandlung der mittelschweren Akne sind verschiedene topische und systemische Arzneimittel verfügbar, die als Mono- oder Kombinationstherapien eingesetzt werden können. Ein Arzneimittel, das explizit für die Therapie der Akne im Gesicht und am Rumpf zugelassen ist, ist bislang nicht verfügbar.

Die Therapieoptionen sind für die Behandlung in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet limitiert:

Antibiotika stellen wirksame topische Therapieoptionen dar, setzen den Patienten jedoch dem Risiko resistenter Bakterien und der generellen Störung der mikrobiellen Flora der Haut aus. Sie sind daher nicht für eine Langzeittherapie geeignet, die eine chronische Erkrankung wie die Akne jedoch erfordert. In den jeweiligen Fachinformationen wird explizit auf die Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung antibakterieller Substanzen hingewiesen und ihr Einsatz ist regelmäßig auf maximal zwölf Wochen begrenzt. Auch die europäische S3-Leitlinie rät von Monotherapien ab und empfiehlt allenfalls in Kombination mit anderen Wirkprinzipien.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Limitierend sind weiterhin die Nebenwirkungen und Arzneimittelwechselwirkungen der verfügbaren Aknetherapien. Beim Einsatz von Benzoylperoxid-haltigen Arzneimitteln sowie bei der Anwendung von Retinoiden der ersten Generation treten häufiger Hautirritationen auf. Eine weitere häufige unerwünschte Arzneimittelwirkung einer erhöhten Empfindlichkeit für UV-Strahlung tritt bei der systemischen Anwendung von Isotretinoin und Antibiotika (z. B. Doxycyclin) auf, kann aber auch bei der topischen Anwendung von Benzoylperoxid und Tretinoin vorkommen.

Für keine der in Deutschland zugelassenen Therapien liegen nach dem derzeitigen Stand Daten aus randomisierten klinischen Studien zur Behandlung der Akne am Rumpf vor. Die Zulassung der bisher verfügbaren Wirkstoffe ist jeweils auf Basis klinischer Studien an Patienten mit Akne im Gesicht erfolgt. In Ermangelung geeigneter Studien gibt auch die europäische S3-Leitlinie keine evidenzbasierte Empfehlung zur Behandlung der Akne am Rumpf.

Bei gleichzeitiger Akne an Gesicht und Rumpf wird somit nachweislich häufiger eine Systemtherapie eingesetzt, auch wenn das Risiko für Nebenwirkungen besteht (Übertherapie). Diese systemischen Retinoide oder Antibiotika sind primär für schwerere Formen der Akne zugelassen sind. Der systemische Einsatz von Isotretinoin ist mit besonderen Risiken verbunden und bedarf einer strikten Überwachung durch den behandelnden Arzt. Insbesondere die starke Teratogenität stellt eine strenge Kontraindikation für Schwangere sowie für Frauen im gebärfähigen Alter ohne zuverlässige Empfängnisverhütung dar. Das BfArM hat daher im September 2019 auf der Grundlage eines Gutachtens des CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) der EMA Maßnahmen zur Schwangerschaftsverhütung sowie Warnhinweise zu neuropsychiatrischen Erkrankungen bei oraler Anwendung eines Retinoids angeordnet. Zudem kann es bei der Anwendung von Isotretinoin zu teilweise schwerwiegenden Erkrankungen unter anderem im Bereich der Haut, der Muskulatur, der Leber und Galle sowie des Gastrointestinaltrakts kommen. Die längerfristige Anwendung systemischer Antibiotika birgt das Risiko unerwünschter, teilweise schwerer Arzneimittelwirkungen bspw. im Bereich des Gastrointestinaltrakts.

Eine Besonderheit von topischen Arzneimitteln mit Benzoylperoxid ist dessen bleichende Wirkung auf Textilien, die zu Verfärbungen von Oberbekleidung und Bettwäsche führt. Diese Begleiterscheinung der Behandlung mindert die Bereitschaft der Patienten, Benzoylperoxid-haltige Arzneimittel langfristig und großflächig anzuwenden.

Insgesamt weisen Aknepatienten eine eher geringe Therapieadhärenz auf. Die Ursachen dafür sind vielfältig und liegen unter anderem in den beschriebenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen und der fehlenden Kenntnis der Akne als Erkrankungsbild. Da es sich bei der Akne jedoch um eine chronische Erkrankung handelt, ist eine längerfristige Behandlung notwendig, um eine dauerhafte Abheilung der Haut zu erreichen und zu erhalten sowie bleibende Folgen wie Narbenbildung und Hyperpigmentierungen zu vermeiden. Somit besteht ein Bedarf an wirksamen neuen Therapieoptionen, die auch in der Langzeitanwendung gut verträglich sind.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Trifaroten ist ein Retinoid mit einem zielgerichteteren Wirkmechanismus, der mit weniger Hautreizungen verbunden ist, und einer sehr geringen systemische Aufnahme des Wirkstoffs auch bei täglicher großflächiger Anwendung, wodurch systemische Nebenwirkungen nicht zu erwarten sind.

Trifaroten ist das erste topische Retinoid mit klinischer Evidenz aus zwei großen Phase-III-Studien für die Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Patienten mit mittelschwerer *Acne vulgaris* im Gesicht und am Rumpf und ist explizit 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*“ zugelassen.

Trifaroten erweitert das Therapiespektrum um eine wirksame und gut verträgliche Option und kann insbesondere bei der Behandlung von Akne am Rumpf den Einsatz systemischer Arzneimittel wie Isotretinoin oder Antibiotika reduzieren.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<i>Acne vulgaris</i> im Gesicht und/oder am Rumpf bei Patienten ab zwölf Jahren, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind	887.534 – 1.950.622

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	<i>Acne vulgaris</i> im Gesicht und/oder am Rumpf bei Patienten ab zwölf Jahren, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind	Patienten ab zwölf Jahren mit <i>Acne vulgaris</i> im Gesicht und/oder am Rumpf, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind	Nicht quantifizierbar	887.534 – 1.950.622
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Therapiekosten pro Patient in Euro über 12 Wochen
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	<i>Acne vulgaris</i> im Gesicht und/oder am Rumpf bei Patienten ab zwölf Jahren, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind	157,66 € - 630,62 €	36,28 € - 145,13 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Therapiekosten über 12 Wochen pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	<i>Acne vulgaris</i> im Gesicht und/oder am Rumpf bei Patienten ab zwölf Jahren, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind	Topische Kombinations-therapie aus Adapalen 1 mg/g und Benzoylperoxid 25 mg/g	Erwachsene, Jugendliche und Kinder im Alter von neun Jahren und darüber mit <i>Acne vulgaris</i> bei Vorliegen von Komedonen, Papeln und Pusteln.	129,70 € - 518,79 €	29,85 € - 119,39 €
		Topische Kombinations-therapie aus Adapalen 3 mg/g und Benzoylperoxid 25 mg/g	Patienten mit <i>Acne vulgaris</i> bei Vorliegen von Komedonen und zahlreichen Papeln und Pusteln	181,12 € - 724,48 €	41,68 € - 166,73 €
		Topische Kombinations-therapie aus Clindamycin 10 mg/g und Benzoylperoxid 30 mg/g	Erwachsene und Jugendliche ab zwölf Jahre mit leichter bis mittelschwerer <i>Acne vulgaris</i> , insbesondere mit entzündlichen Läsionen.	61,88 € - 549,36 €*	61,88 € - 137,34 €
		Topische Kombinations-therapie aus Clindamycin 10 mg/g und Benzoylperoxid 50 mg/g	Erwachsene und Jugendliche ab zwölf Jahre mit leichter bis mittelschwerer <i>Acne vulgaris</i> , insbesondere mit entzündlichen Läsionen.	56,32 € - 516,72 €*	56,32 € - 129,18 €
* Die Behandlung mit der Fixkombination Clindamycin und Benzoylperoxid in beiden Konzentrationen sollte gemäß der jeweiligen Fachinformation zwölf Wochen ohne Unterbrechung nicht überschreiten. Eine Begrenzung der Anwendung darüber hinaus ist nicht benannt. Für die Berechnung der Kosten werden daher rechnerisch ein bis vier Zyklen à zwölf Wochen in einem Jahr zugrunde gelegt.					
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anwendung von Trifaroten zur Behandlung der mittelschweren *Acne vulgaris* ist topisch und erfolgt durch den Patienten selbst. Der Patient ist auf die angegebene Dosierung und Anwendung von Trifaroten hinzuweisen.

Trifaroten wird in einer dünnen Schicht einmal täglich abends auf die betroffenen sauberen und trockenen Körperregionen aufgetragen. Der Kontakt mit Augen, Augenlidern, Lippen und Schleimhäuten ist zu vermeiden und die Hände nach dem Auftragen gründlich zu waschen.

Trifaroten ist in einem gasfreien Pumpsystem enthalten, das vor der ersten Verwendung bis zu maximal zehn Pumpstöße betätigt werden muss, bis die erste Menge Creme abgegeben wird. Dann sollte ein Pumpstoß ausreichen, um das Gesicht (d. h. Stirn, Wangen, Nase und Kinn) zu behandeln und zwei Pumpstöße, um die oberen Körperregionen des Rumpfes (d. h. erreichbare Bereiche des oberen Rückens, Schultern und Brustbereich) zu bedecken. Ein zusätzlicher Pumpstoß kann für den mittleren und unteren Rücken verwendet werden, falls auch diese Hautareale betroffen sind. Es wird empfohlen, dass der Arzt nach drei Monaten den Behandlungserfolg beim Patienten beurteilt. Trifaroten ist abzusetzen, wenn eine Überempfindlichkeit gegen Trifaroten oder der sonstigen Bestandteile gemäß Abschnitt 6.1 der Fachinformation.

Besondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der behandelnden Ärzte und Ärztinnen oder medizinischen Personals bestehen nicht. Es bestehen zudem keine besonderen Anforderungen an die Infrastruktur: Überwachungs- und spezielle Notfallmaßnahmen sind nicht vorzuhalten.

Der Risk Management Plan zu Trifaroten sieht vor, dass die Behandlungsdauer von Trifaroten durch den behandelnden Arzt auf Basis des klinischen Erkrankungsbildes festgelegt werden sollte. Trifaroten ist zudem kontraindiziert während einer Schwangerschaft oder bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen. Eine Studie zu Wechselwirkungen mit hormonellen Kontrazeptiva zeigte, dass Trifaroten keinen Effekt auf Konzentration der Kontrazeptiva im Blut hat. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitig eingesetzten Kosmetika und Aknetherapien mit schuppenden, irritierenden oder austrocknenden Effekten, die mögliche Nebenwirkungen von Trifaroten verstärken können. Es sind keine weiteren Wechselwirkungen von Trifaroten mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln bekannt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Anwendung von Trifaroten kann zu Erythemen, Abschuppung, Trockenheit sowie Stechen und Brennen führen. Das Risiko dieser Reaktionen kann durch die Verwendung einer Feuchtigkeitscreme verringert werden oder aber die Häufigkeit der Anwendung von Trifaroten ist zu reduzieren oder zu unterbrechen. Trifaroten soll nicht auf Schnittwunden, Abschürfungen oder ekzematöse oder sonnenverbrannte Haut aufgetragen werden. Eine Enthaarung von mit Trifaroten behandelten Hautarealen durch sog. Waxing sollte vermieden werden. Eine übermäßige Exposition gegenüber Sonnenlicht, einschließlich Sonnenlampen oder Phototherapie, sollte während der Behandlung vermieden werden. Lässt sich eine Exposition nicht vermeiden, wird die Verwendung eines wasserfesten Breitspektrum-Sonnenschutzmittels mit einem Lichtschutzfaktor 30 oder höher und schützender Kleidung über den behandelten Bereichen empfohlen.