

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Trifaroten (Selgamis®)

Galderma Laboratorium GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 13.08.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Regulation der Genexpression durch Retinoide	8
Abbildung 2-2: Gene, welche durch RAR-spezifische Bindung aktiviert oder unterdrückt werden können	8
Abbildung 2-3: Bindungsspezifität von Trifaroten im Vergleich zu Retinoiden der ersten und dritten Generation.....	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AP-1	<i>Activator protein 1</i>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CRABP	<i>Cellular retinoic acid-binding protein</i>
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>deoxyribonucleic acid</i>)
EC50	Mittlere effektive Dosis
ER	Estrogenrezeptor
NF-IL6	<i>Nuclear factor for interleukin-6</i>
PZN	Pharmazentralnummer
RAR	Retinsäure-A-Rezeptor (<i>retinoic acid receptor</i>)
RARE	Retinsäure-Response-Element
RXR	Retinsäure-X-Rezeptor (<i>retinoid X receptor</i>)
TGF	<i>Transforming growth factor</i>
TLR	Toll-like-Rezeptor
TPA	12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetat

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Trifaroten
Handelsname:	Selgamis® Trifaroten ist außer in Deutschland und Italien unter dem Handelsnamen Aklief® verfügbar.
ATC-Code:	D10AD06

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
16397376	2203224.00.00	50 µg/g	75 g*
* Es sind verschiedene Packungsgrößen zugelassen, diese werden nicht alle vermarktet.			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

Acne vulgaris

Die Akne ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Talgdrüsenfollikel der Haut und tritt häufig im Gesicht, auf der Brust und am Rücken auf. Mehrere Faktoren tragen zu der Pathogenese von Akne bei, von denen jeder einzeln oder simultan (verschiedenen) therapeutischen Optionen zugänglich ist. Insbesondere wurden vier Schlüsselfaktoren für die Ätiologie der Akne identifiziert:

- (1) Gesteigerte Talgproduktion (Seborrhö): Hypertrophie der Talgdrüsen zusammen mit Hypersekretion und veränderter Zusammensetzung des Sebum,
- (2) Follikuläre Hyperkeratose (Verhornungsstörung): die eine Follikelobstruktion induziert (Komedogenese),
- (3) Mikrobielle Hyperkolonisation: Besiedlung der Talgdrüsen mit *Cutibacterium acnes* (alt: *Propionibacterium acnes*) und
- (4) Follikuläre Entzündungsreaktionen [1].

Androgene und Wachstumshormone beeinflussen die Talgproduktion und Hyperkeratose. Die Entzündungsreaktionen sind in allen Stadien der Akneentstehung vom initialen, nicht sichtbaren Mikrokomedo bis hin zur Narbenbildung nachweisbar und stellen eine zentrale Komponente dieser Erkrankung dar [2]. Das adaptive sowie das angeborene Immunsystem sind beteiligt und die Entzündungsreaktionen treten unabhängig von *C. acnes* auf. Toll-like-Rezeptoren (TLR) sind ein wichtiges Element des angeborenen Immunsystems. TLRs stellen eine Klasse von Muster-Erkennungs-Rezeptoren dar und dienen der Abwehr von Pathogenen. Bakterielle Bestandteile und Lipide können TLR aktivieren [3].

Bei Akne führt die Überexpression des TLR-2 zu einer verstärkten Ausbildung des Transkriptionsfaktors AP-1 [4]. Die von AP-1 regulierten Gene beeinflussen die Zelldifferenzierung, Zellteilung, den gerichteten Zelltod (Apoptose) sowie Entzündungsprozesse [3]. Diese führen im weiteren Verlauf der Erkrankung zu einer Sekretion von gewebe-modulierenden Enzymen, einem veränderten Kollagenaufbau und so zu einer dauerhaften Veränderung der Hautstruktur in Form von Narben [5-7].

Retinoide

Retinoide wie Trifaroten greifen gezielt in die Akneätiologie ein. Die Applikationsform beeinflusst hierbei das Wirkspektrum: Systemisch eingenommene Retinoide normalisieren die Differenzierung und die Proliferation der Keratinozyten und reduzieren die Entzündung sowie die Sebumproduktion. Topisch applizierte Retinoide wirken antiinflammatorisch, komedolytisch und keratolytisch, haben jedoch keine Wirkung auf die Sebumproduktion [8].

Retinoide gehören zu Zellkern-Rezeptor-Agonisten, die in mehreren Generationen entwickelt wurden [9]: 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 folgt. Die verschiedenen Entwicklungsstufen haben eine immer zielgerichtetere Therapie mit Retinoiden ermöglicht.

Endogene, körpereigene Retinoide werden im Körper durch Enzyme aus Vitamin A synthetisiert (siehe Abbildung 2-1). Die biologischen Effekte von Tretinoin und synthetischen Retinoiden (historisch beispielsweise Acitretin, Adapalen, Tazaroten) werden von zwei Klassen von Rezeptoren vermittelt: dem cytosolischen Bindungsprotein (CRABP1/CRABP2), das die intrazelluläre Retinoid-Bioverfügbarkeit kontrolliert und den Zellkernrezeptoren Retinsäure-A-Rezeptoren (RAR) und Retinsäure-X-Rezeptoren (RXR). Beide Rezeptortypen haben jeweils drei Isoformen α , β und γ .

RAR/RXR bilden Heterodimere und binden auf der DNA an Retinsäure-Response-Elemente (RARE). Hierdurch werden Gene aktiviert oder unterdrückt, welche einen Einfluss auf die Zelldifferenzierung, Zellproliferation sowie Zelladhäsion haben und das Immunsystem modulieren (siehe Abbildung 2-1) [10, 11].

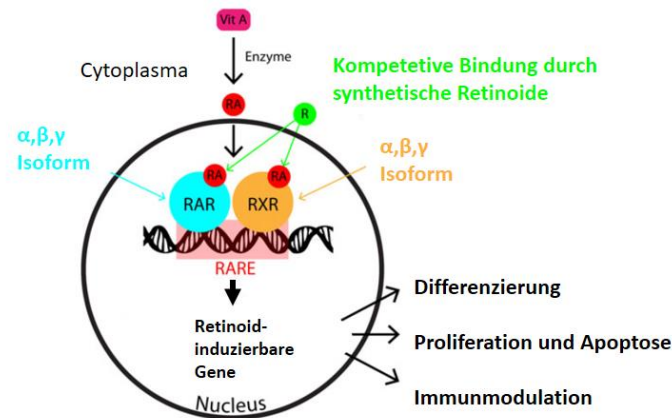


Abbildung 2-1: Regulation der Genexpression durch Retinoide

Quelle: verändert nach [10]

Vit A: Vitamin A; RA: Retinsäure; R: synthetische Retinoide

RAR-spezifische Retinoide binden die RAR-Hälfte des Heterodimerkomplexes und aktivieren die Genexpression oder unterdrücken diese durch die Antagonisierung von Transkriptionsfaktoren wie AP-1, NF-IL6 (*Nuclear factor for interleukin-6*) und ER (Estrogenrezeptor). Zu den unterdrückten Genen zählen z. B. solche, welche für Interleukine sowie den proliferationsfördernden *Transforming growth factor*(TGF)- β 1 kodieren. Aktiviert werden unter anderem Gene, welche die Kollagensynthese anregen (Collagen IV) (siehe Abbildung 2-2).

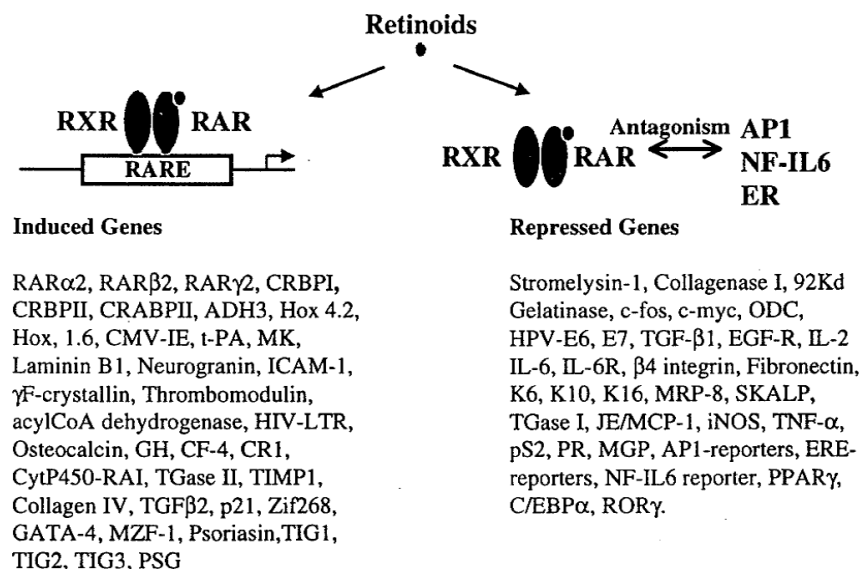


Abbildung 2-2: Gene, welche durch RAR-spezifische Bindung aktiviert oder unterdrückt werden können

Quelle: [11]

Nach dem derzeitigen Stand des Wissens binden die bislang zugelassenen Retinoid-haltigen Aknetherapeutika primär an RAR. RAR α wird im Körper ubiquitär ausgebildet. RAR β wird in den Hautzellen (Keratinocyten) der Dermis und RAR γ in der Epidermis produziert. RAR β ist in der Erwachsenenhaut kaum auffindbar [12]. Die RAR γ -Isoform macht 90 % der in der Haut vorkommenden Retinsäure-A-Rezeptoren aus [11]. RAR α und RAR β beeinflussen die Zellteilung (Proliferation) und Differenzierung von Keratinocyten [12].

Die Zielgerichtetheit (Rezeptorselektivität) der für die Aknetherapie verfügbaren Retinoide unterscheidet sich deutlich (siehe Abbildung 2-3): Tretinoin bindet an alle RAR-Isoformen. Aufgrund der unspezifischen Bindung und geringen Fettlöslichkeit wirkt es wahrscheinlich hautreizend [8, 13]. Das weiterentwickelte Retinoid-ähnliche Molekül Adapalene ist UV-stabil und lipophiler als Tretinoin, wodurch es sich schneller im Sebum lösen kann. Außerdem bindet es gezielt an RAR β und RAR γ . Adapalene ist gegenüber Retinoiden älterer Generationen in Bezug auf die Wirksamkeit und Hautverträglichkeit deutlich überlegen [8, 14, 15]. Trifarotene ist ein neues topisches, synthetisches Retinoid und stellt die nächste Entwicklungsstufe der topischen Retinoide dar. Es ist bisher in keinem zugelassenen Arzneimittel enthalten und wird in der Therapie der Akne in Deutschland bisher nicht eingesetzt.

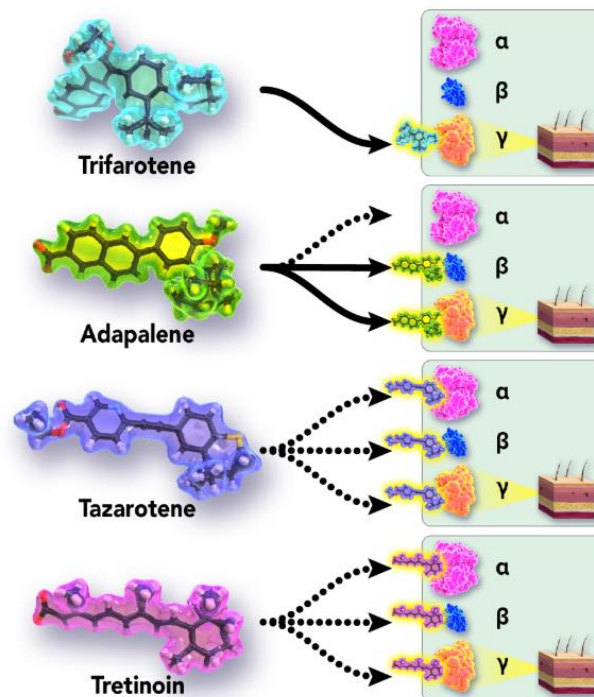


Abbildung 2-3: Bindungsspezifität von Trifaroten im Vergleich zu Retinoiden der ersten und dritten Generation.

Quelle: Eigene Darstellung

Trifaroten wirkt rezeptorselektiv auf RAR γ

Der Wirkstoff Trifaroten wurde gezielt für die großflächige kutane (Langzeit-)Anwendung entwickelt. Der RAR γ wurde für die Entwicklung von Trifaroten als Zielstruktur gewählt, da dieser Rezeptor primär in der Epidermis vorkommt und eine besondere Funktion in der Differenzierung von Keratinozyten hat [16]. Trifaroten greift über die selektive Regulation von RAR γ sehr gezielt in den wichtigsten Faktor der Aknepathogenese, die gestörte Keratinozyten-Differenzierung, ein [15]. Trifaroten hat so zum Beispiel im Rhinomus-Modell eine deutliche komedolytische Aktivität gezeigt mit Reduktion der Komedonenzahl und merklich erhöhter Dicke der Epidermis. In diesem Modell entfaltete Trifaroten die gleiche komedolytische Wirkung wie andere bekannte Retinoide mit einer etwa 10-mal niedrigeren Dosis [17].

Trifaroten wirkt zudem anti-entzündlich. Die entzündungshemmende Aktivität von 0,1 % Trifaroten wurde nach einmaliger topischer Verabreichung im TPA(12-O-Tetradecanoyl-phorbol-13-acetat)-induzierten Ohrödem-Mausmodell bewertet. Eine 73%ige Verringerung des Ohrödems konnte beobachtet werden [9]. Die folgenden klinischen Studien bestätigten die antiinflammatorische Wirkung des neuen Retinoids, anhand der im Vergleich zur Kontrolle signifikant reduzierten entzündlichen Läsionen (Papeln und Pusteln).

Die Selektivität von Trifaroten wurde mittels Retinsäure-Rezeptor-Profiling-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 and 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 Adapalen 9 nM und die von Tazaroten 11 nM. Die Wirksamkeit auf den RAR γ ist daher für Adapalen, Tazaroten und Trifaroten ähnlich [9].

Abbau & systemische Verfügbarkeit von Trifaroten

Im Vergleich zu Retinoiden der ersten oder dritten Generation wird Trifaroten schneller von hepatischen Zellen abgebaut, sodass die systemische Konzentration des Wirkstoffes sehr gering ist. Nach vierwöchiger Behandlung mit Trifaroten 50 μ g/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. Auch bei einer Langzeitanwendung ist keine Arzneimittelkumulation zu erwarten [17]. Daten zur Wirkstoffverteilung im Körper, Biotransformation und das pharmakokinetische Wechselwirkungsprofil von Trifaroten, illustrieren ergänzend ein sehr gutes Risikoprofil [17].

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter oraler Gabe, Genotoxizität oder zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen [17]. Hieraus resultiert insgesamt ein differentes, sehr gutes Sicherheitsprofil. Trifaroten ist insbesondere

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 besonders geeignet.

Hormonelle Verhütung

Retinoide können potentiell die Wirkung des Östrogen-Rezeptors unterdrücken (siehe Abbildung 2-2). Die Wirkung von hormonellen Kontrazeptiva vom Typ Ethinylestradiol (Östrogen) und Levonorgestrel (Gestagen) wird durch Trifaroten nicht beeinflusst [18].

Genexpression

Für Trifaroten konnten *in vitro* und *ex vivo* (kultivierte menschliche Haut) neue potentielle Wirkmechanismen nach vierwöchiger Applikation identifiziert werden, die bislang für kein anderes Retinoid beschrieben wurden: Die komedolytische Wirkung kann sich durch eine Beeinflussung der Zell-Adhäsion und die Schwächung von Hemidesmosomen verstärken, die Hauthydratation kann über die Ausbildung von Aquaporinen und Ammonium-Transporten mit Einfluss auf die pH-Homöostase sowie die Hautbarriere gefördert werden. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass für Metalloendopeptidasen codierende Gene herunterreguliert wurden. Metalloendopeptidasen sind Enzyme, welche Elastin-Fasern abbauen können und somit die Hauttextur stark beeinflussen [9]. Diese neu beschriebenen Mechanismen könnten eine Erklärung für die hohe komedolytische Potenz des Wirkstoffs bei sehr guter Verträglichkeit nach großflächiger topischer Applikation auf die Haut sein.

Retinoide sind fester Bestandteil der Aknetherapie. Mit Trifaroten besteht nun die Option der zielgerichteten Therapie für den großflächiger Einsatz mit sehr gutem Sicherheitsprofil.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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.	nein	15. April 2020	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben entstammen der Fachinformation Selgamis[®] und dem Zulassungsbescheid vom 15. April 2020 [17, 19].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Information der allgemeinen Angaben sowie das Anwendungsgebiet für Trifaroten sind der aktuellen Fachinformation und dem Zulassungsbescheid des BfArM vom 15.04.2020 entnommen. Die Beschreibung des Wirkmechanismus von Trifaroten basiert auf Publikationen, die unternehmensintern vorliegen und durch eine unsystematische Literaturrecherche ergänzt wurden.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Tuchayi SM, Makrantonaki E, Ganceviciene R, Dessinioti C, Feldman SR, Zouboulis CC (2015): Acne vulgaris. Nat Rev Dis Primers; 1:15029.
2. Del Rosso JQ, Kircik LH (2013): The sequence of inflammation, relevant biomarkers, and the pathogenesis of acne vulgaris: what does recent research show and what does it mean to the clinician? Journal of drugs in dermatology : JDD; 12(8 Suppl):s109-15.
3. Tanghetti EA (2013): The role of inflammation in the pathology of acne. J Clin Aesthet Dermatol; 6(9):27-35.
4. Jasson F, Nagy I, Knol AC, Zuliani T, Khammari A, Dreno B (2013): Different strains of Propionibacterium acnes modulate differently the cutaneous innate immunity. Exp Dermatol; 22(9):587-92.
5. Dreno B, Gollnick HP, Kang S, Thiboutot D, Bettoli V, Torres V, et al. (2015): Understanding innate immunity and inflammation in acne: implications for management. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV; 29 Suppl 4:3-11.
6. Gollnick HP, Zouboulis CC (2014): Not all acne is acne vulgaris. Dtsch Arztebl Int; 111(17):301-12.
7. Tan J, Bourdes V, Bissonnette R, Petit BEL, Reynier P, Khammari A, et al. (2017): Prospective Study of Pathogenesis of Atrophic Acne Scars and Role of Macular Erythema. Journal of drugs in dermatology : JDD; 16(6):566-72.
8. Irby CE, Yentzer BA, Feldman SR (2008): A review of adapalene in the treatment of acne vulgaris. J Adolesc Health; 43(5):421-4.
9. Aubert J, Piwnica D, Bertino B, Blanchet-Rethore S, Carlván I, Deret S, et al. (2018): Nonclinical and human pharmacology of the potent and selective topical retinoic acid receptor-gamma agonist trifarotene. The British journal of dermatology; 179(2):442-56.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

10. Balak DMW (2018): Topical trifarotene: a new retinoid. *The British journal of dermatology*; 179(2):231-2.
11. Nagpal S, Chandraratna RA (2000): Recent developments in receptor-selective retinoids. *Curr Pharm Des*; 6(9):919-31.
12. Bernard BA (1993): Adapalene, a new chemical entity with retinoid activity. *Skin Pharmacol*; 6 Suppl 1:61-9.
13. Piskin S, Uzunali E (2007): A review of the use of adapalene for the treatment of acne vulgaris. *Ther Clin Risk Manag*; 3(4):621-4.
14. 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%2Fjdvdv.13776&file=jdvdv13776-sup-0004-DocumentS1.pdf>.
15. Millikan LE (2000): Adapalene: an update on newer comparative studies between the various retinoids. *International Journal of Dermatology*; 39(10):784-8.
16. Thoreau E, Arlabosse JM, Bouix-Peter C, Chambon S, Chantalat L, Daver S, et al. (2018): Structure-based design of Trifarotene (CD5789), a potent and selective RARgamma agonist for the treatment of acne. *Bioorg Med Chem Lett*; 28(10):1736-41.
17. Galderma Laboratorium GmbH (2020): Selgamis 50 Mikrogramm/g Creme; Fachinformation. Stand: April 2020 [Zugriff: 13.08.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Wagner N, Benkali K, Alio Saenz A, Poncet M, Graeber M (2020): Clinical Pharmacology and Safety of Trifarotene, a First-in-Class RARgamma-Selective Topical Retinoid. *Journal of clinical pharmacology*; 60: 660-668. doi:10.1002/jcph.1566
19. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2020): Zulassung des Fertigarzneimittels SE/H/1863/001/DC, Selgamis 50 Mikrogramm/g Creme, Zulassungsbescheid.