

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Trifaroten (Selgamis®)*

Galderma Laboratorium GmbH

### **Modul 3 A**

*Patienten ab zwölf Jahren mit mittelschwerer  
Acne vulgaris im Gesicht und/oder am Rumpf*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

Stand: 13.08.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	6
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	7
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	8
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	21
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....	27
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	31
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	32
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 .....	33
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	38
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer .....	38
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	43
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	49
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	52
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	56
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen .....	60
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	61
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 .....	63
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	65
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	65
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	66
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	66
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	66
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	67
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	68
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....	68
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	69
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 .....	70

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: IGA- und PGA-Skala zur Beurteilung des Schweregrades der Akne .....	15
Tabelle 3-2: Epidemiologische Studien zur Prävalenz der Akne und der mittelschweren Akne .....	22
Tabelle 3-3: Prävalenz der mittelschweren Akne .....	26
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	28
Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten mit <i>Acne vulgaris</i> in Deutschland .....	29
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten mit mittelschwerer <i>Acne vulgaris</i> in Deutschland.....	30
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	32
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	39
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus pro zwölf Wochen (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	40
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	42
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro zwölf Wochen (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	43
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	44
Tabelle 3-13: Verbrauch pro Patient über zwölf Wochen (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	45
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	53
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	54
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	55
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	56
Tabelle 3-19: 12-Wochen-Therapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) .....	58
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	69

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AP-1	<i>Activator protein 1</i>
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CRH	<i>Corticotropin-releasing Hormone</i>
DDD	Definierte Tagesdosis ( <i>Defined Daily Dose</i> )
DHEA-S	Dehydroandrosteron-Sulfat
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
FTU	<i>Finger Tip Unit</i>
GAGS	<i>Global Acne Grading System</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IGA	<i>Investigator´s Global Assessment</i>
IGF-1	<i>Insulin-like growth factor 1</i>
IL-1	Interleukin-1
PAR	<i>Public Assessment Report</i>
PGA	<i>Physician´s Global Assessment</i>
PPAR	Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren
RAR	Retinsäure-Rezeptor ( <i>retinoic acid receptor</i> )
SGB	Sozialgesetzbuch
TLR	Toll-like-Rezeptor

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

#### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Trifaroten ist angezeigt für die lokale Therapie der *Acne vulgaris* im Gesicht und/oder am Rumpf bei Patienten ab zwölf Jahren, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind [1]. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat 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 [2].

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Galderma hat am 11. Juli 2019 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA gemäß § 8 Absatz 1 Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung zu der Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Trifaroten geführt (Beratungsanforderung 2019-B-086) [2]. 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 [3].

Galderma stimmt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA zu und benennt die Kombinationstherapien Epiduo<sup>®</sup>, Epiduo<sup>®</sup> Forte sowie Duac<sup>®</sup> in beiden verfügbaren Konzentrationen als zweckmäßige Vergleichstherapie. Die Kombinationen aus Adapalen und Benzoylperoxid sowie Clindamycin und Benzoylperoxid werden als Fixkombinationen in Form der o.g. zugelassenen Fertigarzneimittel zugrunde gelegt. Das entspricht der leitliniengerechten Therapie von Patienten mit mittelschwerer *Acne vulgaris* [4]. Fixkombinationen sind in der Wirksamkeit einer freien Kombination der Einzelsubstanzen überlegen [5, 6] und diesen gemäß den aktuellen Leitlinien vorzuziehen [4]. Beispielsweise zeigten klinische Studien zu Epiduo<sup>®</sup> höhere Nettoeffekte (Differenz der Wirksamkeit zwischen Verum und Vehikel) für die Wirksamkeit der Fixkombination im Vergleich zu der Nettoeffektsumme seiner Einzelsubstanzen [7, 8]. Die konsekutive Applikation von Adapalen und Benzoylperoxid führte im Vergleich zu der Fixkombination zu einer geringeren transdermalen Penetration des Wirkstoffes Adapalen [9]. Zudem sinkt die Anwendungadhärenz der Patienten mit zunehmender Komplexität der Behandlung [6, 10] und der Therapieerfolg ist bei der einmal täglichen Anwendung topischer Fixkombinationen in der Akne vergleichsweise hoch [11, 12].

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Information zur Wahl und Begründung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist der Niederschrift des Beratungsgesprächs (Beratungsanforderung 2019-B-086) vom 11. Juli 2019

entnommen und aus der aktuellen europäischen Leitlinie abgeleitet. Das zu bewertende Anwendungsgebiet ergibt sich aus der Fachinformation zu Trifaroten. Die Information zu der Überlegenheit der Fixkombinationen sowie der Anwendungsadhärenz basiert auf einer orientierende Literaturrecherche.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. Galderma Laboratorium GmbH (2020): Selgamis 50 Mikrogramm/g Creme; Fachinformation. Stand: April 2020 [Zugriff: 13.08.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2019-B-086.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Synopse zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Beratungsanforderung 2019-B-086.
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%2Fjdvd.13776&file=jdvd13776-sup-0004-DocumentS1.pdf>.
5. Gollnick HP, Bettoli V, Lambert J, Araviiskaia E, Binic I, Dessinioti C, et al. (2016): A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV; 30(9):1480-90.
6. Yentzer BA, Ade RA, Fountain JM, Clark AR, Taylor SL, Fleischer AB, Jr., et al. (2010): Simplifying regimens promotes greater adherence and outcomes with topical acne medications: a randomized controlled trial. Cutis; 86(2):103-8.
7. Tan J, Gollnick HP, Loesche C, Ma YM, Gold LS (2010): Synergistic efficacy of adapalene 0.1%-benzoyl peroxide 2.5% in the treatment of 3855 acne vulgaris patients. J Dermatolog Treat; 22(4):197-205.
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. Osman-Ponchet H, Sevin K, Gaborit A, Wagner N, Poncet M (2017): Fixed-Combination Gels of Adapalene and Benzoyl Peroxide Provide Optimal Percutaneous Absorption Compared to Monad Formulations of These Compounds: Results from Two In Vitro Studies. Dermatol Ther (Heidelb); 7(1):123-31.
10. Gieler U, Peters E, Streit V, Pulido I, Porombka D, et al. (2018): Impact of a Dispenser in Acne Therapy - "PUMP It" Study with 1,388 Patients. Clin Exp Dermatol Ther: CEDT-155; DOI: 10.29011/2575-8268/100055

11. Dreno B, Thiboutot D, Gollnick H, Finlay AY, Layton A, Leyden JJ, et al. (2010): Large-scale worldwide observational study of adherence with acne therapy. *Int J Dermatol*; 49(4):448-56.
12. Gollnick HP, Friedrich M, Peschen M, Pettker R, Pier A, Streit V, et al. (2015): Effect of adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% topical gel on quality of life and treatment adherence during long-term application in patients with predominantly moderate acne with or without concomitant medication - additional results from the non-interventional cohort study ELANG. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*; 29 Suppl 4:23-9.

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die *Acne vulgaris* ist eine chronische, multifaktorielle, entzündliche Erkrankung der Talgdrüsenfollikel der Haut [1]. Die Erkrankung tritt mit einer sehr hohen Prävalenz unter Jugendlichen auf, kann jedoch auch weit ins Erwachsenenalter hinein persistieren. Für viele Betroffene stellt die Akne eine große psychische Belastung dar. So wurde eine Beeinträchtigung der Lebensqualität und des psychischen Wohlbefindens der Betroffenen infolge der Akne gezeigt, wobei die seelische Belastung nicht mit der Schwere der Akne korreliert [1, 2]. Dauerhafte Folgen der Akne können Narben und Hyperpigmentierung sein [1].

#### ***Pathogenese und Ätiologie***

Akne entsteht aus einem komplexen Zusammenspiel verschiedener pathogenetischer Prozesse:

- Gesteigerte Talgproduktion (Seborrhö): Durch erhöhte Talgdrüsenaktivität mit einer Hyperplasie der Sebozyten kommt es zu einer gesteigerten Talgproduktion [1]. Auch eine veränderte Zusammensetzung der Talglipide ist zu beobachten.
- Follikuläre Hyperkeratose (Verhornungsstörung): Es kommt zu einer gesteigerten Zellteilung und einer gestörten Differenzierung der follikulären Keratinozyten und dadurch zu einer verstärkten Verhornung der Talgdrüsenfollikel [1]. Infolgedessen treten Verstopfungen der Talgdrüsen auf, die den Talgabfluss behindern. Diese stellen das Kardinalsymptom der Akne dar.
- Mikrobielle Hyperkolonisation: Das anaerobe, lipidreiche Milieu in den verstopften Talgdrüsenfollikeln begünstigt die Hyperkolonisation mit *Cutibacterium acnes* (alt: *Propionibacterium acnes*). Die Bakterien bewirken die Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren, welche entzündliche Prozesse und Immunreaktionen fördern [3].
- Follikuläre Entzündung: Immunreaktionen und Entzündungsprozesse spielen schon früh in der Entwicklung der Akne eine zentrale Rolle. Proinflammatorische Mediatoren von *C. acnes* sowie von Immunzellen freigesetzte proinflammatorische Zytokine, wie Interleukin-1 (IL-1), lösen follikuläre Entzündungsprozesse aus bzw. fördern sie [3, 4]. An den Entzündungsprozessen und Immunreaktionen im Talgdrüsenfollikel sind Zellen des angeborenen und adaptiven Immunsystems, wie Neutrophile, Makrophagen und

Lymphozyten beteiligt [4]. Eine wichtige Rolle kommt hierbei den Toll-like-Rezeptoren (TLR) zu. Sie sind Teil des angeborenen Immunsystems. Als Muster-Erkennungs-Rezeptoren dienen sie der Abwehr von Pathogenen. Bakterielle Bestandteile und Lipide können TLR aktivieren [5]. Bei Akne führt die Überexpression des TLR-2 zu einer verstärkten Ausbildung des Transkriptionsfaktors AP-1 [6]. Die von AP-1 regulierten Gene beeinflussen die Zelldifferenzierung, Zellteilung, den gerichteten Zelltod (Apoptose) sowie Entzündungsprozesse [5]. Diese führen im weiteren Verlauf der Erkrankung zu einer Sekretion von gewebe modulierenden Enzymen, einem veränderten Kollagenumbau und so zu einer dauerhaften Veränderung der Hautstruktur in Form von Narben [3, 7, 8].

Zur Entstehung und zum Verlauf der Akne tragen sowohl endogene als auch exogene pathogenetische Faktoren bei.

Physiologische Modulatoren der Sebumproduktion und der Proliferation des follikulären Epithels sind unter anderem Androgene wie DHEA-S (Dehydroandrosteron-Sulfat), was die Assoziation des Krankheitsbeginns mit dem Beginn der Pubertät erklärt [1, 7]. Weitere endogene Faktoren, die die Sebozytenaktivität fördern und Entzündungsprozesse begünstigen, sind Wachstumsfaktoren wie IGF-1 (*Insulin-like growth factor 1*), neuroendokrine Mediatoren wie CRH (*Corticotropin-releasing Hormone*) und alpha-Melanocortin, proinflammatorische Mediatoren wie IL-1 und sebozytäre Lipidliganden der Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptoren (PPAR) [1, 7].

Exogene Einflussfaktoren sind unter anderem *C. acnes* sowie bestimmte Ernährungsgewohnheiten. Studien legen nahe, dass Cutibakterien nicht essentiell für die Entstehung der Akne sind, jedoch aufgrund ihrer entzündungsfördernden Wirkung einen Einfluss auf den Verlauf und die Schwere der Erkrankung haben [1]. Im Hinblick auf die Ernährung wird ein Zusammenhang zwischen dem Verlauf der Akne und westlichen Ernährungsgewohnheiten, insbesondere kohlenhydratreichen Nahrungsmitteln sowie auch Milch und Milchprodukten, angenommen [1, 9-11].

Patienten mit einem familiären Auftreten von Akne neigen zu einem früheren Krankheitsbeginn und schwererem Verlauf; auch Zwillingsstudien weisen auf eine genetische Prädisposition für Akne hin, wobei die genauen Ursachen der Aknedisposition nicht vollständig geklärt sind [1, 2]. Relevante Genpolymorphismen betreffen vor allem den Androgenrezeptor sowie Enzyme des Androgenmetabolismus, aber auch das Wachstumshormon IGF-1 [1, 2].

### ***Krankheitsbild und natürlicher Verlauf der Acne vulgaris***

Das zentrale klinische Zeichen der Akne ist neben der Seborrhö das Auftreten von typischen Hautveränderungen, sogenannten Effloreszenzen wie Komedonen, Papeln und Pusteln.

Die Verstopfung der Talgdrüsen führt zunächst zur Entstehung von Mikrokomedonen, welche makroskopisch noch nicht sichtbar sind [7]. Aus Mikrokomedonen entstehen hautfarbene oder weißliche geschlossene Komedonen (sogenannte *whiteheads*) [12]. Durch weiteres Wachstum der Komedonen kommt es zur Bildung von offenen Komedonen mit einem dunkel gefärbten

Hornpfropf (sogenannte *blackheads*) [12]. In diesem Stadium bezeichnet man die Akne als *Acne comedonica* [1].

Durch perifollikuläre inflammatorische Prozesse entstehen entzündliche Läsionen, sogenannte Papeln (oberflächliche tastbare Knötchen mit einem Durchmesser  $\leq 1$  cm) und Pusteln (mit Eiter gefüllte Bläschen) [12]. Diese entzündlichen Läsionen können sich entweder aus Mikrokomedonen oder sichtbaren Komedonen entwickeln. Die entzündliche Form der Akne wird als *Acne papulopustulosa* bezeichnet [1].

Treten infolge von Follikelrupturen größere und tiefer liegende Knoten (epidermale oder subepidermale tastbare Läsionen mit einem Durchmesser  $> 1$  cm [12]) sowie eitergefüllte Zysten auf, spricht man von einer *Acne conglobata* [1]. Dabei handelt es sich um eine schwere Verlaufsform der Akne.

Am häufigsten tritt Akne im Gesicht sowie im oberen Rumpfbereich auf. Studien zeigen, dass bei ca. 40 % bis 60 % der Patienten mit einer Akne im Gesicht auch der Rumpf betroffen ist, wohingegen eine ausschließliche Akne am Rumpf nur selten auftritt [13, 14]. Die Schwere der Krankheitssymptomatik korreliert zwischen den betroffenen Hautarealen [14]. Die Anatomie der Haut unterscheidet sich in diesen Regionen. Am Rumpf ist die Haut dicker als im Gesicht, außerdem ist die Anzahl der Talgdrüsen geringer und der pH-Wert unterscheidet sich [15]. Die zusätzliche Rumpfake stellt bei Aknepatienten einen begünstigen Faktor für Krankheitsrückfälle dar [16], der Rumpf ist außerdem einer ständigen mechanischen Belastung ausgesetzt [17]. Das gleichzeitige Vorliegen von Gesichts- und Rumpfake beeinflusst die Lebensqualität von Patienten signifikant stärker als bei einer reinen Gesichtsakne [18-20].

Sowohl die Häufigkeit als auch die 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 (siehe Angaben zur altersspezifischen Prävalenz in Abschnitt 3.2.3) [21]. Studien zum Verlauf der Erkrankung zeigen eine mittlere Krankheitsdauer von etwa zwei Jahren [22]. In manchen Fällen persistiert die Akne jedoch über das klassische Alter hinaus oder tritt erst nach dem 25. Lebensjahr auf. Studien zur Prävalenz der Akne bei Erwachsenen zeigen, dass bei über 80 % der erwachsenen Aknepatienten eine nach der Pubertät persistierende *Acne vulgaris* vorliegt, und dass weniger als 20 % der Patienten eine spät auftretende Akne (*Acne tarda*) aufweisen [23, 24]. Bei der klassischen Akne im Jugendalter sind Jungen häufiger und auch schwerer betroffen als Mädchen, bei Erwachsenen ist jedoch eine höhere Prävalenz bei Frauen zu verzeichnen (Details siehe Angaben zur geschlechtsspezifischen Prävalenz in Abschnitt 3.2.3) [11].

Der klinische Verlauf der Akne kann individuell sehr verschieden sein. Beim klassischen Verlauf kommt es zu einem langsamen Ansteigen der klinischen Zeichen, gefolgt von einer kontinuierlichen Phase und anschließender langsamer Regression der Erkrankung. Aber auch Verläufe mit einer schnellen Zunahme der Inflammation und hohem Schweregrad oder langanhaltende milde Verläufe mit plötzlicher Verschlechterung sind möglich [7].

Insbesondere schwere Verläufe der Akne wie die *Acne conglobata* sind mit dem Risiko der Entstehung deutlich sichtbarer Narben verbunden; aber auch bei leichter oder mittelschwerer Akne können bei Abheilung der primären Effloreszenzen dauerhafte Narben entstehen. Studien zeigen, dass Narbenbildung bei etwa der Hälfte der Patienten mit einer klinischen Akne auftritt [25]. Männer sind häufiger von Narben betroffen als Frauen; ein weiterer Risikofaktor für die Entstehung von Narben ist die zu späte oder inkonsequente Behandlung mit einem wirksamen Aknetherapeutikum [25]. Als weitere dauerhafte Folge der Akne kann eine post-inflammatorische Hyperpigmentierung auftreten.

### ***Klassifikation und Schweregrade der Acne vulgaris***

Bei der Beschreibung der Akne wird häufig zwischen physiologischer und klinischer Akne unterschieden, wobei man unter einer physiologischen Akne eine milde Akne in der Pubertät mit nur wenigen Komedonen und Papeln oder Pusteln versteht, während die klinische Akne durch eine verstärkte Entzündung der Haut gekennzeichnet und medikamentös behandlungsbedürftig ist.

Des Weiteren werden anhand der vorherrschenden Läsionen die *Acne comedonica*, die *Acne papulopustulosa* und die *Acne conglobata* als Verlaufsformen der *Acne vulgaris* unterschieden (siehe obiger Abschnitt).

Hinsichtlich der Unterteilung der Akne in verschiedene Schweregrade gibt es keine allgemein gültigen Kriterien. In der Regel wird jedoch anhand der Anzahl und der Art der bestehenden Läsionen eine Unterscheidung in leichte, mittelschwere und schwere Akne vorgenommen, wobei die Kriterien für die Abgrenzung der Schweregrade nicht einheitlich definiert sind [26]. In der Literatur sind über 25 verschiedene Skalen bzw. Klassifikationssysteme für Akne beschrieben, wodurch der Vergleich klinischer und epidemiologischer Studien erschwert wird [22, 27].

Die erste vorgeschlagene Klassifizierung war die vierstufige Skala von Pillsbury et al. 1956, die auf der Art und Anzahl der Effloreszenzen beruht, sich jedoch nicht direkt mit heute gebräuchlichen Skalen vergleichen lässt [28]. Zahlreiche weitere Klassifikationen wurden im Laufe der Zeit entwickelt, wie z. B. die Methode von Plewig und Kligmann 1976, die eine getrennte Schweregradbeurteilung der *Acne comedonica* und der *Acne papulopustulosa* vornimmt, und die Leeds-Technik von Burke et al. 1983, welche anhand von elf Abstufungen (von 0/keine Akne bis 10/schwerstmögliche Akne) alle Akneformen klassifiziert [26, 28].

Neben Instrumenten zur detaillierten Klassifikation der Akne, wie z. B. der Leeds-Skala, werden auch verschiedene Skalen zur globalen Beurteilung des Schweregrades der Akne verwendet. Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA empfiehlt explizit die *Investigator's-Global-Assessment* (IGA)-Skala zur Bestimmung der Krankheitsschwere und des Therapier Erfolgs in klinischen Studien [29]. Dabei handelt es sich um eine Ordinalskala, die mittels klarer morphologischer Beschreibungen eine Klassifikation der Akne im Gesicht in fünf Ausprägungen ermöglicht. Die Stufe 0 entspricht dabei einer erscheinungsfreien Haut, während die Stufe 4 den höchsten Schweregrad beschreibt (siehe Tabelle 3-1). Alternativ wird diese Skala auch als *Physician's Global Assessment* (PGA)-Skala bezeichnet [30].

Tabelle 3-1: IGA- und PGA-Skala zur Beurteilung des Schweregrades der Akne

<i>Investigator's Global Assessment Scale (IGA) / Physician's Global Assessment (PGA)</i>		
0	Abgeheilt	Abgeheilte Haut ohne entzündliche oder nicht entzündliche Läsionen.
1	Fast abgeheilt	Haut mit einigen vereinzelt Komedonen und einigen kleinen Papeln.
2	Leicht	Leicht erkennbar; weniger als die Hälfte der Oberfläche ist betroffen. Einige Komedonen sowie einige Papeln und Pusteln.
3	Mittelschwer	Mehr als die Hälfte der Oberfläche ist betroffen. Viele Komedonen, Papeln und Pusteln. Ein Knoten kann vorhanden sein.
4	Schwer	Die gesamte Oberfläche ist betroffen. Bedeckt mit Komedonen, zahlreichen Papeln und Pusteln. Einige Knoten können vorhanden sein.
Quelle: [31]		

Es existieren unterschiedliche Versionen der fünfstufigen IGA- bzw. PGA-Skala, die sich in der Beschreibung der einzelnen Schweregrade im Wortlaut leicht unterscheiden. Zudem gibt es auch sechsstufige Versionen, die eine weitere Abgrenzung zwischen schwerer und sehr schwerer Akne vornehmen.

Die IGA- bzw. PGA-Skala kommt aufgrund der expliziten Empfehlung der FDA sowie der Anerkennung durch die europäischen Zulassungsbehörden häufig im Rahmen von klinischen Studien zum Einsatz.

### **Therapieoptionen zur Behandlung der mittelschweren *Acne vulgaris***

Die Basis der Behandlung von *Acne vulgaris* bilden spezifische kosmetische Maßnahmen in Form von seifenfreier Hautreinigung und nicht-komedogener Hautpflege. Zur medikamentösen Behandlung der mittelschweren Akne stehen Therapeutika verschiedener Wirkstoffklassen zur Verfügung, die jeweils als Mono- oder Kombinationstherapien eingesetzt werden können [21, 26, 32]:

- Retinoide sind Vitamin-A-Derivate mit komedolytischer, antikomedoner, antiinflammatorischer und antiseborrhoischer Wirkung [21]. Zur Behandlung der mittelschweren Akne wurden bisher die topischen Retinoide Adapalen, Tretinoin und Isotretinoin<sup>1</sup> zugelassen.
- Antibiotika bewirken durch ihre antimikrobielle Wirkung eine Verminderung der Besiedelung der Talgdrüsenfollikel mit *C. acnes* und haben zudem eine antiinflammatorische Wirkung [21]. Zur topischen Behandlung der mittelschweren Akne sind die Antibiotika Clindamycin, Erythromycin, Nadifloxacin und Chlortetracyclin zugelassen. Die Anwendung der systemischen Antibiotika ist hinsichtlich ihres zugelassenen Anwendungsgebietes in der Regel auf schwere Formen

<sup>1</sup> Derzeit sind in Deutschland keine Arzneimittel mit Isotretinoin zur topischen Anwendung im Vertrieb.

der Akne beschränkt; einzig Doxycyclin steht zur Behandlung der mittelschweren Akne zur Verfügung.

- Weitere zugelassene Wirkstoffe für die Behandlung der mittelschweren Akne sind topisches Benzoylperoxid und Azelainsäure. Beide Substanzen wirken antimikrobiell, antiinflammatorisch und komedolytisch [21].
- Für Frauen stellt unter Umständen die Behandlung mit hormonellen Antiandrogenen (Ethinylestradiol z. B. in Kombination mit Cyproteronacetat oder Dienogest) eine weitere systemische Therapieoption dar [21]. Zur Behandlung der mittelschweren Akne sind nur einzelne Arzneimittel explizit zugelassen, wobei die Zulassung auf Patientinnen nach dem Versagen einer topischen Therapie oder systemischen Antibiotikabehandlung beschränkt ist.

Die Auswahl der Therapie orientiert sich primär an der Klassifikation und dem Schweregrad der Akne; bei der Therapieentscheidung sollten jedoch weitere Faktoren, wie die Ausdehnung und Lokalisation der Läsionen, das Auftreten von Narben, die Familienanamnese und der Patientenwunsch berücksichtigt werden [26]. Ebenso sind das Nebenwirkungsprofil und die bereits angewendeten Therapien und mögliche bakterielle Resistenzbildungen durch topisch oder systemisch angewendete Antibiotika bei der Therapieauswahl einzubeziehen.

Die Behandlung untergliedert sich in eine Induktions- und eine Erhaltungsphase. Mittels der Induktionstherapie soll die Abheilung der Haut möglichst bis zur Remission oder bis zu einer fast erscheinungsfreien Haut erreicht werden. Dabei handelt es sich üblicherweise um einen kürzeren Therapiezeitraum, wie z. B. zwölf Wochen, in denen der Therapieerfolg bereits beurteilt werden kann [32]. Nach Absetzen der Induktionstherapie erleiden jedoch viele Patienten einen Rückfall, so dass eine Erhaltungstherapie sinnvoll ist, um das Wiederauftreten neuer Läsionen zu verhindern oder um überhaupt eine vollständige Remission zu erreichen [1, 26].

Für Patienten im Anwendungsgebiet von Trifaroten, also Patienten mit mittelschwerer *Acne vulgaris* (bzw. *Acne papulopustulosa*), empfiehlt die europäische S3-Leitlinie<sup>2</sup> 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 [26]. 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.

---

<sup>2</sup> Die deutsche S2k-Leitlinie von 2010 [21] ist veraltet und befindet sich derzeit in Überarbeitung. Zudem hat die Leitlinie einen geringeren Evidenzgrad als die europäische S3-Leitlinie [26]. Aus diesem Grund werden im vorliegenden Dossier primär die Therapieempfehlungen der europäischen S3-Leitlinie berücksichtigt.

Zur Dauer der Induktionstherapie macht die europäische S3-Leitlinie keine konkreten Angaben. Die Konsensus-Leitlinie von Gollnick et al. 2016 empfiehlt eine Evaluation des Therapieansprechens nach acht Wochen [32]. Je nachdem, ob sich nach acht Wochen ein Ansprechen auf die Therapie zeigt oder nicht, sollte die Behandlung bis mindestens zwölf Wochen fortgesetzt oder eine Anpassung der Behandlung vorgenommen werden.

Als Erhaltungstherapie empfiehlt die europäische S3-Leitlinie bevorzugt eine topische Monotherapie mit Adapalen oder Azelainsäure, wobei die Stärke der Empfehlung aufgrund der limitierten Evidenzlage nur gering ist [26]. Eine Erhaltungstherapie wird unter anderem insbesondere für Patienten mit familiärer Disposition, Patienten mit Narbenbildung und Patienten mit frühem und schnellem Krankheitsbeginn empfohlen. Für Patienten im Anwendungsgebiet von Trifaroten empfiehlt die Leitlinie hinsichtlich der Dauer der Erhaltungstherapie eine Behandlung über drei bis sechs Monate [26].

Neben den medikamentösen Therapien können ergänzend oder alternativ nicht medikamentöse Therapieoptionen, wie der Einsatz von Licht unterschiedlicher Wellenlängen, die photodynamische Therapie, der Einsatz von Licht mittels Blitzlampen sowie Peeling- und Laserbehandlungen in Betracht gezogen werden. In Bezug auf die nicht medikamentösen Behandlungsoptionen gibt die europäische S3-Leitlinie jedoch aufgrund mangelnder Evidenz keine Empfehlung ab, einzig die physikalische Therapie mit blauem Licht wird mit geringem Empfehlungsgrad genannt [26].

Für die Behandlung der Akne am Rumpf gibt die europäische S3-Leitlinie wie auch andere Leitlinien keine expliziten Empfehlungen, was unter anderem auch auf die limitierte Datenlage zu Wirksamkeit und Sicherheit der zugelassenen Therapien im Hinblick auf die Behandlung am Rumpf zurückzuführen ist. Zudem liegt das Hauptaugenmerk sowohl der behandelnden Ärzte als auch der Patienten auf der Behandlung der sichtbaren Hautareale, so dass der Behandlung am Rumpf auch heute noch eine untergeordnete Bedeutung zukommt. Eine großflächige Ausbreitung der Akne mit Beteiligung des Rumpfs kann jedoch laut Leitlinie ein Kriterium für den Einsatz einer systemischen Behandlung trotz eines mittleren Schweregrades der Akne sein [26]. In diesen Fällen kommen bislang vorrangig systemische Antibiotika und orales Isotretinoin zum Einsatz. Dabei ist zu beachten, dass orales Isotretinoin, ebenso wie die meisten systemischen Antibiotika, nicht zur Behandlung der mittelschweren Akne zugelassen ist [33].

### ***Charakterisierung der Zielpopulation***

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*“ [31].

Das zugelassene Anwendungsgebiet umfasst somit Erwachsene und Jugendliche ab zwölf Jahren mit einer mittelschweren *Acne vulgaris* vom Typ *Acne papulopustulosa* im Gesicht und/oder am Rumpf, wobei der Schweregrad einem Wert von 3 auf der IGA-Skala bzw. einem Wert von 3 auf der PGA-Skala entspricht (siehe Tabelle 3-1).

Schwerere Formen der Akne wie die schwere *Acne papulopustulosa* (entsprechend IGA 4), *Acne conglobata* sowie *Acne fulminans* und sekundäre Akneformen, wie z. B. die medikamenteninduzierte Akne, sind von der Zulassung für Trifaroten nicht umfasst.

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Zur Behandlung der mittelschweren Akne stehen verschiedene Therapeutika zur Verfügung, die topisch oder systemisch sowie als Mono- oder Kombinationstherapien eingesetzt werden können (siehe Abschnitt 3.2.1). Alle diese Therapieoptionen sind jedoch mit Limitationen hinsichtlich ihrer Anwendung oder in Bezug auf Wirksamkeit und Verträglichkeit verbunden.

#### ***Limitationen der bisher verfügbaren Therapien***

Die wesentlichen Limitationen der bisher verfügbaren Therapien sind die potentielle Resistenzentwicklung beim Einsatz von Antibiotika, das Auftreten von Nebenwirkungen beim Einsatz systemischer, medizinisch nicht notwendiger Arzneimittel sowie die generell limitierte Evidenzlage zur Wirksamkeit und Sicherheit der Therapien bei Akne am Rumpf.

Antibiotika stellen eine wirksame topische Therapieoption bei mittelschwerer Akne dar. Ihr Einsatz ist jedoch immer mit dem Risiko der Ausbreitung resistenter Bakterien und mit einer generellen Störung der mikrobiellen Flora der Haut verbunden [21, 26]. Aus diesem Grund sind Antibiotika nicht für eine Langzeittherapie geeignet. Die Fachinformationen der in Deutschland zur topischen Aknebehandlung zugelassenen Antibiotika geben an, dass die Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung antibakterieller Substanzen beachtet werden müssen und der Einsatz auf zwölf Wochen oder einen kürzeren Zeitraum beschränkt sein sollte [34-39]. Die europäische S3-Leitlinie weist ebenfalls explizit auf das potentielle Risiko von Resistenzen hin [26]. Gemäß Leitlinie sollten Antibiotika zur Behandlung der Akne grundsätzlich nicht als Monotherapie, sondern in Kombination mit anderen Wirkprinzipien eingesetzt werden, um das Risiko der bakteriellen Resistenzentwicklung zu minimieren [26].

Ein weiterer Aspekt, der die Anwendung der bisher verfügbaren Therapieoptionen einschränken kann, ist das Auftreten von Nebenwirkungen und Arzneimittelwechselwirkungen. Die meisten topischen Wirkstoffe zur Behandlung der Akne führen zu Hautirritationen, wie Rötung, Schuppung und Brennen der behandelten Hautareale. Insbesondere beim Einsatz von Benzoylperoxid-haltigen Arzneimitteln sowie bei der Anwendung von Retinoiden der ersten Generation treten häufig Hautirritationen auf [36, 37, 40-43]. Eine weitere häufige unerwünschte Arzneimittelwirkung ist die erhöhte Empfindlichkeit für UV-Strahlung. Eine

solche Photosensitivität 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 [36, 37, 41-44].

Der systemische Einsatz von Isotretinoin ist mit besonderen Risiken verbunden und bedarf einer strikten Überwachung durch den behandelnden Arzt [33]. Insbesondere die starke Teratogenität stellt eine strenge Kontraindikation für Schwangere sowie für Frauen im gebärfähigen Alter, bei denen eine zuverlässige Empfängnisverhütung nicht sichergestellt ist, dar. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat daher im September 2019 auf der Grundlage eines Gutachtens des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA aktualisierte Maßnahmen zur Schwangerschaftsverhütung sowie Warnhinweise zu neuropsychiatrischen Erkrankungen bei oraler Anwendung eines Retinoids angeordnet [45].

Zudem kann es bei Anwendung von Isotretinoin zu teilweise schwerwiegenden Erkrankungen unter anderem im Bereich der Haut, der Muskulatur, der Leber und Galle sowie des Gastrointestinaltrakts kommen [33]. Die längerfristige systemische Anwendung von Antibiotika ist ebenfalls mit dem Risiko unerwünschter, teilweise schwerer, Arzneimittelwirkungen beispielweise im Bereich des Gastrointestinaltrakts verbunden [46, 47].

Eine Besonderheit von topischen Arzneimitteln mit Benzoylperoxid ist dessen bleichende Wirkung auf Textilien, die zu Verfärbungen von Oberbekleidung und Bettwäsche führt [36, 37, 41, 42]. Diese Begleiterscheinung der Behandlung mindert die Bereitschaft der Patienten, Benzoylperoxid-haltige Arzneimittel langfristig und großflächig anzuwenden.

Studien zeigen, dass Aknepatienten grundsätzlich eine eher geringe Therapieadhärenz aufweisen [1, 21, 48]. 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. Somit besteht ein Bedarf an wirksamen neuen Therapieoptionen, die auch in der Langzeitanwendung gut verträglich sind.

Eine weitere Limitation der bisher verfügbaren Therapien ist die mangelhafte Datenlage zur Wirksamkeit und zur Sicherheit bei großflächiger Anwendung bei der Behandlung der Akne am Rumpf. 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 [34-43]. In Ermangelung geeigneter Studien gibt auch die europäische S3-Leitlinie keine evidenzbasierte Empfehlung zur Behandlung der Akne am Rumpf [26].

Eine von Galderma durchgeführte Marktforschung hat gezeigt, dass ein relevanter Anteil der Patienten mit mittelschwerer Akne im Gesicht und/oder am Rumpf mit einer Systemtherapie (als Kombination mit einem Topikum oder als Monotherapie) behandelt wird [20]. Dies ist

jedoch als eine Übertherapie anzusehen, welche im Falle der systemischen Therapie mit Isotretinoin sowie der meisten Antibiotika keine zulassungskonforme Anwendung darstellt und mit dem Risiko der beschriebenen therapiebedingten Nebenwirkungen verbunden ist.

### ***Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Trifaroten***

Trifaroten ist seit 20 Jahren das erste neu zugelassene topische Arzneimittel zur Behandlung der Akne mit einem neuen Wirkmechanismus bzw. seit 25 Jahren das erste neu zugelassene Retinoid.

Trifaroten ist ein Retinoid mit einem neuen Wirkmechanismus. Es handelt sich um einen selektiven Agonisten der Retinsäure-Rezeptoren (RAR, *retinoic acid receptor*) mit einer hohen Spezifität für den RAR $\gamma$  [31, 49]. RAR $\gamma$  ist der häufigste in Keratinozyten exprimierte Subtyp der Retinsäure-Rezeptoren und hat für die Pathogenese der Akne eine größere Bedeutung als RAR $\alpha$  und RAR $\beta$  (Details siehe Modul 2) [49]. Aufgrund des spezifischeren Wirkmechanismus von Trifaroten ist zu erwarten, dass die Anwendung von Trifaroten mit einem geringeren Risiko für Hautreizungen verbunden ist als die Anwendung von Retinoiden älterer Generationen.

Trifaroten ist das erste topische Retinoid, für welches breite klinische Evidenz bei Patienten mit Akne am Rumpf vorliegt. Die Zulassung von Trifaroten basiert auf zwei großen Phase-III-Studien, in welchen die Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Patienten mit mittelschwerer *Acne vulgaris* im Gesicht und am Rumpf untersucht wurde (Details siehe Modul 4) [50]. Folglich wurde eine Zulassung 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*“ erteilt [31]. Damit ist Trifaroten das einzige topische Retinoid, welches explizit zur Behandlung der Akne am Rumpf zugelassen ist.

Die pharmakologischen Untersuchungen von Trifaroten haben eine sehr geringe systemische Aufnahme des Wirkstoffs auch bei täglicher großflächiger Anwendung im Gesicht und am Rumpf und somit ein Ausbleiben systemischer Nebenwirkungen gezeigt [49].

Trifaroten stellt eine wirksame und gut verträgliche Erweiterung des Therapiespektrums dar. Durch die Verfügbarkeit neuer Wirkstoffe zur Behandlung der mittelschweren Akne kann (insbesondere bei der Behandlung von Akne am Rumpf) potentiell der Einsatz systemischer Arzneimittel, wie Isotretinoin und von Antibiotika reduziert und damit die bakterielle Resistenzproblematik und die Belastung durch systemische unerwünschte Arzneimittelwirkungen vermieden werden. Zudem stellt Trifaroten eine gut verträgliche und nicht bleichende Therapiealternative zu topischen Benzoylperoxid-haltigen Arzneimitteln dar und wird aufgrund dessen gegebenenfalls zu einer höheren Therapieadhärenz führen.

Die Anwendung von Trifaroten am Rücken als für den Anwender schwieriger zu erreichende Körperregion wird durch einen von Galderma entwickelten Applikator vereinfacht. Der Applikator ist ein Medizinprodukt der Klasse I und ermöglicht mittels eines verlängerbaren Griffs mit einem Gelenk und einer breiten Fläche für die Verteilung der Creme das Auftragen an den schwer zugänglichen Stellen des oberen und unteren Rückens. Die Möglichkeit der Selbstanwendung am Rücken kann potenziell ebenfalls zu einer besseren Therapieadhärenz und

Vermeidung einer systemischen Behandlung und den aufgeführten Nebenwirkungen führen [51].

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

*Acne vulgaris* ist eine Hauterkrankung mit sehr hoher Prävalenz insbesondere unter pubertierenden Jugendlichen. Die publizierten Angaben zur Prävalenz variieren jedoch sehr stark, ebenso wie die Angaben zur Verteilung der Schweregrade. Valide Angaben zur Prävalenz und Inzidenz aus öffentlichen deutschen Quellen fehlen. Aus diesem Grund werden im Folgenden publizierte epidemiologische Studien herangezogen, um eine Abschätzung zur Prävalenz und Inzidenz der mittelschweren *Acne vulgaris* vornehmen zu können. Die verwendeten Quellen wurden über eine orientierende Literaturrecherche identifiziert.

#### ***Prävalenz und Inzidenz der Acne vulgaris***

##### *Angaben zur Prävalenz und Inzidenz aus epidemiologischen Studien*

Durch eine orientierende Literaturrecherche wurde eine Reihe epidemiologischer Studien identifiziert, die Angaben zur Prävalenz der Akne machen. Diese Studien sind mit verschiedenen Limitationen behaftet. Die wesentliche Unsicherheit resultiert aus Unterschieden bezüglich der Methodik im Hinblick auf die Definition der Akne in der jeweiligen Studie. So werden teilweise nur klinische Formen der Akne, z. B. entzündliche Akne bzw. mittelschwere und schwere Akneformen erfasst, wohingegen in anderen Studien auch die physiologische Akne bzw. milde, nicht entzündliche Akneformen berücksichtigt werden. In manchen Publikationen sind die Angaben zur diesbezüglichen Methodik unklar. Des Weiteren untersuchen viele Studien nur begrenzte Alterskohorten, die nicht der Zielpopulation von Trifaroten entsprechen bzw. nur einen Teil der Zielpopulation abdecken. Zudem wurden viele Studien in Regionen durchgeführt, bei denen unklar ist, ob die Ergebnisse in Anbetracht ethnischer Unterschiede oder abweichender Lebensstile auf Deutschland übertragbar sind.

Im Rahmen der Literaturrecherche wurden bevorzugt aktuelle Studien mit großer Fallzahl betrachtet, wobei deutsche Quellen als besonders relevant erachtet wurden. Prävalenzangaben aus Studien, die rein auf der Selbstauskunft der Patienten ohne Erhebung eines klinischen Befundes beruhen, wurden aufgrund der hohen Unsicherheit der Angaben nicht herangezogen.

Tabelle 3-2 gibt einen Überblick über verschiedene Quellen zur Prävalenz der Akne in der Gesamtbevölkerung und in bestimmten Altersgruppen.

Zur Inzidenz der *Acne vulgaris* konnten in den herangezogenen Studien keine Angaben identifiziert werden. Vor dem Hintergrund des chronischen Charakters der Erkrankung ist jedoch die Inzidenz von untergeordneter Bedeutung und im Folgenden für die Ermittlung der Zielpopulation nicht von Relevanz.

Tabelle 3-2: Epidemiologische Studien zur Prävalenz der Akne und der mittelschweren Akne

Quelle	Studienpopulation	Alter	Region	Methodik	Angaben zur Prävalenz <sup>(1)</sup>
<b>Zur Ermittlung der Gesamtprävalenz herangezogene Studien</b>					
Augustin et al. 2011 [52]	Angestellte; N = 90.880	16 – 70 Jahre	Deutschland	Interview + dermatologische Untersuchung	Akne gesamt: 3,93 %
Shen et al. 2012 [24]	Gesamtbevölkerung; N = 17.345	1 – 99 Jahre	China	Interview + dermatologische Untersuchung (Schweregrad: Pillsbury-Skala)	Akne gesamt: 8,1 % davon mittelschwere Akne: 26,0 %
<b>Weitere Studien zur Prävalenz und zur Schweregradverteilung</b>					
Aktan et al. 2000 [53]	Schüler; N = 2.657	14 – 20 Jahre	Türkei	Interview + dermatologische Untersuchung (Schweregrad: GAGS)	Akne gesamt: 23,1 % davon mittelschwere Akne: 52,2 %
Bagatin et al. 2014 [54]	Schüler; N = 452	10 – 17 Jahre	Brasilien	dermatologische Untersuchung (k. A. zu Kriterien der Schweregradeinteilung)	Akne gesamt: 96,0 % davon mittelschwere Akne: 7,6 %
Goulden et al. 1999 [23]	Angestellte; N = 749	25 – 58 Jahre	Großbritannien	Interview + dermatologische Untersuchung (Schweregrad: Leeds-Skala)	Akne gesamt: 40 %/54 % (♂/♀) klinische Akne: 3 %/12 % (♂/♀)
Tan et al. 2007 [55]	Schüler; N = 806	13 – 19 Jahre	Singapur	dermatologische Untersuchung (Schweregrad: Lehmann et al. 2002)	Akne gesamt: k.A. davon mittelschwere Akne: 40 %
Uslu et al. 2008 [56]	Schüler; N = 563	13 – 19 Jahre	Türkei	dermatologische Untersuchung (Schweregrad: Pocchi et al. 1991)	Akne gesamt: 63,6 % davon mittelschwere Akne: 8,3 % entzündliche Akne: 34,4 % davon mittelschwere Akne: 15,3 %
(1) Details zu den Prävalenzangaben finden sich in den nachfolgenden Textabschnitten. GAGS: <i>Global Acne Grading System</i>					

Eine Übersichtsarbeit von Tan et al. 2015 [22] gibt einen Überblick über weltweit seit 1995 durchgeführte epidemiologische Studien zur Prävalenz der Akne. Basierend auf Gesamtbevölkerungsstudien wird eine Spanne für die Punktprävalenz der Akne von 3,9 % bis 8,1 % angegeben. Diese Werte stammen aus den Untersuchungen von Augustin et al. 2011 [52] und Shen et al. 2012 [24], welche im Folgenden diskutiert werden.

Die Studie von Augustin et al. 2011 ist eine Querschnittstudie an 90.880 deutschen Angestellten zur Bestimmung der Häufigkeit von Hauterkrankungen und dem daraus resultierenden Behandlungsbedarf [52]. Die Studie wurde zwischen 2002 und 2008 durchgeführt. Zur Erhebung der Daten wurden alle Teilnehmer in einem standardisierten Verfahren durch Dermatologen untersucht und interviewt. Konkrete Angaben zur Definition der Akne liegen nicht vor. Die Beschreibung der Ergebnisse der Studie legt jedoch nahe, dass nur Fälle von entzündlicher Akne erfasst wurden. Die Altersspanne der Teilnehmer lag zwischen 16 und 70 Jahren mit einem mittleren Alter von 43,5 Jahren. Die größte Alterskohorte bildeten mit einem Anteil von etwa 32 % die 41- bis 50-Jährigen, gefolgt von den 31- bis 40-Jährigen mit einem Anteil von etwa 28 %. Der Anteil der unter 20-Jährigen war mit 1,2 % relativ niedrig. Etwa 53 % der Studienteilnehmer waren Männer.

Die Untersuchung von Augustin et al. gibt eine Gesamtprävalenz der Akne von 3,93 % für die 16- bis 70-Jährigen an [52]. Dabei ist zu beachten, dass die Verteilung der Altersgruppen nicht repräsentativ für die Gesamtbevölkerung ist, da aufgrund der Rekrutierung der Studienteilnehmer aus der erwerbstätigen Bevölkerung Jugendliche und junge Erwachsene in der Studie unterrepräsentiert sind. Da die Prävalenz klar altersabhängig ist und der Maximalwert für die 16- bis 20-Jährigen bestimmt wurde (siehe nachfolgender Abschnitt), ist die Prävalenz von 3,93 % als Unterschätzung anzusehen. Zudem besteht eine Unsicherheit darüber, auf welche Formen der Akne sich die Prävalenz bezieht.

Die Studie von Shen et al. 2012 [24] ist eine Querschnittserhebung zur Bestimmung der Prävalenz der Akne in China. Dabei wurden 17.345 Einwohner aus sechs chinesischen Städten von Dermatologen untersucht und interviewt. Akne war definiert als das Vorliegen von Komedonen, Papeln, Pusteln, Knoten oder Zysten im Gesicht oder am Rumpf. Somit wurden bei der Erhebung sowohl entzündliche als auch nicht entzündliche Formen der Akne erfasst. Die Altersspanne der Teilnehmer lag zwischen einem und 99 Jahren mit einem mittleren Alter von 41,8 Jahren. Etwa 45 % der Studienteilnehmer waren Männer. Die Studie von Shen et al. gibt eine Gesamtprävalenz der Akne von 8,1 % an [24].

Weitere Studien untersuchen die Prävalenz der Akne gezielt bei Jugendlichen. Diese Studien ergeben Prävalenzen zwischen 23 % und 96 % (siehe Tabelle 3-2; Beschreibung der Studien im nachfolgenden Abschnitt zur Prävalenz der mittelschweren *Acne vulgaris*) [53, 54, 56].

#### *Angaben zu alters- und geschlechtsspezifischen Besonderheiten*

Akne ist eine Erkrankung mit sehr hoher Prävalenz unter Jugendlichen. Bei Jugendlichen ist die Prävalenz unter Jungen höher als unter Mädchen. Bei Erwachsenen mit Akne sind hingegen Frauen häufiger betroffen als Männer, und auch bei Kindern und sehr jungen Jugendlichen sind

Mädchen öfter von Akne betroffen als Jungen [22]. Die Angaben zur alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenz der Akne sind im Folgenden detaillierter dargestellt.

Die im vorangehenden Abschnitt beschriebene Studie von Augustin et al. 2011 macht auch Angaben zur alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenz der Akne. So wird die Prävalenz der Akne über alle Altersgruppen bei Frauen mit 3,83 % und die Prävalenz der Akne bei Männern mit 4,01 % angegeben [52]. Es zeigt sich eine klare Altersabhängigkeit: die Prävalenz der Akne ist in der Gruppe der 16- bis 20-Jährigen mit 25,56 % am höchsten und nimmt dann im Altersverlauf kontinuierlich ab [52]. Bei den über 40-Jährigen beträgt die Prävalenz schließlich weniger als 5 %. Angaben zur geschlechtsspezifischen Prävalenz der Akne in den einzelnen Altersgruppen liegen nicht vor.

Auch die oben dargestellte Studie von Shen et al. 2012 macht detaillierte Angaben zur alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenz. Für die 10- bis 14-Jährigen wird eine Prävalenz von 10,5 % angegeben, wobei die grafische Darstellung in der Publikation verdeutlicht, dass ein Großteil dieser Fälle den 13- und 14-Jährigen zuzurechnen ist [24]. In der Altersgruppe bis 12 Jahre tritt Akne somit selten auf. Die höchste Prävalenz wurde für die Gruppe der 15- bis 19-Jährigen (38,0 %) bzw. 20- bis 24-Jährigen (36,0 %) ermittelt [24]. In den Altersgruppen der 15- bis 29-Jährigen zeigt sich jeweils eine deutlich höhere Prävalenz der Akne unter den männlichen im Vergleich zu den weiblichen Teilnehmern, wohingegen bei den 30- bis 39-Jährigen die Prävalenz unter den Frauen etwas höher ist [24].

Die Studie von Goulden et al. 1999 untersucht die Prävalenz der Akne bei Erwachsenen ab 25 Jahren in Großbritannien [23]. Dabei zeigt sich bei Frauen im Vergleich zu Männern eine deutlich höhere Prävalenz sowohl der Akne insgesamt (54 % vs. 40 %) als auch der klinischen Akne (12 % vs. 3 %).

### ***Prävalenz der mittelschweren Acne vulgaris***

#### *Angaben zum Anteil der mittelschweren Akne aus epidemiologischen Studien*

Die Angaben zur Prävalenz der mittelschweren Akne in den verschiedenen epidemiologischen Studien variieren deutlich und die Datenlage ist insgesamt mit hoher Unsicherheit behaftet. Dies begründet sich zum einen darin, dass die Studien unterschiedliche Instrumente nutzen, um verschiedene Schweregrade der Akne abzugrenzen. Wie in Abschnitt 3.2.1 erläutert, existieren mindestens 25 verschiedene Instrumente zur Klassifikation der Akne, welche nur eingeschränkt vergleichbar sind. Zudem ist die Grundgesamtheit der in die Studien eingeschlossenen Patienten nicht vergleichbar. In einigen Studien werden Studienteilnehmer aus der klinischen Praxis rekrutiert, so dass von einer Verzerrung zugunsten höherer Schweregrade auszugehen ist. Diese Studien werden im Folgenden nicht herangezogen. Dennoch besteht das grundsätzliche Problem, dass die Diagnose der Akne in den Studien auf unterschiedlichen Kriterien beruht, wie bereits im vorangehenden Abschnitt zur Prävalenz dargelegt. Des Weiteren betrachten die meisten Studien zur Krankheitsschwere nur begrenzte Alterskohorten und die Fallzahl ist häufig sehr gering. Zu guter Letzt ist auch bei den Angaben zur Schweregradverteilung unklar, inwieweit die Ergebnisse auf Deutschland übertragbar sind.

Die Übersichtsarbeit von Tan et al. 2015 schätzt basierend auf einer Reihe epidemiologischer Studien, dass die Mehrheit der Patienten lediglich eine leichte Form der Akne aufweist, wohingegen in etwa 33 % der Fälle eine mittelschwere Akne vorliegt [22]. Einige Quellen, die von Tan et al. zitiert wurden, werden im Folgenden dargestellt (siehe auch Tabelle 3-2).

Die Studie von Shen et al. 2012, die bereits im obigen Abschnitt zur Prävalenz der Akne beschrieben wurde, macht ebenfalls Angaben zur Schweregradverteilung in der untersuchten chinesischen Studienkohorte. Dabei wurde die Pillsbury-Skala angewendet, um die Akne in leichte (Stufe I), mittelschwere (Stufen II und III) und schwere (Stufe IV) Fälle zu unterteilen. Für die mittelschwere Akne wurde ein Anteil von 26,0 % ermittelt [24].

Die Studie von Aktan et al. 2000 untersucht die Prävalenz der Akne bei 2.657 Schülern im Alter von 14 bis 20 Jahren in der Türkei [53]. Die Schweregradeinteilung wurde mittels GAGS (*Global Acne Grading System*) vorgenommen. Insgesamt waren 23,1 % der Schüler von Akne betroffen und der Anteil der mittelschweren Akne lag bei 52,2 % [53]. Die im Vergleich zu anderen Studien niedrige Prävalenz der Akne legt nahe, dass in der Studie die physiologische Akne nicht miterfasst wurde, woraus sich der relative hohe Anteil der mittelschweren Akne erklärt.

Die Studie von Bagatin et al. 2014 untersucht die Prävalenz der Akne bei 452 Schülern im Alter von 10 bis 17 Jahren in Sao Paulo [54]. Alle Formen inklusive nicht entzündlicher Akne wurden erfasst und in Komedonen-Akne, papulopustulöse Akne sowie nodulär-zystische Akne unterteilt. Die Kriterien zur Unterscheidung leichter, mittelschwerer und schwerer Akne sind jedoch nicht konkret benannt. Insgesamt waren 96,0 % der Schüler von Akne betroffen, wobei bei mehr als 60 % der Betroffenen eine nicht entzündliche Akne vorlag. Bei 7,6 % der Betroffenen handelte es sich um eine mittelschwere papulopustulöse Akne [54].

Die Studie von Tan et al. 2007 untersucht in Singapur 806 Schüler mit Akne im Alter von 13 bis 19 Jahren [55]. Als mittelschwere Akne wurde gewertet, wenn 20 bis 100 Komedonen oder 15 bis 50 entzündliche Läsionen oder 30 bis 125 Läsionen insgesamt vorlagen. Dies traf auf 40 % der Schüler mit Akne zu [55].

Die Studie von Uslu et al. 2008 untersucht die Prävalenz der Akne bei 563 Schülern im Alter von 13 bis 19 Jahren in der Türkei [56]. Als mittelschwere Akne wurde gewertet, wenn einige bis viele Papeln und Pusteln sowie wenige bis einige Knötchen vorlagen. Insgesamt waren 63,6 % der Schüler von Akne betroffen, wobei bei ca. der Hälfte der Betroffenen eine nicht entzündliche Akne (ausschließlich Komedonen) vorlag [56]. Bei 8,3 % der Schüler mit Akne bzw. 15,3 % der Schüler mit einer entzündlichen Akne wurde die Akne als mittelschwer eingestuft [56].

#### *Angaben zu alters- und geschlechtsspezifischen Besonderheiten*

Die aus epidemiologischen Studien verfügbaren Angaben zur geschlechts- und altersspezifischen Schwere der Akne deuten darauf hin, dass männliche Patienten generell schwerer von Akne betroffen sind als weibliche [11, 22, 24, 53, 56]. Dies wurde für Jugendliche und Erwachsene gleichermaßen gezeigt [57].

Des Weiteren ist unter Jugendlichen der Anteil mittelschwerer und schwerer Akneformen höher als bei Erwachsenen [57].

### **Zusammenfassung**

Die verfügbaren Angaben zur Prävalenz der *Acne vulgaris* zeigen eine deutliche Variabilität, dies ist insbesondere bei den Studien zur Prävalenz bei Jugendlichen der Fall. Die Validität der Prävalenzangaben ist durch verschiedene Aspekte limitiert: so bestehen Unterschiede oder Unklarheiten bezüglich der Methodik, insbesondere im Hinblick auf die Definition der Akne in der jeweiligen Studie; des Weiteren untersuchen viele Studien nur begrenzte Alterskohorten oder wurden in Regionen durchgeführt, bei denen unklar ist, inwieweit die Ergebnisse auf Deutschland übertragbar sind. Die Studien, die Angaben zum Anteil der mittelschweren Akne machen, sind darüber hinaus nur eingeschränkt vergleichbar, da in den Studien unterschiedliche Instrumente genutzt werden, um die verschiedenen Schweregrade der Akne abzugrenzen.

Vor diesem Hintergrund wird für die weiteren Betrachtungen näherungsweise eine Spanne von 3,93 % bis 8,1 % für die Gesamtprävalenz der Akne angenommen. Diese Spanne ergibt sich aus den Studien von Augustin et al. 2011 [52] und Shen et al. 2012 [24], welche in Anbetracht der Studiengröße, der Aktualität und der jeweiligen Methodik der Studien als geeignete Quellen für die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung angesehen werden. Die Studie von Augustin et al. wird insbesondere als relevant erachtet, da es sich um eine in Deutschland durchgeführte Erhebung mit großer Fallzahl handelt. Dennoch stellt die Untergrenze von 3,93 % eine sichere Unterschätzung dar, da in der untersuchten Studienkohorte Jugendliche und junge Erwachsene unterrepräsentiert waren. Um der Limitation aufgrund der Altersverteilung der Studienkohorte zu begegnen, wird bei der Herleitung der Zielpopulation im Abschnitt 3.2.4 eine entsprechende Korrektur vorgenommen.

Der Anteil der mittelschweren Akne wird in den Studien mit Werten von 7,6 % bis 52,2 % angegeben. Diese Angaben sind jedoch aufgrund der beschriebenen methodischen Limitationen mit sehr großer Unsicherheit behaftet. Im Folgenden wird in Ermangelung validerer Daten der mittlere Anteil der mittelschweren Akne von 33 % aus der Übersichtsarbeit von Tan et al. 2015 [22] herangezogen, um die Größe der Zielpopulation zu schätzen.

In Tabelle 3-3 sind die Angaben zur Prävalenz zusammengefasst, die für die weitere Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4 herangezogen werden.

Tabelle 3-3: Prävalenz der mittelschweren Akne

<b>Population</b>	<b>Prävalenz</b>	<b>Quellen</b>
Anteil der Patienten mit <i>Acne vulgaris</i>	3,93 % - 8,1 %	[24, 52]
Davon Anteil der mittelschweren <i>Acne vulgaris</i>	33 %	[22]

Zur Inzidenz der *Acne vulgaris* konnten in den herangezogenen Studien keine konkreten Angaben identifiziert werden. Vor dem Hintergrund des chronischen Charakters der

Erkrankung ist jedoch die Inzidenz von untergeordneter Bedeutung und im Folgenden für die Ermittlung der Zielpopulation nicht von Relevanz.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Aus den verfügbaren epidemiologischen Studien lässt sich kein genereller Trend hinsichtlich einer Zunahme oder Verringerung der Inzidenz und Prävalenz der *Acne vulgaris* ableiten. Zwar weisen die Studien teilweise erhebliche Unterschiede hinsichtlich der ermittelten Prävalenz auf, diese sind jedoch vermutlich durch methodische Unterschiede sowie regionale bzw. ethnische Einflussfaktoren erklärbar.

Einzelne Studien sprechen zwar von einer Zunahme der Akne bei erwachsenen Frauen in der klinischen Praxis, es ist jedoch unklar, ob es sich dabei um eine tatsächliche Zunahme der Erkrankungshäufigkeit oder lediglich um eine häufigere Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung handelt.

Auch im Hinblick auf die Altersentwicklung der Bevölkerung in Deutschland sind keine relevanten Änderungen der Inzidenz und Prävalenz der Akne innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten.

Zusammenfassend ist auch in Anbetracht der großen Unsicherheit der Schätzung nicht von einer wesentlichen Änderung hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in den nächsten fünf Jahren in Deutschland auszugehen.

### **3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.*

*Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).*

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Trifaroten	1.014.324 – 2.229.282	887.534 – 1.950.622

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Die Zielpopulation für die Behandlung mit Trifaroten umfasst Erwachsene und Jugendliche ab zwölf Jahren mit einer mittelschweren *Acne vulgaris* im Gesicht und/oder am Rumpf.

Die Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation basiert auf den im Abschnitt 3.2.3 diskutierten Angaben zur Prävalenz der *Acne vulgaris* und des Anteils der Patienten mit einer mittelschweren Akne. Zur Plausibilisierung dieser Angaben werden zusätzlich Ergebnisse einer Verordnungsdatenanalyse herangezogen.

### ***Herleitung der Zielpopulation***

#### *Schritt 1: Patienten mit Acne vulgaris*

Die epidemiologischen Studien zur Prävalenz der *Acne vulgaris* haben eine Spanne von 3,93 % bis 8,1 % ergeben. Dabei stellt die Untergrenze eine sichere Unterschätzung dar, da die zugrundeliegende Studie von Augustin et al. nur Patienten im Alter von 16 bis 70 Jahren einschloss [52]. Da das Anwendungsgebiet von Trifaroten Patienten ab einem Alter von zwölf Jahren umfasst, wäre die Einbeziehung der Patienten von zwölf bis 15 Jahren für die Bestimmung der Gesamtprävalenz relevant. Zudem muss davon ausgegangen werden, dass Jugendliche und junge Erwachsene in der Studie von Augustin et al. unterrepräsentiert waren. Die Nichtberücksichtigung der über 70-Jährigen in der Studie ist hingegen vernachlässigbar, da in diesem Alter nahezu keine Akne mehr auftritt. Um die Unterschätzung zu korrigieren wird im Folgenden eine Extrapolation vorgenommen. Für die Alterskohorte von 16 bis 20 Jahren gibt die Studie von Augustin et al. eine Prävalenz der Akne von 25,56 % an. Zur Bestimmung der Untergrenze der Patienten in der Zielpopulation wird die Prävalenz von 25,56 % extrapoliert und bei der Hochrechnung auf die Bevölkerung im Alter von zwölf bis 15 Jahren angewendet.

Zur Hochrechnung der Patientenzahlen werden Angaben des Statistischen Bundesamtes aus der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für das Jahr 2020 herangezogen [58].

In Tabelle 3-5 sind die Ergebnisse der Hochrechnung der Prävalenz der *Acne vulgaris* auf die deutsche Bevölkerung zusammengefasst. Es ergibt sich eine Spanne von 3.073.710 bis 6.755.400 Patienten mit *Acne vulgaris* in Deutschland.

Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten mit *Acne vulgaris* in Deutschland

Prävalenz der <i>Acne vulgaris</i>	Grundgesamtheit in Deutschland		Anzahl Patienten mit <i>Acne vulgaris</i>
	Alterspanne	Anzahl Personen <sup>(1)</sup>	
<b>Untergrenze</b>			
3,93 % <sup>(2)</sup>	16 – 70 Jahre	58.700.000	2.306.910
25,56 % <sup>(2)</sup>	12 – 15 Jahre	3.000.000	766.800
Summe Untergrenze			<b>3.073.710</b>
<b>Obergrenze</b>			
8,1 % <sup>(3)</sup>	Gesamtbevölkerung	83.400.000	<b>6.755.400</b>
(1) Angaben des Statistischen Bundesamts (Destatis) aus der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für das Jahr 2020, Variante 3: Moderate Entwicklung bei hohem Wanderungssaldo (G2L2W3) [58] (2) Quelle: [52] (3) Quelle: [24]			

Aus den in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Limitationen der Quellen zur Prävalenz ergibt sich die Unsicherheit der Schätzung, die durch die dargestellte Spanne abgebildet wird. Die Untergrenze stellt trotz der vorgenommenen Korrektur aufgrund der Altersverteilung der Studienteilnehmer in der Studie Augustin et al. eine Unterschätzung dar. Die Obergrenze ist möglicherweise überschätzt, da bei der Berechnung Patienten unter zwölf Jahren nicht ausgeschlossen wurden. Allerdings ist davon auszugehen, dass die Prävalenz in der Altersgruppe der unter Zwölfjährigen relativ gering ist [24], so dass das Ausmaß der Überschätzung aufgrund der Hochrechnungsmethodik vernachlässigbar ist.

#### *Schritt 2: Patienten mit mittelschwerer Acne vulgaris*

Für die Ermittlung der Anzahl der Patienten mit einer mittelschweren Akne wird von einem Anteil von 33,0 % bezogen auf alle Aknepatienten ausgegangen [22]. In Tabelle 3-6 sind die Ergebnisse der Berechnung zusammengefasst. Es ergibt sich eine Spanne von 1.014.324 bis 2.229.282 Patienten mit mittelschwerer *Acne vulgaris* in Deutschland.

Aus den in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Limitationen der Quellen zur Verteilung der Schweregrade der Akne ergibt sich eine beträchtliche Unsicherheit dieser Schätzung. Validere Daten, insbesondere für deutsche Patienten, liegen nicht vor. Insofern ist die ermittelte Spanne der Zielpopulation als beste Näherung anzusehen.

#### *Schritt 3: Patienten mit mittelschwerer Acne vulgaris in der GKV-Population*

Laut Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) liegt die Anzahl der GKV-Versicherten in Deutschland bei 72.781.000 (Stand Juli 2019) [59]. Gemäß Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts für 2019 leben insgesamt

83.200.000 Menschen in Deutschland [58]. Daraus ergibt sich ein GKV-Anteil von 87,5 % für die Gesamtbevölkerung in Deutschland. Näherungsweise wird davon ausgegangen, dass dieser Anteil auch für die deutsche Bevölkerung ab zwölf Jahren zutreffend ist.

In Tabelle 3-6 sind die Ergebnisse der Berechnung zusammengefasst. Es ergibt sich eine Spanne von 887.534 bis 1.950.622 Patienten mit mittelschwerer *Acne vulgaris* in der GKV.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten mit mittelschwerer *Acne vulgaris* in Deutschland

Anteil der mittelschweren <i>Acne vulgaris</i>	Anzahl Patienten mit <i>Acne vulgaris</i>	Anzahl Patienten mit mittelschwerer <i>Acne vulgaris</i>	Anzahl Patienten mit mittelschwerer <i>Acne vulgaris</i> in der GKV <sup>(1)</sup>
<b>Untergrenze</b>			
33,0 % <sup>(2)</sup>	3.073.710	<b>1.014.324</b>	<b>887.534</b>
<b>Obergrenze</b>			
33,0 % <sup>(2)</sup>	6.755.400	<b>2.229.282</b>	<b>1.950.622</b>
(1) Berechnung unter Annahme eines Anteils der gesetzlich Krankenversicherten von 87,5 %			
(2) Quelle: [22]			

### ***Plausibilität der Schätzung der Größe der Zielpopulation***

Aus den in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Limitationen der verwendeten Quellen zur Berechnung der Größe der Zielpopulation ergibt sich eine erhebliche Unsicherheit der Schätzung, die durch die Breite der dargestellten Spanne abgebildet wird.

Um die Plausibilität der ermittelten Anzahl der Patienten in der Zielpopulation zu prüfen, wurde eine von Galderma beauftragte Verordnungsdatenanalyse von INSIGHT Health herangezogen [60]. Die Analyse beruht auf der Datenbank Patient INSIGHTS, die etwa 55 % des ambulanten GKV-Verordnungsmarktes erfasst. Ausgewertet wurden alle Verordnungen topischer Aknetherapien (ATC-Code D10A) im Zeitraum von Oktober 2017 bis September 2018. Die Hochrechnung auf die gesamte GKV-Population ergab, dass innerhalb von zwölf Monaten 907.858 GKV-Patienten eine oder mehrere Verordnungen einer topischen Aknetherapie erhielten [60].

Aus der Verordnungsdatenanalyse sind keine Informationen zu Diagnosen ersichtlich. Insofern besteht eine Unsicherheit bezüglich des Schweregrades der Akne bei den Patienten mit Verordnungen einer topischen Therapie. Es ist unklar, in welchem Ausmaß die ermittelte Patientenpopulation auch Patienten mit einer leichten oder schweren Akne umfasst. Allerdings ist gemäß Leitlinie bei Patienten mit schweren Akneformen eine systemische Therapie angezeigt, und Patienten mit einer leichten Akne nehmen seltener eine ärztliche Behandlung in Anspruch (siehe unten). Somit ist davon auszugehen, dass es sich bei der Mehrheit der Patienten mit Verordnung einer topischen Aknetherapie um Patienten mit einer mittelschweren Akne handelt.

Die Anzahl der Patienten mit Verordnungen einer topischen Therapie entspricht der ermittelten Untergrenze der GKV-Patienten mit mittelschwerer *Acne vulgaris*. Die Untergrenze von etwa 900.000 Patienten ist somit in der Größenordnung plausibel.

Epidemiologische Studien zeigen, dass ein relativ hoher Anteil der Patienten mit Akne nicht ärztlich behandelt wird. Viele Patienten greifen auf frei in der Apotheke verkäufliche Arzneimittel zurück oder behandeln ihre Akne gar nicht. Eine Studie unter belgischen Jugendlichen zeigt, dass etwa 13 % der Aknepatienten eine topische Therapie anwenden und etwa 5 % eine systemische Therapie erhalten [61]. Eine Erhebung unter schottischen Jugendlichen ergab, dass ca. 75 % der Patienten die Akne mit einem frei in der Apotheke verkäuflichen Arzneimittel selbst behandeln und nur 15 % der Patienten eine ärztliche Behandlung in Anspruch nehmen [62]. In einer chinesischen Studie lag der Anteil der Aknepatienten mit einer spezifischen Behandlung bei etwa 34 % [24]. Der Grund für den relativ hohen Anteil unbehandelter Patienten liegt vermutlich darin, dass die Akne trotz des teilweise beträchtlichen Leidensdrucks als eine normale Begleiterscheinung der Pubertät und nicht als eine behandlungsbedürftige Hauterkrankung wahrgenommen wird. Die genannten Studien zeigen des Weiteren, dass die Wahrscheinlichkeit einer Behandlung mit dem Schweregrad zunimmt, somit ist die unbehandelte Akne in diesen Untersuchungen wohl mehrheitlich auf Patienten mit einer leichten Akne zurückzuführen.

Zusammenfassend ist bei den Überlegungen zur Größe der Zielpopulation zu beachten, dass es vermutlich eine relevante Anzahl an Patienten mit mittelschwerer *Acne vulgaris* gibt, die derzeit nicht behandelt werden. Vor diesem Hintergrund ist es plausibel, dass die auf Basis der Verordnungszahlen ermittelte Patientenzahl am unteren Ende der Spanne für die Zielpopulation liegt.

### **3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Trifaroten	Patienten ab zwölf Jahren mit einer mittelschweren Acne vulgaris im Gesicht und/oder am Rumpf	nicht quantifizierbar	887.534 – 1.950.622

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Die Patientenpopulation, für die ein Zusatznutzen beansprucht wird, entspricht der gesamten Zielpopulation von Trifaroten. Die Herleitung der Größe der Zielpopulation ist in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 beschrieben. Die Begründung des Ausmaßes des Zusatznutzens findet sich in Modul 4A.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe*

*Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Informationen zur Beschreibung des Krankheitsbildes sowie zum therapeutischen Bedarf wurden Quellen entnommen, die aus einer orientierenden Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE über die Suchoberfläche PubMed stammen. Des Weiteren wurden Informationen zum Krankheitsbild sowie zur Therapie aus deutschen und internationalen Leitlinien zur Behandlung der Akne entnommen. Diese wurden über eine Recherche auf der Seite der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. ([www.awmf.org](http://www.awmf.org)) sowie über eine freie Internetsuche identifiziert. Die Suche wurde im Januar 2020 durchgeführt und letztmalig am 4. Juni 2020 aktualisiert.

Informationen zu den im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln wurden dem Arzneimittel-Informationssystem des Portals PharmNet.Bund ([www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/](http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/)) sowie der Seite [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) entnommen.

Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz wurde eine Suche nach öffentlich verfügbaren Quellen zur Epidemiologie der Akne durchgeführt. Dafür wurden neben den Internetseiten des gemeinsamen Bundesausschusses und des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen auch die Internetseiten verschiedener Krankenkassen ([www.barmer.de](http://www.barmer.de); [www.aok.de](http://www.aok.de); [www.tk.de](http://www.tk.de); [www.dak.de](http://www.dak.de)), des Bundesversicherungsamtes ([www.bundesversicherungsamt.de](http://www.bundesversicherungsamt.de)), des Robert Koch-Instituts ([www.rki.de](http://www.rki.de)) sowie der Gesundheitsberichterstattung des Bundes ([www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)) durchsucht. Zusätzlich wurde eine orientierende Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE über die Suchoberfläche PubMed nach Publikationen epidemiologischer Studien zur Akne durchgeführt. Folgende Suchbegriffe wurden in unterschiedlichen Schreibweisen verwendet: *acne, epidemiology, prevalence, incidence*. Die Suche wurde im Januar 2020 durchgeführt und letztmalig am 4. Juni 2020 aktualisiert.

Zur Plausibilisierung der Zielpopulation wurde eine Auswertung von Verordnungsdaten durch INSIGHT Health herangezogen, welche durch Galderma beauftragt wurde.

Als Quelle für Angaben zur Bevölkerungszahl und zur Anzahl der gesetzlich Krankenversicherten wurden veröffentlichte Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)) und des Statistischen Bundesamtes ([www.destatis.de](http://www.destatis.de)) verwendet.

Es wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Degitz K, Ochsendorf F (2017): Akne. J Dtsch Dermatol Ges; 15(7):709-22.
2. Bhate K, Williams HC (2013): Epidemiology of acne vulgaris. The British journal of dermatology; 168(3):474-85.
3. 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.
4. 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.
5. Tanghetti EA (2013): The role of inflammation in the pathology of acne. J Clin Aesthet Dermatol; 6(9):27-35.
6. 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.
7. Gollnick HP, Zouboulis CC (2014): Not all acne is acne vulgaris. Dtsch Arztebl Int; 111(17):301-12.
8. 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.
9. Melnik BC (2012): Diet in acne: further evidence for the role of nutrient signalling in acne pathogenesis. Acta Derm Venereol; 92(3):228-31.
10. Smith RN, Mann NJ, Braue A, Makelainen H, Varigos GA (2007): A low-glycemic-load diet improves symptoms in acne vulgaris patients: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr; 86(1):107-15.
11. Heng AHS, Chew FT (2020): Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. Scientific Reports; 10(1):5754.
12. Nast A, Griffiths CE, Hay R, Sterry W, Bologna JL (2016): The 2016 International League of Dermatological Societies' revised glossary for the description of cutaneous lesions. The British journal of dermatology; 174(6):1351-8.
13. Del Rosso JQ, Bikowski JB, Baum E, Smith J, Hawkes S, Benes V, et al. (2007): A closer look at truncal acne vulgaris: prevalence, severity, and clinical significance. Journal of drugs in dermatology : JDD; 6(6):597-600.
14. Tan JK, Tang J, Fung K, Gupta AK, Thomas DR, Sapra S, et al. (2008): Prevalence and severity of facial and truncal acne in a referral cohort. Journal of drugs in dermatology : JDD; 7(6):551-6.
15. Mandy S (1995): Chest and back acne: A retrospective review. Adv Ther 12(6):321-32.
16. Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, Alexis AF, Araviiskaia E, Barona Cabal MI, et al. (2018): Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Journal of the American Academy of Dermatology; 78(2):S1-S23.e1.

17. Del Rosso JQ, Stein-Gold L, Lynde C, Tanghetti E, Alexis AF (2019): Truncal Acne: A Neglected Entity. *Journal of drugs in dermatology : JDD*; 18(12):205-1208.
18. Tan J, et al. (2020): The burden of combined facial and truncal acne (submitted abstract).
19. Tan J, Chavda R, Le Calve P, Guillaume X, Tsankova A, Dreno B (2020): Patient perspective on burden of truncal acne and impact on quality of life (submitted abstract).
20. Kantar, Galderma (2020): Burden of combined facial and truncal acne (final post-board report) - facial/truncal acne: quantitative survey
21. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) (2010): Behandlung der Akne, ICD-10 Ziffer L70, S2k-Leitlinie, korrigierte Fassung 10/2011. [Zugriff: 20.02.2020]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/013-0171\\_S2k\\_Behandlung\\_der\\_Akne\\_2011-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0171_S2k_Behandlung_der_Akne_2011-abgelaufen.pdf).
22. Tan JK, Bhate K (2015): A global perspective on the epidemiology of acne. *The British journal of dermatology*; 172 Suppl 1:3-12.
23. Goulden V, Stables GI, Cunliffe WJ (1999): Prevalence of facial acne in adults. *J Am Acad Dermatol*; 41(4):577-80.
24. Shen Y, Wang T, Zhou C, Wang X, Ding X, Tian S, et al. (2012): Prevalence of acne vulgaris in Chinese adolescents and adults: a community-based study of 17,345 subjects in six cities. *Acta Derm Venereol*; 92(1):40-4.
25. Tan J, Kang S, Leyden J (2017): Prevalence and Risk Factors of Acne Scarring Among Patients Consulting Dermatologists in the USA. *Journal of drugs in dermatology : JDD*; 16(2):97-102.
26. 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>.
27. Barratt H, Hamilton F, Car J, Lyons C, Layton A, Majeed A (2009): Outcome measures in acne vulgaris: systematic review. *The British journal of dermatology*; 160(1):132-6.
28. Adityan B, Kumari R, Thappa DM (2009): Scoring systems in acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*; 75(3):323-6.
29. U.S. Department of Health and Human Services - Food and Drug Administration (FDA) - Center for Drug Evaluation and Research (2018): Acne Vulgaris: Establishing Effectiveness of Drugs Intended for Treatment, Guidance for Industry. [Zugriff: 20.02.2020]. URL: <https://www.fda.gov/media/71152/download>.
30. Pascoe VL, Kimball AB (2015): Seasonal variation of acne and psoriasis: A 3-year study using the Physician Global Assessment severity scale. *J Am Acad Dermatol*; 73(3):523-5.
31. Galderma Laboratorium GmbH (2020): Selgamis 50 Mikrogramm/g Creme; Fachinformation. Stand: April 2020 [Zugriff: 13.08.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

32. Gollnick HP, Bettoli V, Lambert J, Araviiskaia E, Binic I, Dessinioti C, et al. (2016): A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV; 30(9):1480-90.
33. Almirall Hermal GmbH (2002): Aknenormin® 10 mg / 20 mg Weichkapseln; Fachinformation. Stand: März 2019 [Zugriff: 24.04.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
34. Almirall Hermal GmbH (1994): Aknemycin® Plus; Fachinformation. Stand: Juli 2018 [Zugriff: 21.02.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
35. MEDA Pharma GmbH & Co. KG (2013): Acnatac® 10 mg/g + 0,25 mg/g Gel; Fachinformation. Stand: Oktober 2018 [Zugriff: 21.02.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
36. 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>.
37. 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>.
38. Abanta Pharma GmbH (2013): Aureomycin® ABANTA; Fachinformation. Stand: November 2019 [Zugriff: 22.02.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
39. INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH (2002): ZINDACLIN 1 % GEL. Fachinformation. Januar 2015 [Zugriff: 22.02.2020].
40. Galderma Laboratorium GmbH (2000): Differin® 0,1 % Creme; Fachinformation. Stand: Juli 2019 [Zugriff: 20.02.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
41. Galderma Laboratorium GmbH (2003): Benzaknen® 5 %/10 %; Fachinformation. Stand: Juli 2019 [Zugriff: 20.02.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
42. Galderma Laboratorium GmbH (2008): Epiduo 0,1% / 2,5% Gel; Fachinformation. Stand: Juni 2019 [Zugriff: 29.06.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
43. PIERRE FABRE DERMO-KOSMETIK GmbH (2003): Airol® 0,05 % Creme; Fachinformation. Stand: Juli 2018 [Zugriff: 21.02.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
44. Galderma Laboratorium GmbH (2016): Epiduo Forte; Fachinformation. Stand: März 2020 [Zugriff: 29.06.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
45. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2019): Retinoide: Aktualisierte Maßnahmen zur Schwangerschaftsverhütung sowie Warnhinweise zu neuropsychiatrischen Erkrankungen bei oraler Anwendung. Ergänzungsbescheid vom 08.08.2019. [Zugriff: 20.05.2020]. URL: [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV\\_S TP/m-r/retinoide.html](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_S TP/m-r/retinoide.html).
46. AbZ-Pharma GmbH (1990): Doxy-CT 100 mg / 200 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Juni 2013 [Zugriff: 24.04.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
47. Almirall Hermal GmbH (1968): Aknosan®; Fachinformation. Stand: Februar 2015 [Zugriff: 24.04.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
48. Dreno B, Thiboutot D, Gollnick H, Finlay AY, Layton A, Leyden JJ, et al. (2010): Large-scale worldwide observational study of adherence with acne therapy. Int J Dermatol; 49(4):448-56.

49. 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
50. 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.
51. Galderma Laboratorium GmbH (2019): Applikator für die Aufbringung von Topika auf schwer zugängliche Stellen auf dem Rücken.
52. 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.
53. Aktan S, Ozmen E, Sanli B (2000): Anxiety, depression, and nature of acne vulgaris in adolescents. *Int J Dermatol*; 39(5):354-7.
54. Bagatin E, Timpano DL, Guadanhim LR, Nogueira VM, Terzian LR, Steiner D, et al. (2014): Acne vulgaris: prevalence and clinical forms in adolescents from Sao Paulo, Brazil. *An Bras Dermatol*; 89(3):428-35.
55. Tan HH, Tan AW, Barkham T, Yan XY, Zhu M (2007): Community-based study of acne vulgaris in adolescents in Singapore. *The British journal of dermatology*; 157(3):547-51.
56. Uslu G, Sendur N, Uslu M, Savk E, Karaman G, Eskin M (2008): Acne: prevalence, perceptions and effects on psychological health among adolescents in Aydin, Turkey. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*; 22(4):462-9.
57. Skroza N, Tolino E, Mambrin A, Zuber S, Balduzzi V, Marchesiello A, et al. (2018): Adult Acne Versus Adolescent Acne: A Retrospective Study of 1,167 Patients. *J Clin Aesthet Dermatol*; 11(1):21-5.
58. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2019): Ergebnisse der 14. Bevölkerungsvorausberechnung in Form einer animierten Bevölkerungspyramide, Variante 3: Moderate Entwicklung bei hohem Wanderungssaldo (G2L2W3) [Zugriff: 30.06.2020]. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/>.
59. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2019): Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln (Stand: Juli 2019). [Zugriff: 24.02.2020]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2019Bund\\_Juli\\_2019.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf).
60. INSIGHT Health (2020): Patient INSIGHTS: Sonderanalyse topische Aknemittel (D10A0).
61. Nijsten T, Rombouts S, Lambert J (2007): Acne is prevalent but use of its treatments is infrequent among adolescents from the general population. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*; 21(2):163-8.
62. Walker N, Lewis-Jones MS (2006): Quality of life and acne in Scottish adolescent schoolchildren: use of the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) and the Cardiff Acne Disability Index (CADI). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*; 20(1):45-50.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Trifaroten	Patienten ab zwölf Jahren mit <i>Acne vulgaris</i> im Gesicht und/oder am Rumpf, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind.	einmal täglich, kontinuierlich	365	1
Topische Kombinationstherapie 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.	einmal täglich, kontinuierlich	365	1
Topische Kombinationstherapie aus Adapalen 3 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.	einmal täglich, kontinuierlich	365	1
Topische Kombinationstherapie 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.	einmal täglich, nicht länger als zwölf Wochen ohne Unterbrechung	84 - 336*	1
Topische Kombinationstherapie 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.	einmal täglich, nicht länger als zwölf Wochen ohne Unterbrechung	84 - 336*	1
* Die Behandlung mit der Fixkombination Clindamycin und Benzoylperoxid in beiden Wirkstärken sollte gemäß der jeweiligen Fachinformation zwölf Wochen ohne Unterbrechung nicht überschreiten. Eine Begrenzung der Anwendung darüber hinaus ist nicht benannt [1, 2]. Für die Berechnung der Kosten werden rechnerisch ein bis vier Zyklen à zwölf Wochen in einem Jahr zugrunde gelegt. Die Vergleichbarkeit wird durch die Darstellung der Therapiekosten für zwölf Wochen hergestellt.				

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus pro zwölf Wochen (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro 12 Wochen (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Trifaroten	Patienten ab zwölf Jahren mit <i>Acne vulgaris</i> im Gesicht und/oder am Rumpf, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind.	einmal täglich, kontinuierlich	84	1
Topische Kombinationstherapie 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.	einmal täglich, kontinuierlich	84	1
Topische Kombinationstherapie 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	einmal täglich, kontinuierlich	84	1
Topische Kombinationstherapie 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.	einmal täglich, nicht länger als zwölf Wochen ohne Unterbrechung	84	1
Topische Kombinationstherapie 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.	einmal täglich, nicht länger als zwölf Wochen ohne Unterbrechung	84	1

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Behandlungssituationen des zu bewertenden Arzneimittels sowie der Fixkombinationstherapien Adapalen und Benzoylperoxid in beiden Wirkstärken sind im Behandlungsmodus vergleichbar. Die Fixkombinationstherapien mit Clindamycin und Benzoylperoxid in beiden Wirkstärken sind in ihrer Anwendungsdauer aufgrund des Bestandteils eines Antibiotikums und der damit verbundenen antimikrobiellen Wirkung und

der möglichen Entstehung von bakteriellen Resistenzen zeitlich auf maximal zwölf Wochen begrenzt. Eine Jahresangabe oder eine mögliche Wiederholung eines Zyklus ist nicht benannt. Für die eingängige Vergleichbarkeit sind die Angaben zur Behandlungsdauer sowohl aus Sicht der Jahrestherapie (siehe Tabelle 3-8 und Tabelle 3-10) als auch der Anwendung über zwölf Wochen (siehe Tabelle 3-9 und Tabelle 3-11) dargestellt.

Trifaroten wird einmal täglich in einer dünnen Schicht auf die betroffenen Hautareale im Gesicht oder am Rumpf aufgetragen [3]. Als chronische Erkrankung bedarf die *Acne vulgaris* der kontinuierlichen Therapie. Eine Begrenzung der Anwendungsdauer von Trifaroten besteht nicht. Somit ist von 365 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr auszugehen. Die Anwendung über zwölf Wochen wird mit 84 Behandlungstagen pro Patient zugrunde gelegt.

Die Fixkombination von Adapalen 0,1 % und Benzoylperoxid 2,5 % (Epiduo®) sowie die Fixkombination von Adapalen 0,3 % und Benzoylperoxid 2,5 % (Epiduo® Forte) werden ebenfalls einmal täglich abends auf alle von Akne betroffenen Hautareale als dünner Film aufgetragen [4, 5]. Eine Begrenzung der Anwendungsdauer besteht für keine dieser Fixkombinationen. Somit ist von 365 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr auszugehen. Die Anwendung über zwölf Wochen wird jeweils mit 84 Behandlungstagen pro Patient festgelegt.

Die Fixkombinationen Clindamycin 1 % und Benzoylperoxid 3 % bzw. 5 % (Duac®) werden ebenso einmal täglich abends dünn auf die betroffenen Hautareale aufgetragen [1, 2]. Die Sicherheit und Wirksamkeit der Fixkombination von Clindamycin und Benzoylperoxid wurde in klinischen Studien über einen Zeitraum länger als zwölf Wochen nicht nachgewiesen, sodass die Behandlung eine Dauer von zwölf Wochen ohne Unterbrechung nicht überschreiten sollte. Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibiotisch wirksamen Arzneimitteln sind zu berücksichtigen. Die Wirksamkeit wurde zudem bei einer Häufigkeit der Anwendung von weniger als einmal am Tag nicht nachgewiesen [1, 2]. Die Behandlung mit der Fixkombination von Clindamycin und Benzoylperoxid bei einer zwölfwöchigen Anwendung ist mit 84 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr anzusetzen. Eine erneute Behandlung von je zwölf Wochen innerhalb des gleichen Jahres ist nicht explizit ausgeschlossen und es könnten rechnerisch im Laufe eines Jahres wegen der Chronizität der Erkrankung ebenso wie bei anderen Behandlungsoptionen mehrere Behandlungszyklen durchgeführt werden. Mangels differenzierter Information wird für eine Jahresdarstellung eine rechnerisch maximale Anwendungsdauer von vier Behandlungszyklen pro Jahr von je 84 Behandlungstagen dargestellt. Bei ebenso rechnerisch einwöchiger Anwendungsunterbrechung werden viermal 84 Behandlungstage, d.h. 336 Behandlungstage pro Jahr pro Patient als Obergrenze benannt. Die einmalige Behandlung über 84 Behandlungstage gilt als Untergrenze der Spannenangabe. Die Anwendung über zwölf Wochen wird jeweils mit 84 Behandlungstagen pro Patient festgelegt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der*

Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Trifaroten	Patienten ab zwölf Jahren mit <i>Acne vulgaris</i> im Gesicht und/oder am Rumpf, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind.	einmal täglich, kontinuierlich	365
Topische Kombinationstherapie 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.	einmal täglich, kontinuierlich	365
Topische Kombinationstherapie aus Adapalen 3 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.	einmal täglich, kontinuierlich	365
Topische Kombinationstherapie 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.	einmal täglich, nicht länger als zwölf Wochen ohne Unterbrechung	84-336*
Topische Kombinationstherapie 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.	einmal täglich, nicht länger als zwölf Wochen ohne Unterbrechung	84-336*
* Die Behandlung mit der Fixkombination Clindamycin und Benzoylperoxid in beiden Wirkstärken sollte gemäß der jeweiligen Fachinformation zwölf Wochen ohne Unterbrechung nicht überschreiten. Eine Begrenzung der Anwendung darüber hinaus ist nicht benannt [1, 2]. Für die Berechnung der Kosten werden daher rechnerisch ein bis vier Zyklen à zwölf Wochen in einem Jahr zugrunde gelegt.			

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro zwölf Wochen (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro 12 Wochen (ggf. Spanne)
Trifaroten	Patienten ab zwölf Jahren mit <i>Acne vulgaris</i> im Gesicht und/oder am Rumpf, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind.	einmal täglich, kontinuierlich	84
Topische Kombinationstherapie 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.	einmal täglich, kontinuierlich	84
Topische Kombinationstherapie 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	einmal täglich, kontinuierlich	84
Topische Kombinationstherapie 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.	einmal täglich, nicht länger als zwölf Wochen ohne Unterbrechung	84
Topische Kombinationstherapie 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.	einmal täglich, nicht länger als zwölf Wochen ohne Unterbrechung	84

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)		Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)	
			Gesicht	Gesicht und Rumpf	Gesicht	Gesicht und Rumpf
Trifaroten	Patienten ab zwölf Jahren mit <i>Acne vulgaris</i> im Gesicht und/oder am Rumpf, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind.	365	0,5 g	2 g	182,5 g	730 g
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.	365	0,5 g	2 g	182,5 g	730 g
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	365	0,5 g	2 g	182,5 g	730 g
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.	84-336*	0,5 g	2 g	42 g – 168 g	168 g – 672 g
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.	84-336*	0,5 g	2 g	42 g – 168 g	168 g – 672 g

\* 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 [1, 2]. Für die Berechnung der Kosten werden daher rechnerisch ein bis vier Zyklen à zwölf Wochen in einem Jahr zugrunde gelegt.

Tabelle 3-13: Verbrauch pro Patient über zwölf Wochen (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro 12 Wochen (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)		Verbrauch pro Patient pro 12 Wochen (ggf. Spanne)	
			Gesicht	Gesicht und Rumpf	Gesicht	Gesicht und Rumpf
Trifaroten	Patienten ab zwölf Jahren mit <i>Acne vulgaris</i> im Gesicht und/oder am Rumpf, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind.	84	0,5 g	2 g	42 g	168 g
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.	84	0,5 g	2 g	42 g	168 g
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	84	0,5 g	2 g	42 g	168 g
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.	84	0,5 g	2 g	42 g	168 g
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.	84	0,5 g	2 g	42 g	168 g

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Die Behandlungssituationen des zu bewertenden Arzneimittels sowie der Fixkombinationstherapien Adapalen und Benzoylperoxid in beiden Wirkstärken sind im Behandlungsmodus identisch als kontinuierliche Therapie ohne Begrenzung der Behandlungsdauer. Die Fixkombinationstherapien mit Clindamycin und Benzoylperoxid sind in ihrer Anwendungsdauer aufgrund des Bestandteils eines Antibiotikums und der damit verbundenen antimikrobiellen Wirkung und der möglichen Entstehung von bakteriellen Resistenzen zeitlich begrenzt. Eine Jahresangabe oder eine mögliche Wiederholung eines Zyklus ist nicht benannt. Für die eingängige Vergleichbarkeit sind die Angaben zum Verbrauch sowohl aus Sicht der Jahrestherapie (siehe Tabelle 3-12) als auch der Anwendung über zwölf Wochen (siehe Tabelle 3-13) dargestellt.

Trifaroten wird einmal täglich in einer dünnen Schicht auf die betroffenen Hautareale im Gesicht oder am Rumpf aufgetragen. Eine Begrenzung der Anwendungsdauer mit Trifaroten ist nicht vorgegeben [3]. Somit ist von 365 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr auszugehen. Ein Pumpstoß aus der Pumpflasche mit Trifaroten reicht für die Bedeckung des Gesichts (Stirn, Wangen, Nase und Kinn) und zwei Pumpstöße für die Bedeckung des oberen Rumpfes (oberer Rücken, Schultern und Brust). Ein weiterer Pumpstoß kann angewendet werden, wenn auch der mittlere oder untere Rücken betroffen ist [3]. Die Pumpflasche, in der Trifaroten verfügbar ist, gibt je Pumpstoß eine Menge von 0,4 g – 0,6 g Creme ab [6]. Ausgehend von einer mittleren Menge von 0,5 g je Pumpstoß beträgt der Verbrauch pro Tag je nach Größe des betroffenen Hautareals und der Anzahl der empfohlenen ein bis vier Pumpstöße, d. h. 0,5 g bis 2 g. Bei der kontinuierlichen Behandlung mit Trifaroten an 365 Tagen mit einer Menge von 0,5 g bis 2 g je Behandlungstag entsteht ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 182,5 g bis 730 g Trifaroten pro Patient. Bei 84 Behandlungstagen errechnet sich mit einer Menge von 0,5 g bis 2 g je Behandlungstag ein Durchschnittsverbrauch von 42 g bis 168 g pro Patient.

Bei Zugrundelegung der 75g-Packung sind pro Jahr zwischen drei und zehn Packungen, für zwölf Wochen ein bis drei Packungen Trifaroten notwendig. In der Berechnung der Therapiekosten auf Packungsebene wird nur die Menge einbezogen, die tatsächlich verbraucht wird; verbleibende Mengen, die der Patient über den Zeitraum eines Jahres bzw. von zwölf Wochen hinaus anwenden kann, werden nicht eingerechnet. Das bedeutet bei einem Jahresbedarf von drei Packungen Trifaroten à 75 g zur Anwendung von 0,5 g pro Tag verbleiben 42,5 g Creme, die in die Therapiekostenberechnung des Folgejahres fallen. Dem entsprechend verbleiben bei einem Jahresbedarf von zehn Packungen Trifaroten à 75 g zur Anwendung von 2 g pro Tag 20 g Creme, die in die Therapiekostenberechnung des Folgejahres fallen. Im Rahmen der Therapiekosten, die für 84 Tage berechnet werden, verbleiben von einer Packung Trifaroten à 75 g zur Anwendung von 0,5 g pro Tag 33 g Creme, die in die Therapiekostenberechnung der Folgewochen fallen. Dem entsprechend verbleiben bei einem Bedarf für 84 Tage von drei Packungen Trifaroten à 75 g zur Anwendung von 2 g pro Tag 57 g Creme, die in die Therapiekostenberechnung der Folgewochen fallen.

Die Fixkombinationen Adapalen 0,1 % bzw. 0,3 % und Benzoylperoxid 2,5 % (Epiduo® / Epiduo® Forte) werden ebenfalls einmal täglich abends auf alle von Akne betroffenen Hautareale als dünner Film aufgetragen [4, 5]. Eine Begrenzung der Anwendungsdauer besteht nicht. Somit ist von 365 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr auszugehen. Die jeweiligen Fachinformationen enthalten keine Angaben zu den anzuwendenden Mengen. Galderma als Zulassungsinhaber stellt die Fixkombinationen Adapalen und Benzoylperoxid in der identischen Pumpflasche (Primärbehältnis) zur Verfügung wie auch Trifaroten und somit mit den identischen Dosiermengen [7]. Der Verbrauch pro Tag je nach Größe des betroffenen Hautareals beträgt demnach ebenfalls 0,5 g bis 2 g je nach zu behandelnder Hautoberfläche. Bei der kontinuierlichen Behandlung mit den Fixkombinationen von Adapalen und Benzoylperoxid an 365 Tagen mit einer Menge von 0,5 g bis 2 g je Behandlungstag entsteht ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 182,5 g bis 730 g pro Patient. Bei 84 Behandlungstagen errechnet sich ein Durchschnittsverbrauch über zwölf Wochen von 42 g bis 168 g pro Patient.

Bei Zugrundelegung der wirtschaftlichsten Packungsgröße von 60 g Epiduo® bzw. 45 g Epiduo® Forte, ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von vier bis 13 Packungen Epiduo® bzw. fünf bis 17 Packungen Epiduo® Forte pro Jahr. Für die Behandlungsdauer von zwölf Wochen sind ein bis drei Packungen Epiduo® 60g, bzw. ein bis vier Packungen Epiduo® Forte 45g, notwendig. In der Jahres- und 12-Wochen-Berechnung auf Packungsebene wird die Menge einbezogen, die tatsächlich verbraucht wird; verbleibende Mengen, die der Patient über den Zeitraum eines Jahres bzw. von zwölf Wochen hinweg anwenden kann, werden nicht eingerechnet. Das bedeutet bei einem Jahresbedarf von vier Packungen Epiduo® à 60 g zur Anwendung von 0,5 g pro Tag verbleiben 57,5 g Creme bzw. von fünf Packungen Epiduo® Forte à 45 g 42,5 g, die in die Therapiekostenberechnung des Folgejahres fallen. Dem entsprechend verbleiben bei einem Jahresbedarf von dreizehn Packungen Epiduo® à 60 g zur Anwendung von 2 g pro Tag 50 g Creme bzw. von 17 Packungen Epiduo® Forte à 45 g 35 g, die in die Therapiekostenberechnung des Folgejahres fallen. Im Rahmen der Therapiekosten, die für 84 Tage berechnet werden, verbleiben von einer Packung Epiduo® à 60 g sowie von einer Packung Epiduo® Forte à 45 g zur Anwendung von 0,5 g pro Tag jeweils 3 g, die in die Therapiekostenberechnung der Folgewochen fallen. Dem entsprechend verbleiben bei einem Bedarf für 84 Tage von drei Epiduo® à 60 g und vier Packungen Epiduo® Forte à 45 g zur Anwendung von 2 g pro Tag jeweils 12 g Creme, die in die Therapiekostenberechnung der Folgewochen fallen.

Die beiden Fixkombinationen Clindamycin 1 % und Benzoylperoxid 3 % bzw. 5 % werden einmal täglich abends dünn auf das gesamte betroffene Hautareal aufgetragen [1, 2]. Die Sicherheit und Wirksamkeit der Fixkombination von Clindamycin und Benzoylperoxid wurde in klinischen Studien über einen Zeitraum länger als zwölf Wochen nicht nachgewiesen, sodass die Behandlung eine Dauer von zwölf Wochen nicht überschreiten sollte, während die Wirksamkeit bei einer Häufigkeit der Anwendung von weniger als einmal am Tag nicht nachgewiesen wurde [1, 2]. Die Behandlungsdauer mit den Fixkombinationen von Clindamycin und Benzoylperoxid ist bei einer zwölfwöchigen Anwendung mit 84 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr anzusetzen. Eine erneute Behandlung von je zwölf Wochen innerhalb des gleichen Jahres ist regulatorisch nicht ausgeschlossen und es ist davon

auszugehen, dass im Laufe eines Jahres wegen der Chronizität der Erkrankung, ebenso wie bei anderen Behandlungsoptionen mehrere Behandlungszyklen durchgeführt werden könnten. Mangels differenzierter Information wird die rechnerisch maximale Wiederholung von vier Behandlungszyklen pro Jahr von je 84 Behandlungstagen dargestellt. Bei einwöchiger Anwendungsunterbrechung werden viermal 84 Behandlungstage, d.h. 336 Behandlungstage pro Jahr pro Patient als Obergrenze benannt. Die einmalige Behandlung über 84 Behandlungstage gilt als Untergrenze der Spannenangabe.

Die Fachinformationen zu Duac<sup>®</sup> in beiden Wirkstärken enthalten keinerlei Angaben zu der Dosierungsmenge. Es sind keine amtlichen Tagesdosen festgelegt [8]. Ausgehend von dem vergleichbaren Anwendungsgebiet der Fixkombinationen Clindamycin und Benzoylperoxid mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie der Fixkombinationen Adapalen und Benzoylperoxid und der identischen betroffenen Hautareale Gesicht und Rumpf wird von der gleichen Anwendung und dem gleichen Mengenbedarf des Arzneimittels ausgegangen. Der Verbrauch pro Tag je nach Größe des betroffenen Hautareals beträgt demnach auch für die Fixkombinationen von Clindamycin und Benzoylperoxid 0,5 g (Gesicht) bis 2 g (Gesicht und Rumpf). Bei 84 Behandlungstagen errechnet sich ein Durchschnittsverbrauch über zwölf Wochen von 42 g bis 168 g pro Patient und für 336 Behandlungstage 168 g bis 672 g.

Für die Therapiedauer von zwölf Wochen mit der Fixkombination Clindamycin und Benzoylperoxid sind für die Behandlung des Gesichts 42 g erforderlich, die grundsätzlich anhand der wirtschaftlichsten Packungsgröße von 60 g berechnet werden müssten. Allerdings beschränkt sich die Haltbarkeit von Duac<sup>®</sup> in beiden Wirkstärken und den jeweiligen Packungsgrößen auf einen Zeitraum von zwei Monaten [1, 2]. Bei der Anwendung von 0,5 g am Tag über 84 Tage ist die Haltbarkeit einer 60g-Packung Duac<sup>®</sup> bereits nach zwei Monaten bzw. 60 Tagen abgelaufen und es muss eine neue 60g-Packung verwendet und die erste Packung verworfen werden. Die Zugrundelegung von zwei Packungen à 30 g Duac<sup>®</sup> entspricht im Bereich der geringen Dosismengen somit der wirtschaftlicheren Berechnung der Therapiekosten. Für Trifaroten und die Fixkombinationen Adapalen und Benzoylperoxid tritt dieser Fall aufgrund der Haltbarkeit von sechs bzw. drei Monaten nicht ein.

Die Berechnung der Therapiekosten für Duac<sup>®</sup> richtet sich somit zunächst nach der anzuwendenden Menge. Als Untergrenze wird die tägliche Anwendung von 0,5 g zur Behandlung des Gesichts zugrunde gelegt. Das bedeutet im Jahresverbrauch zwischen 84 und 336 Anwendungen à 0,5 g eine Durchschnittsmenge von 42 g bis 168 g, die mit zwei bis sechs Packungen à 30 g abgedeckt wird. Der Durchschnittsverbrauch über einen zwölfwöchigen Zeitraum wird mit zwei Packungen à 30 g abgebildet. Die Obergrenze stellt dann der maximale Verbrauch von 2 g täglich dar, der an 84 bis 336 Behandlungstage erfolgt und bei dem entsprechenden Bedarf von 168 g bis 672 g mit der größeren Packung von 60 g Inhalt bedient wird: drei bzw. zwölf Packungen Duac<sup>®</sup> werden sodann zur Deckung des Jahresbedarfs berechnet. Für den zwölfwöchigen Zeitraum werden drei Packungen à 60 g zugrunde gelegt. Verbleibende Mengen werden nach Abschluss des Jahres bzw. des Zyklus sodann verworfen und nicht weiterverwendet. Die Packungen sind somit jeweils in voller Höhe anzurechnen.

### **3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Trifaroten	Selgamis® 50 µg/g, N÷, 75 g: 69,92 €	64,79 €
Topische Kombinationstherapie aus Adapalen und Benzoylperoxid	Epiduo® 0,1 %/2,5 % Gel Pumpsystem, N1, 30 g: 33,73 €	28,24 €
	Epiduo® 0,1 %/2,5 % Gel Pumpsystem, N÷, 45 g: 42,61 €	36,04 €
	Epiduo® 0,1 %/2,5 % Gel Pumpsystem, N2, 60 g: 49,78 €	42,64 €
	Epiduo® Forte Gel, N1, 30 g: 38,43 €	35,09 €
	Epiduo® Forte Gel, N÷, 45 g: 48,58 €	44,66 €
Topische Kombinationstherapie aus Clindamycin und Benzoylperoxid	Duac® 10 mg/g + 30 mg/g Gel, N1, 30 g: 34,03 €	30,94 €
	Duac® 10 mg/g + 30 mg/g Gel, N÷, 60 g: 49,76 €	45,78 €
	Duac® Akne Gel, N1, 30 g: 33,29 €	28,16 €
	Duac® Akne Gel, N÷, 60 g: 48,50 €	43,06 €

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Trifaroten (Selgamis®) ist in Deutschland in der Packungsgröße von 75 g in der Wirkstärke von 50 µg/g Trifaroten verfügbar. Der Apothekenverkaufspreis beträgt 69,92 €. Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € gemäß § 130 Absatz 1 SGB V sowie dem Herstellerabschlag in Höhe von 7 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 3,36 € ergibt sich ein Netto-Apothekenverkaufspreis von 64,79 € je Packung.

Die Fixkombination Adapalen und Benzoylperoxid ist unter dem Handelsnamen Epiduo® 0,1 % / 2,5 % Gel in den Packungsgrößen 30 g, 45 g und 60 g sowie Epiduo® Forte Gel in den Packungsgrößen 30 g und 45 g verfügbar.

Der Apothekenverkaufspreis von Epiduo® 0,1 % / 2,5 % Gel, 30 g, beträgt 33,73 €. Davon abzuziehen sind 1,77 € Apothekenabschlag gemäß § 130 Absatz 1 SGB V sowie der Herstellerabschlag in Höhe von 3,72 € gemäß § 130a Absatz 1 und Absatz 3a SGB V, sodass sich ein Netto-Apothekenverkaufspreis in Höhe von 28,24 € ergibt.

Der Apothekenverkaufspreis von Epiduo® 0,1 % / 2,5 % Gel, 45 g, beträgt 42,61 €. Davon abzuziehen sind 1,77 € Apothekenabschlag gemäß § 130 Absatz 1 SGB V sowie der Herstellerabschlag in Höhe von 4,80 € gemäß § 130a Absatz 1 und Absatz 3a SGB V, sodass sich ein Netto-Apothekenverkaufspreis in Höhe von 36,04 € ergibt.

Der Apothekenverkaufspreis von Epiduo® 0,1 % / 2,5 % Gel, 60 g, beträgt 49,78 €. Davon abzuziehen sind 1,77 € Apothekenabschlag gemäß § 130 Absatz 1 SGB V sowie der Herstellerabschlag in Höhe von 5,37 € gemäß § 130a Absatz 1 und Absatz 3a SGB V, sodass sich ein Netto-Apothekenverkaufspreis in Höhe von 42,64 € ergibt.

Der Apothekenverkaufspreis von Epiduo® Forte Gel, 30 g, beträgt 38,43 €. Davon abzuziehen sind 1,77 € Apothekenabschlag gemäß § 130 Absatz 1 SGB V sowie der Herstellerabschlag in Höhe von 1,57 € gemäß § 130a Absatz 1 SGB V, sodass sich ein Netto-Apothekenverkaufspreis in Höhe von 35,09 € ergibt.

Der Apothekenverkaufspreis von Epiduo® Forte Gel, 45 g, beträgt 48,58 €. Davon abzuziehen sind 1,77 € Apothekenabschlag gemäß § 130 Absatz 1 SGB V sowie der Herstellerabschlag in Höhe von 2,15 € gemäß § 130a Absatz 1 SGB V, sodass sich ein Netto-Apothekenverkaufspreis in Höhe von 44,66 € ergibt.

Die Fixkombination Clindamycin und Benzoylperoxid ist unter dem Handelsnamen Duac® 10 mg/g + 30 mg/g Gel und Duac® Akne Gel jeweils in den Packungsgrößen 30 g und 60 g verfügbar.

Der Apothekenverkaufspreis von Duac® 10 mg/g + 30 mg/g Gel, 30 g, beträgt 34,03 €. Davon abzuziehen sind 1,77 € Apothekenabschlag gemäß § 130 Absatz 1 SGB V sowie der Herstellerabschlag in Höhe von 1,32 € gemäß § 130a Absatz 1 und Absatz 3a SGB V, sodass sich ein Netto-Apothekenverkaufspreis von 30,94 € ergibt.

Der Apothekenverkaufspreis von Duac® 10 mg/g + 30 mg/g Gel, 60 g, beträgt 49,76 €. Davon abzuziehen sind 1,77 € Apothekenabschlag gemäß § 130 Absatz 1 SGB V sowie der Herstellerabschlag in Höhe von 2,21 € gemäß § 130a Absatz 1 SGB V, sodass sich ein Netto-Apothekenverkaufspreis von 45,78 € ergibt.

Der Apothekenverkaufspreis von Duac® Akne Gel, 30 g, beträgt 33,29 €. Davon abzuziehen sind 1,77 € Apothekenabschlag gemäß § 130 Absatz 1 SGB V sowie der Herstellerabschlag in Höhe von 3,36 € gemäß § 130a Absatz 1 und Absatz 3a SGB V, sodass sich ein Netto-Apothekenverkaufspreis von 28,16 € ergibt.

Der Apothekenverkaufspreis von Duac® Akne Gel, 60 g, beträgt 48,50 €. Davon abzuziehen sind 1,77 € Apothekenabschlag gemäß § 130 Absatz 1 SGB V sowie der Herstellerabschlag in

Höhe von 3,67 € gemäß § 130a Absatz 1 und Absatz 3a SGB V, sodass sich ein Netto-Apothekenverkaufspreis von 43,06 € ergibt.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Trifaroten	Patienten ab zwölf Jahren mit <i>Acne vulgaris</i> im Gesicht und/oder am Rumpf, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind.	-	-	-
Topische Kombinationstherapie 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.	-	-	-
Topische Kombinationstherapie 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	-	-	-
Topische Kombinationstherapie 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.	-	-	-
Topische Kombinationstherapie 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.	-	-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Für die Anwendung von Trifaroten und die topischen Kombinationstherapien Adapalen und Benzoylperoxid sowie Clindamycin und Benzoylperoxid als topische Therapien ist keine zusätzliche notwendige Leistung im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erforderlich. Die Diagnose und Therapieentscheidung erfolgt im Rahmen der Grundversorgung. Nach Verordnung des Topikums kann der Patient die Therapie selbständig durchführen [1-5].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Trifaroten	Patienten ab zwölf Jahren mit <i>Acne vulgaris</i> im Gesicht und/oder am Rumpf, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind.	-	-
Topische Kombinationstherapie 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.	-	-
Topische Kombinationstherapie 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	-	-
Topische Kombinationstherapie 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.	-	-
Topische Kombinationstherapie 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.	-	-

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Die Behandlungssituationen des zu bewertenden Arzneimittels sowie der Fixkombinationstherapien Adapalen und Benzoylperoxid sind im Behandlungsmodus vergleichbar. Die Fixkombinationstherapien mit Clindamycin und Benzoylperoxid sind in ihrer Anwendungsdauer aufgrund der antimikrobiellen Wirkung und der möglichen Entstehung von bakteriellen Resistenzen zeitlich begrenzt und eine Jahresangabe ist nicht ersichtlich. Für die eingängige Vergleichbarkeit sind die Kosten sowohl für die Jahrestherapie (siehe Tabelle 3-18) als auch für eine Anwendung über zwölf Wochen (siehe Tabelle 3-19) dargestellt.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €		Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	
		Gesicht	Gesicht und Rumpf			Gesicht	Gesicht und Rumpf
Trifaroten	Patienten ab zwölf Jahren mit <i>Acne vulgaris</i> im Gesicht und/oder am Rumpf, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind.	157,66 €	630,62 €	-	-	157,66 €	630,62 €
Topische Kombinations-therapie aus Adapalen 1 mg/g und Benzoyl-	Erwachsene, Jugendliche und Kinder im Alter von neun Jahren und darüber mit <i>Acne vulgaris</i>	129,70 €	518,79 €	-	-	129,70 €	518,79 €



Tabelle 3-19: 12-Wochen-Therapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro 12 Wochen in €		Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Kosten pro 12 Wochen pro Patient in Euro	
		Gesicht	Gesicht und Rumpf			Gesicht	Gesicht und Rumpf
Trifaroten	Patienten ab zwölf Jahren mit <i>Acne vulgaris</i> im Gesicht und/oder am Rumpf, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind.	36,28 €	145,13 €	-	-	36,28 €	145,13 €
Topische Kombinations-therapie aus Adapalen 1 mg/g und Benzoyl-peroxid 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.	29,85 €	119,39 €	-	-	29,85 €	119,39 €
Topische Kombinations-therapie aus Adapalen 3 mg/g und Benzoyl-peroxid 25 mg/g	Patienten mit <i>Acne vulgaris</i> bei Vorliegen von Komedonen und zahlreichen Papeln und Pusteln	41,68 €	166,73 €	-	-	41,68 €	166,73 €
Topische Kombinations-therapie aus Clindamycin 10 mg/g und Benzoyl-peroxid 30 mg/g	Erwachsene und Jugendliche ab zwölf Jahre mit leichter bis mittelschwerer <i>Acne vulgaris</i> , insbesondere mit entzündlichen Läsionen.	61,88 €	137,34 €	-	-	61,88 €	137,34 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro 12 Wochen in €		Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Kosten pro 12 Wochen pro Patient in Euro	
		Gesicht	Gesicht und Rumpf			Gesicht	Gesicht und Rumpf
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 €	129,18 €	-	-	56,32 €	129,18 €

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Trifaroten ist zugelassen zur Behandlung der *Acne vulgaris* im Gesicht und/oder am Rumpf bei Patienten ab zwölf Jahren, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind [3]. Von der in Abschnitt 3.2.3 definierten Prävalenz und Inzidenz in diesem zu bewertenden Anwendungsgebiet und der Spannweite der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4 ausgehend ergibt sich eine GKV-Zielpopulation für Trifaroten zwischen 887.534 und 1.950.622 Patienten. Die Behandlung der mittelschweren *Acne vulgaris* erfolgt grundsätzlich im ambulanten Bereich.

Von diesen Patienten in der Zielpopulation kommen grundsätzlich alle für eine Therapie mit Trifaroten in Betracht. Trifaroten ist lediglich kontraindiziert bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen oder schwanger sind sowie allen Patienten, die eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation von Selgamis® genannten sonstigen Bestandteile aufweisen. Trifaroten wurde zudem bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion nicht untersucht [3]. Für eine Schätzung der Anzahl der Aknepatienten, für die Trifaroten kontraindiziert oder nicht untersucht wurde, liegen keine Angaben vor. Hinweise auf medizinisch begründete Therapieabbruchraten ergeben sich aus den Zulassungsstudien PERFECT-1 und PERFECT-2: Nebenwirkungen, Schwangerschaft, keine Wirksamkeit und „andere Gründe“ führten in 3,7 %, respektive 1,4 % der Studienpopulation zu einem Therapieabbruch [9]. Ob diese in klinischen Studien registrierten Therapieabbrüche im Versorgungsalltag vergleichbar sind, kann vor Inverkehrbringen nicht beurteilt werden.

Die aktuelle Versorgungssituation, d. h. bis zum Inverkehrbringen des zu bewertenden Arzneimittels, besteht in der Behandlung der Zielpopulation mit den Fixkombinationen Adapalen und Benzoylperoxid (13 %), den Fixkombinationen Clindamycin und Benzoylperoxid (13 %), Azelainsäure (10 %) und der Fixkombination Clindamycin und Tretinoin (8 %) [10]. Weiterhin sind diverse Aknetherapien verfügbar, die bei unter 5 % der behandelten Aknepatienten eingesetzt werden (u. a. Adapalen Monotherapie). Weiterhin werden systemische Therapien und auch Kontrazeptiva verordnet. Aufgrund der sehr breit gefächerten Anwendungsgebiete mancher Arzneimittel ist der Anteil der Verordnungen explizit für die Behandlung der Akne oder auch der mittelschweren Akne nicht auszumachen [10]. Ein Marktwachstum ist in diesem etablierten Therapiefeld nicht anzunehmen.

Trifaroten wird zukünftig einen Stellenwert als neue, topische Therapieoption einnehmen und insbesondere bei Patienten mit Akne im Bereich des Rumpfes sowie bei empfindlicher Haut bisher eingesetzte Arzneimittel teilweise ersetzen. Retinoide sind bis heute ein Grundstein in der Aknetherapie. Sie haben einen signifikanten Vorteil gegenüber antimikrobiellen Wirkstoffen, deren bakterielle Resistenzbildung ein stetiges, aber vermeidbares individuell gesundheitliches sowie epidemiologisches Risiko darstellt. Das Retinoid ist ein in der Dermatologie vertrauter Wirkstoff, der insbesondere durch die verbesserte Zielgerichtetheit von Trifaroten in seiner Anwendung nicht nur die bekannte Wirksamkeit zeigt, sondern insbesondere mit geringeren Nebenwirkungen verbunden und somit weniger belastend ist [3, 9]. Trifaroten ist derzeit der einzige topische Wirkstoff, dessen Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit Akne im Gesicht und am Rumpf im Rahmen von randomisierten klinischen Studien explizit nachgewiesen worden ist und welcher in Deutschland für Patienten mit Akne sowohl im Gesicht als auch am Rumpf zugelassen ist. Bei etwa der Hälfte der Aknepatienten liegt eine Rumpfbeteiligung vor, die einer großflächig anwendbaren und spezifischen Therapie bedürfen [3, 9]. Die neu verfügbare Therapieoption mit Trifaroten stellt eine sichere und wirksame Alternative insbesondere für die Behandlung der Akne im Bereich des Rumpfes dar. Die Packungsgröße mit einem Inhalt von 75g passt sich diesem Bedarf an und kann die simultane Anwendung auf größeren Hautarealen, wie dem Gesicht und dem Rumpf, d.h. Brust- und Rückenpartie patientenindividuell gewährleisten. Die Metabolisierung von Trifaroten erfolgt in einem nur geringen Maß, sodass eine großflächige Anwendung unbedenklich ist [3, 11]. Zudem verfügt Trifaroten über eine sehr gute Verträglichkeit und ist deshalb insbesondere für Patienten mit leichter und mittelschwerer Akne mit eher empfindlicher Haut sehr gut geeignet [3, 12]. Insbesondere führt Trifaroten ohne den Wirkstoff Benzoylperoxid nicht zu bleichender Wirkung auf Kleidung oder Bettwäsche. Mit Trifaroten ist die Behandlung aller Hautareale, d.h. sowohl im Gesicht als auch am Rumpf sehr einfach handhabbar. Mit dem speziell entwickelten Rückenapplikator wird ein einfaches Auftragen durch den Patienten selbst auch an schwer erreichbaren Hautarealen ermöglicht [13]. Die Problematik von schwer erreichbaren Hautarealen wird im Praxisalltag oftmals durch die Behandlung mit einer systemischen Therapie (Antibiotikum oder Isotretinoin) umgangen [14].

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die beschriebenen Unsicherheiten bei der Schätzung der Versorgungsanteile für Trifaroten in der Zielpopulation lassen auch eine Schätzung nicht zu. Die Jahrestherapiekosten pro Patient sind in Tabelle 3-18 dargestellt und sind in der Kostendarstellung für die gesamte Zielpopulation als Überschätzung anzusehen.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die*

*über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Information für das jeweilige Anwendungsgebiet, den Behandlungsmodus, die Behandlungsdauer, Anzahl der Behandlungen und die Dosierung sind den aktuellen Fachinformationen von Selgamis<sup>®</sup>, Epiduo<sup>®</sup>, Epiduo<sup>®</sup> Forte, Duac<sup>®</sup> 10 mg/g + 50 mg/g und Duac<sup>®</sup> 10 mg/g + 30 mg/g entnommen. Die Fachinformationen sind unter [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) abgerufen, zuletzt am 1. Juli 2020.

Der Behandlungsmodus von Duac<sup>®</sup> in beiden Konzentrationen ist auf zwölf Wochen ohne Unterbrechung begrenzt. Weitere Informationen sind auch durch eine unsystematische Literaturrecherche nicht verfügbar, sodass eine rechnerische Schätzung für die Behandlungstage pro Jahr zugrunde gelegt wurde. Um einen tatsächlichen Vergleich abbilden zu können wurde der Behandlungsbedarf auch für den Zeitraum von zwölf Wochen dargestellt.

Der Verbrauch je Gabe von Epiduo<sup>®</sup> und Epiduo<sup>®</sup> Forte ist auf Basis des mit dem Pumpsystem von Trifaroten identischen Pumpspenders anhand der unternehmenseigenen technischen Zulassungsunterlagen abgeleitet. Die Verbrauch je Gabe von Duac<sup>®</sup> in beiden Konzentrationen ist aus den Fachinformationen nicht ableitbar. Preisinformationen entstammen der Lauer-Taxe, zuletzt abgerufen am 1. Juli 2020. Die Informationen in Abschnitt 3.3.6 sind zunächst aus den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 dieses Nutzendossiers entnommen, die aktuellen Versorgungsanteile wurden aus einer unternehmensinternen Marktforschung übertragen. Therapieabbrüche unter der Therapie mit Trifaroten stammen den Studienberichten der Studien PERFECT-1 und PERFECT-2. Die Fachinformation von Trifaroten gibt Auskunft über mögliche Kontraindikationen.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. 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>.
2. 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>.
3. Galderma Laboratorium GmbH (2020): Selgamis 50 Mikrogramm/g Creme; Fachinformation. Stand: April 2020 [Zugriff: 13.08.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Galderma Laboratorium GmbH (2008): Epiduo 0,1% / 2,5% Gel; Fachinformation. Stand: Juni 2019 [Zugriff: 29.06.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Galderma Laboratorium GmbH (2016): Epiduo Forte; Fachinformation. Stand: März 2020 [Zugriff: 29.06.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Galderma International (2019): Informationen zur Dosiermenge von Selgamis, CTD 2.3.P Drug Product (Trifarotene 50 µg/g Cream).
7. Galderma International (2007): Informationen zur Dosiermenge von Epiduo, CTD 2.3.P.2.3 Manufacturing Process Development.
8. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (2020): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020. [Zugriff: 29.06.2020]. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2020.pdf>.
9. Tan J, Thiboutot D, Popp G, Gooderham M, Lynde C, Del Rosso J, et al. (2019): Randomized phase 3 evaluation of trifarotene 50 µg/g cream treatment of moderate facial and truncal acne. *J Am Acad Dermatol*; 80(6):1691-9.
10. INSIGHT Health (2020): Marktanteile topischer und systemischer Präparate im Akne Markt, Stand: März 2020.
11. 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.
12. 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 µg/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.
13. Galderma Laboratorium GmbH (2019): Applikator für die Aufbringung von Topika auf schwer zugängliche Stellen auf dem Rücken.

14. Kantar, Galderma (2020): Burden of combined facial and truncal acne (final post-board report) - facial/truncal acne: quantitative survey

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Anwendung von Trifaroten Creme zur Behandlung der mittelschweren *Acne vulgaris* erfolgt durch den Patienten selbst. Trifaroten ist nur zum Auftragen auf die Haut zugelassen. Die Patienten sind anzuweisen, wie Trifaroten auf den betroffenen Hautarealen angewendet wird: Trifaroten wird in einer dünnen Schicht einmal täglich abends auf die betroffenen sauberen und trockenen Gesichts- und/oder 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 Pumpsprender verfügbar, der vor der ersten Verwendung durch bis zu maximal zehn Pumpstöße betätigt werden muss bis die erste Menge Creme abgegeben wird.

Der Patient sollte auch die Dosierung kennen: Ein Pumpstoß sollte ausreichen, um das Gesicht (d. h. Stirn, Wangen, Nase und Kinn) zu bedecken und zwei Pumpstöße sollten ausreichen, 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. Die Anwendung einer Feuchtigkeitscreme wird begleitend empfohlen, wobei vor und nach dem Auftragen von Trifaroten den behandelten Hautarealen genügend Zeit zum Trocknen gelassen werden sollte. Es wird empfohlen, dass der Arzt nach drei Monaten den Behandlungserfolg beim Patienten beurteilt.

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.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Trifaroten ist in einem dezentralen Verfahren zum Inverkehrbringen in Deutschland zugelassen. Folglich liegt kein EPAR, sondern ein Bewertungsbericht der verfahrensführenden schwedischen Zulassungsbehörde vor (PAR, *Public Assessment Report*) [1]. Dem PAR können keine besonderen Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen entnommen werden. Die Definition der Indikation sowie Zielpopulation, auf die sich die Zulassung erstreckt sind aufgeführt [1].

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Trifaroten ist in einem dezentralen Verfahren zum Inverkehrbringen in Deutschland zugelassen, sodass weder ein Annex IV noch diesem entsprechende Bedingungen erstellt wurden [1].

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Für Trifaroten liegt ein Risk Management Plan vor [2]. Dieser sieht insbesondere 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 [1]. Eine Studie zu Wechselwirkungen mit hormonellen Kontrazeptiva zeigte, dass Trifaroten keinen Effekt auf Konzentration der Kontrazeptiva im Blut hat [1]. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitig eingesetzten Kosmetika und Aknetherapien mit ihrerseits schuppenden, irritierenden oder austrocknenden Effekten, die mögliche Nebenwirkungen von Trifaroten verstärken können. Es werden keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung aufgeführt [2].

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Eine Beurteilung des Behandlungserfolges nach drei Monaten wird empfohlen. Trifaroten ist abzusetzen, wenn eine Überempfindlichkeit gegen Trifaroten oder der sonstigen Bestandteile gemäß Abschnitt 6.1 der Fachinformation [3].

Es sind keine Wechselwirkungen von Trifaroten mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln bekannt. Insbesondere hat eine klinische Wechselwirkungsstudie gezeigt, dass die topische Anwendung von Trifaroten die Konzentrationen oral verabreichter hormoneller Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel) im Blut nicht beeinflusste [3]. Es wurden keine weiteren klinischen Wechselwirkungsstudien durchgeführt und es liegen keine weiteren Daten zum pharmakodynamischen Interaktionspotential von Trifaroten vor. Werden weitere Kosmetika oder Arzneimittel zur Behandlung der Akne mit abschuppender, reizender oder austrocknender Wirkung mit Trifaroten zusammen angewendet, ist Vorsicht geboten, da sie eine zusätzliche reizende Wirkung hervorrufen können [3].

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 von 30 oder höher und schützender Kleidung über den behandelten Bereichen empfohlen [3].

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Information zu Abschnitt 3.4.1 ist der Fachinformation von Selgamis<sup>®</sup> 50 Mikrogramm/G entnommen. Die Anforderungen in Abschnitt 3.4.2 und 3.4.3 sind mangels EPAR anhand des PAR dargestellt. In Abschnitt 3.4.4 sind die Informationen aus dem PAR und dem RMP dargestellt, ebenso wie in den Angaben zu den weiteren Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung in Abschnitt 3.4.5.

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. Swedish Medical Products Agency (2019): Public Assessment Report - Scientific discussion: Akliel (trifarotene), SE/H/1863/01/DC.
2. Galderma International (2019): Akliel<sup>®</sup> (trifarotene) 50 microgram/g cream Risk Management Plan (RMP) in the EU – in integrated format Version 1.3.
3. Galderma Laboratorium GmbH (2020): Selgamis 50 Mikrogramm/g Creme; Fachinformation. Stand: April 2020 [Zugriff: 13.08.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
-	-	-	-

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Zur Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels sind keine ärztlichen Leistungen erforderlich, die nicht bereits im Einheitlichen Bewertungsmaßstab aufgeführt sind. Die Angaben beruhen auf der Fachinformation für Trifaroten mit Stand vom April 2020 [1].

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Einheitlicher Bewertungsmaßstab ab April 2020.

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

Das eingehende Studium der Fachinformation zu Trifaroten hat keine zusätzlichen ärztlichen Leistungen aufgedeckt, die einer Anpassung des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes bedürfen. Eine weitergehende Informationsbeschaffung ist somit obsolet.

1. Galderma Laboratorium GmbH (2020): Selgamis 50 Mikrogramm/g Creme; Fachinformation. Stand: April 2020 [Zugriff: 13.08.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.