



IQWiG-Berichte – Nr. 995

Trifaroten (Acne vulgaris) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A20-73
Version: 1.0
Stand: 12.11.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Trifaroten (Acne vulgaris) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

13.08.2020

Interne Auftragsnummer

A20-73

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Enno Schmidt, Universitätsklinikum-Schleswig-Holstein, Lübeck

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anke Penno
- Katharina Biester
- Moritz Felsch
- Charlotte Hecker
- Marco Knelangen
- Stefan Kobza
- Petra Kohlepp
- Ana Liberman

Schlagwörter: Trifaroten, Akne Vulgaris, Kind, Adolescent, Erwachsener, Nutzenbewertung,

Keywords: Trifarotene, Acne Vulgaris, Child, Adolescent, Adult, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	5
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	5
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	7
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	8
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	8
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	8
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	8
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	8
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	13
3.2.1 Behandlungsdauer	13
3.2.2 Verbrauch	14
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	15
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	15
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	15
3.2.6 Versorgungsanteile	15
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	17
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	17
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	17

4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	17
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	18
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	18
5	Literatur	20
Anhang A – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)		22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Trifaroten	3
Tabelle 3: Trifaroten – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	4
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Trifaroten	5
Tabelle 5: Trifaroten – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
Tabelle 6: Trifaroten – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	17
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	17
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	18

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)..... 9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
DDD	Defined daily Dose (definierte Tagesdosis)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information ¹
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IGA	Investigator Global Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PGA	Physician's Global Assessment
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

¹ Anmerkung der Redaktion: Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und wesentliche Funktionseinheiten des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) wurden am 26. Mai 2020 unter dem Dach des BfArM zu einer Behörde zusammengeführt.

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Trifaroten gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.08.2020 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhang. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. Außerdem wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 (Abschnitt 3.1) und Modul 4 des Dossiers verzichtet. Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Trifaroten gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.08.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Trifaroten im Vergleich mit einer topischen Kombinationstherapie aus Adapalen + Benzoylperoxid oder einer topischen Kombinationstherapie aus Clindamycin + Benzoylperoxid als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Acne vulgaris im Gesicht und / oder am Rumpf, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Trifaroten

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
lokale Therapie der Acne vulgaris im Gesicht und / oder am Rumpf bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind ^b	eine topische Kombinationstherapie aus Adapalen + Benzoylperoxid oder eine topische Kombinationstherapie aus Clindamycin + Benzoylperoxid
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten eine mittelschwere Form der Acne vulgaris aufweisen und noch nicht für eine systemische Therapie infrage kommen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt keine RCT vor, die einen direkten Vergleich von Trifaroten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Es liegen keine anderen Daten im Dossier für einen Vergleich von Trifaroten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Insgesamt liegen zur Bewertung des Zusatznutzens von Trifaroten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifaroten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Trifaroten.

Tabelle 3: Trifaroten – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
lokale Therapie der Acne vulgaris im Gesicht und / oder am Rumpf bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind ^b	eine topische Kombinationstherapie aus Adapalen + Benzoylperoxid oder eine topische Kombinationstherapie aus Clindamycin + Benzoylperoxid	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten eine mittelschwere Form der Acne vulgaris aufweisen und noch nicht für eine systemische Therapie infrage kommen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Trifaroten im Vergleich mit einer topischen Kombinationstherapie aus Adapalen + Benzoylperoxid oder einer topischen Kombinationstherapie aus Clindamycin + Benzoylperoxid als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Acne vulgaris im Gesicht und / oder am Rumpf, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind.

Gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Trifaroten

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
lokale Therapie der Acne vulgaris im Gesicht und / oder am Rumpf bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind ^b	eine topische Kombinationstherapie aus Adapalen + Benzoylperoxid oder eine topische Kombinationstherapie aus Clindamycin + Benzoylperoxid
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten eine mittelschwere Form der Acne vulgaris aufweisen und noch nicht für eine systemische Therapie infrage kommen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der eine Mindeststudiendauer von 12 Wochen definiert.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Trifaroten (Stand zum 16.06.2020)
- bibliografische Recherche zu Trifaroten (letzte Suche am 16.06.2020)
- Suche in Studienregistern zu Trifaroten (letzte Suche am 17.06.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Trifaroten (letzte Suche am 17.06.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Trifaroten (letzte Suche am 20.08.2020)

Durch die Überprüfung des Studienpools wurde, übereinstimmend mit dem pU, keine RCT identifiziert, die im vorliegenden Anwendungsgebiet einen direkten Vergleich von Trifaroten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht.

Der pU identifiziert zwar, wie oben beschrieben in seiner Informationsbeschaffung keine für die Nutzenbewertung relevante Studie, stellt aber die placebokontrollierten Zulassungsstudien PERFECT-1 und PERFECT-2 [2], sowie ergänzend die 1-armige Studie SATISFY [3] dar. Der pU beschreibt, dass er keinen indirekten Vergleich durchführt und begründet dies mit unterschiedlichen kosmetischen und pharmakologischen Eigenschaften von topischen Vehikeln in Vergleichsarmen und mit einer Vielzahl an verschiedenen Klassifikationssystemen zur Bestimmung der Krankheitsschwere bei Akne. Da der pU hierzu keine Daten vorlegt, wird auf seine Begründung nicht weiter eingegangen.

Bei den Studien PERFECT-1 und PERFECT-2 handelt es sich um doppelblinde RCTs zum Vergleich von Trifaroten gegenüber dem wirkstofffreien topischen Vehikel von Trifaroten (Placebo). In die Studien wurden je ca. 1200 Patientinnen und Patienten ab 9 Jahren mit mittelschwerer Akne (Investigator Global Assessment [IGA] Score 3) im Gesicht und am Rumpf eingeschlossen und randomisiert. Patientinnen und Patienten mit schweren Akneformen (z. B. Acne conglobata, Acne fulminans) oder sekundären Akneformen (z. B. Chlorakne oder medikamenteninduzierte Akne) waren von den Studien ausgeschlossen. Die Studien bestanden aus einer 12-wöchigen Behandlungsphase, in der Trifaroten oder die wirkstofffreie Vehikelcreme 1-mal täglich auf die betroffenen Hautpartien im Gesicht und am Rumpf aufgetragen werden sollten.

Bei der Studie SATISFY handelt es sich um eine 1-armige 52-wöchige Studie zu Trifaroten im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Der pU beschreibt, dass die RCTs PERFECT-1 und PERFECT-2 und die 1-armige Studie SATISFY aufgrund eines fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet sind, einen Zusatznutzen von Trifaroten zu belegen. Die in den RCTs PERFECT-1 und PERFECT-2 eingesetzte wirkstofffreie Vehikelcreme entspricht keiner der Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie und die Studie SATISFY beinhaltet keinen Vergleichsarm. Die Einschätzung des pU, dass diese 3 Studien für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet sind, ist sachgerecht.

Anders als vom pU eingeschätzt, wird eine Studiendauer von nur 12 Wochen als zu kurz für eine Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet angesehen. Für chronische Erkrankungen, und somit auch für das vorliegende Anwendungsgebiet, sind für eine Nutzenbewertung in der Regel Studien von mindestens 24 Wochen notwendig [4,5].

Vorgehen des pU zur Ableitung des Zusatznutzens

Obwohl der pU selbst beschreibt, dass keine relevanten Studien für die Nutzenbewertung vorliegen, leitet er letztendlich einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren

Zusatznutzen ab. Dies ist nicht sachgerecht. Für die Bewertung des Zusatznutzens wären vergleichende Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig, die der pU – wie oben beschrieben – nicht vorlegt.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Trifaroten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifaroten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Trifaroten.

Tabelle 5: Trifaroten – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
lokale Therapie der Acne vulgaris im Gesicht und / oder am Rumpf bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind ^b	eine topische Kombinationstherapie aus Adapalen + Benzoylperoxid oder eine topische Kombinationstherapie aus Clindamycin + Benzoylperoxid	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten eine mittelschwere Form der Acne vulgaris aufweisen und noch nicht für eine systemische Therapie infrage kommen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung Acne vulgaris nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach ist Trifaroten angezeigt zur lokalen Therapie der Acne vulgaris im Gesicht und / oder am Rumpf bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind [6].

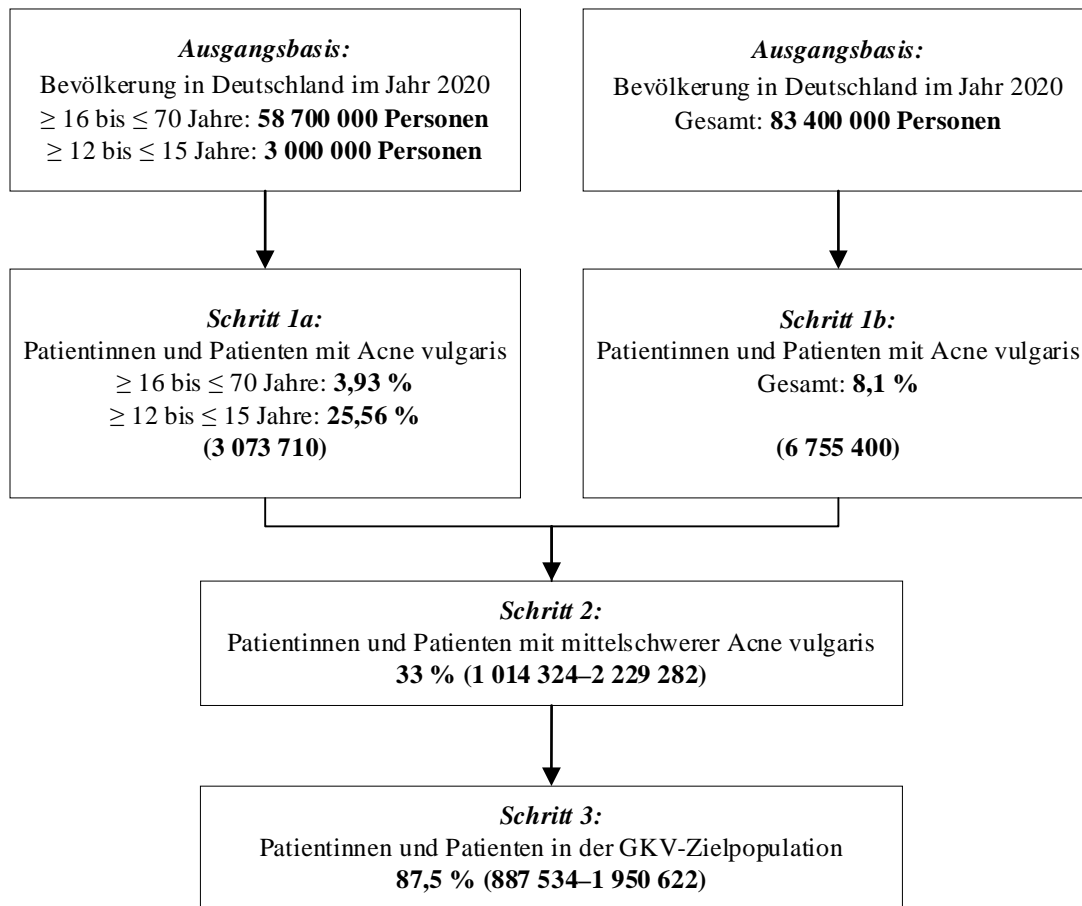
In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass die vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten eine mittelschwere Form der Acne vulgaris aufweisen und noch nicht für eine systemische Therapie infrage kommen.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert, dass die Therapieoptionen zur Behandlung der mittelschweren Akne mit Limitationen verbunden seien. Dazu zählen u. a. die potenzielle Resistenzentwicklung beim Einsatz von Antibiotika sowie die laut pU generell limitierte Evidenzlage zur Wirksamkeit und Sicherheit der Therapien bei Akne am Rumpf. Der pU gibt an, dass ein Bedarf an wirksamen neuen Therapieoptionen bestehe, die auch in der Langzeitanwendung gut verträglich sind.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritt 1) Patientinnen und Patienten mit Acne vulgaris

Schritt 1a) Für die Untergrenze zieht der pU eine Publikation von Augustin et al. aus dem Jahr 2011 [7] heran und entnimmt dieser eine Prävalenz der Acne vulgaris von 3,93 %, die er für die Altersgruppe der 16- bis 70-Jährigen verwendet. In der Publikation [7] werden Ergebnisse zu einer freiwilligen Hautkrebsscreening-Studie an 90 880 Angestellten im Alter von 16 bis 70 Jahren aus 312 Unternehmen verschiedener Branchen in Deutschland aus den Jahren 2004 bis 2009 (Angabe aus dem Abstrakt der Publikation) oder 2002 bis 2008 (Angaben aus dem Volltext der Publikation) dargestellt.

Für die Patientinnen und Patienten zwischen 12 und 15 Jahren zieht er die in der Publikation von Augustin et al. [7] ausgewiesene Prävalenz der Acne vulgaris in der Altersgruppe von 16 bis 20 Jahren (25,56 %) heran. Der pU gibt an, dass die Nichtberücksichtigung der über 70-Jährigen in der Studie vernachlässigbar ist, da in diesem Alter nahezu keine Akne mehr auftritt.

Der pU wendet die beiden Anteilswerte auf die vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungszahlen (Variante 3, G2-L2-W3) für das Jahr 2020 [8] an.

Unter Zugrundelegung der darin ausgewiesenen Bevölkerungszahlen für die Altersgruppe von 12 bis 15 Jahren (N = 3 000 000) [8] sowie für die Altersgruppe von 16 bis 70 Jahren (N = 58 700 000) [8] ermittelt der pU für die Untergrenze in Summe 3 073 710 Patientinnen und Patienten mit Acne vulgaris.

Schritt 1b) Für die Obergrenze setzt der pU eine Prävalenz der Acne vulgaris von 8,1 % an und verweist dabei auf eine Publikation von Shen et al. aus dem Jahr 2012 [9]. Bei der zitierten Quelle [9] handelt es sich um eine in China durchgeführte, multizentrische Querschnitterhebung. Dabei lagen Daten zu 17 345 Personen im Alter von 1 bis 99 Jahren aus 6 chinesischen Städten vor.

Analog zu dem Vorgehen aus Schritt 1a, jedoch unter Zugrundelegung der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Zahl der Gesamtbevölkerung (N = 83 400 000) [8], berechnet der pU für die Obergrenze 6 755 400 Patientinnen und Patienten in der Gesamtbevölkerung mit Acne vulgaris.

Schritt 2) Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer Acne vulgaris

Für die mittelschwere Form der Acne vulgaris veranschlagt der pU einen Anteilswert von 33 %, den er einer systematischen Übersichtsarbeit von Tan & Bhate aus dem Jahr 2015 [10] entnimmt. Die zitierte Quelle liefert einen Überblick über epidemiologische Studien der Acne vulgaris weltweit, die in einem Zeitraum von 1981 bis 2013 veröffentlicht wurden [10].

Der pU überträgt den Anteilswert auf die in Schritt 1 ausgewiesenen Patientenzahlen und ermittelt so 1 014 324 bis 2 229 282 Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer Acne vulgaris.

Schritt 3) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU veranschlagt einen GKV-Anteil von 87,5 % für die Gesamtbevölkerung in Deutschland und verweist auf Angaben des Statistischen Bundesamt [8] sowie des Bundesministerium für Gesundheit [11]. Er geht näherungsweise davon aus, dass dieser GKV-Anteil auch für die deutsche Bevölkerung ab 12 Jahren zutreffend ist. Der pU schätzt schließlich eine Anzahl von 887 534 bis 1 950 622 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Um die Plausibilität der ermittelten Anzahl zu prüfen, verweist der pU auf eine Quelle [12], bei der es sich seinen Angaben nach um eine von ihm beauftragte Verordnungsdatenanalyse, basierend auf der Datenbank Patient INSIGHTS mit Erfassung von etwa 55 % des ambulanten GKV-Verordnungsmarkts, handelt. Laut pU wurden in der Analyse alle Verordnungen topischer Aknetherapien (Anatomisch-therapeutisch-chemischer[ATC]-Code² D10A) im Zeitraum von Oktober 2017 bis September 2018 ausgewertet. Laut pU ergab die Hochrechnung

² Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des DIMDI. [Anmerkung der Redaktion: Das BfArM und wesentliche Funktionseinheiten des DIMDI wurden am 26. Mai 2020 unter dem Dach des BfArM zu einer Behörde zusammengeführt.] Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2020 [13].

auf die gesamte GKV-Population, dass innerhalb von 12 Monaten 907 858 Patientinnen und Patienten in der GKV eine oder mehrere Verordnungen einer topischen Aknetherapie erhielten. Nach Angaben des pU entspricht dies der in Schritt 3 ermittelten Untergrenze, sodass er davon ausgeht, dass diese in der Größenordnung plausibel ist.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Jedoch ist die vom pU angegebene Spanne mit Unsicherheit behaftet, die insbesondere auf die herangezogenen Literaturangaben mit teilweise fraglicher Übertragbarkeit auf Deutschland sowie den darin verwendeten Definitionen der Acne vulgaris bzw. Akne zurückzuführen ist. Dies wird im Folgenden näher erläutert:

Zu Schritt 1a

Der pU erläutert, dass die auf Basis der Auswertung von Augustin et al. [7] ermittelte Untergrenze mit Unsicherheit behaftet ist. Er gibt korrekt an, dass in der Publikation keine konkreten Angaben zur Definition der Akne vorliegen, wobei die Ergebnisse der Studie nahelegen, dass nur Fälle von entzündlicher Akne erfasst wurden. Es ist daher möglich, dass Patientinnen und Patienten, die eine Acne vulgaris mit klinisch nicht entzündlichen Läsionen (Acne comedonica) gemäß der Definition der europäischen S3-Leitlinie aus dem Jahr 2016 [14] aufweisen, in der Auswertung unberücksichtigt sind.

Der pU gibt zudem korrekt an, dass die Verteilung der Altersgruppen in der freiwilligen Hautkrebsscreening-Studie [7] nicht repräsentativ für die Gesamtbevölkerung in Deutschland ist. Er erläutert, dass Jugendliche und junge Erwachsene aufgrund der Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer aus der erwerbstätigen Bevölkerung unterrepräsentiert sind. Laut pU stellt die Untergrenze trotz der vorgenommenen Korrektur aufgrund der Altersverteilung in der Auswertung von Augustin et al. [7] eine Unterschätzung dar. Es ist methodisch nachvollziehbar, dass der pU versucht, die fehlende Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten von 12 bis 15 Jahren zu kompensieren. Es bleibt allerdings unklar, inwieweit die Prävalenz der Acne vulgaris in der Altersgruppe von 16 bis 20 Jahren mit der Altersgruppe von 12 bis 15 Jahren gleichzusetzen ist. Vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten ist unklar, ob die Untergrenze aus Schritt 1a wie vom pU angegeben eine Unterschätzung darstellt.

Zu Schritt 1b

Bei der vom pU für die Obergrenze herangezogenen Publikation von Shen et al. aus dem Jahr 2012 [9] handelt es sich um landesspezifische Daten aus China. Wie vom pU selbst angegeben, ist die Übertragbarkeit dieser Daten auf den deutschen Versorgungskontext unklar. Nach Aussage des pU ist die Obergrenze der Patientenzahl in diesem Schritt möglicherweise überschätzt, da in der Auswertung von Shen et al. [9] auch Patientinnen und Patienten unter 12 Jahren eingeschlossen waren. Der pU geht allerdings davon aus, dass die Prävalenz in der Altersgruppe unter 12 Jahre relativ gering ist, sodass das Ausmaß der Überschätzung

vernachlässigbar sei. Diese Einschätzung erscheint plausibel, da in der Auswertung von Shen et al. [9] eine Prävalenz von 0 % für die Altersgruppe 1 bis 9 Jahre sowie eine Prävalenz von 1,6 % bzw. ca. 2 % für Patientinnen und Patienten in einem Alter von 10 bzw. 11 Jahren ausgewiesen ist. Für die als Obergrenze ausgewiesene Patientenzahl bleibt die Unsicherheit jedoch aufgrund der fraglichen Übertragbarkeit auf Deutschland bestehen. Die Übertragbarkeit könnte insbesondere durch abweichende Altersverteilungen, genetische Faktoren und Ernährungsweisen, für die ein Zusammenhang mit dem Auftreten von Acne vulgaris besteht, eingeschränkt sein.

Zu Schritt 2

Wie vom pU selbst aufgeführt, ist der herangezogene Anteilswert für die mittelschwere Form der Acne vulgaris, basierend auf der systematischen Übersichtsarbeit von Tan & Bhate [10], mit Unsicherheit versehen. Bei den für den Anteilswert zitierten Studien handelt es sich um landesspezifische Daten aus China, Singapur, Pakistan und der Türkei, sodass die Übertragbarkeit auf Deutschland unsicher ist. Mit Ausnahme von Shen et al. [9] wurden in den zugrunde liegenden Studien Personen im Alter von 13 bis 28 Jahren in Bildungseinrichtungen untersucht. Dadurch ist nicht die gesamte Zielpopulation repräsentiert. Darüber hinaus wird in der Fachinformation von Trifaroten [6] zur Schweregradeinteilung auf die Skalen IGA und Physician's Global Assessment (PGA) verwiesen, wohingegen die in Tan & Bhate [10] berücksichtigten Studien unterschiedliche Skalen aufweisen. Ferner trägt zur Unsicherheit bei, dass der pU die Einschränkung der Zielpopulation anhand eines Anteilswerts anstatt anhand einer Spanne vornimmt. So sind beispielsweise den in der Übersichtsarbeit zitierten und vom pU in Modul 3 A des Dossiers teilweise beschriebenen Studien deutlich abweichende Anteilswerte zu entnehmen.

Zu Schritt 3

Die Datenbank Patient INSIGHTS, die der pU zur Prüfung der Plausibilität hinzuzieht, basiert auf ambulanten Verordnungen. Der pU weist korrekt darauf hin, dass eine Unsicherheit bezüglich des Schweregrads der Akne bei den Patientinnen und Patienten mit Verordnungen einer topischen Therapie besteht. Laut pU ist unklar, in welchem Ausmaß die in der Analyse ermittelte Patientenpopulation auch Patientinnen und Patienten mit einer leichten oder schweren Form der Akne umfasst. Er geht jedoch davon aus, dass die Mehrheit der berücksichtigten Patientinnen und Patienten eine mittelschwere Form der Akne aufweisen. Er begründet dies damit, dass Patientinnen und Patienten mit einer leichten Form der Akne seltener eine ärztliche Behandlung in Anspruch nehmen und für eine schwere Form der Akne eine systemische Therapie gemäß Leitlinie angezeigt ist. Allerdings ist bei der schweren Form auch eine Kombination aus systemischer und topischer Therapie möglich [14]. Auf Basis der Angaben des pU in Modul 3 A ist unklar, wie viele der davon betroffenen Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, obwohl sie nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind [6]. Es bleibt ferner unklar, wie hoch der Anteil an Patientinnen und Patienten ist, die in der Verordnungsanalyse unberücksichtigt bleiben, da sie kein Rezept über ein Präparat, das dem ATC-Code D10A zugeordnet ist, erhalten und eingelöst haben.

Es ist darauf hinzuweisen, dass gemäß den Angaben des G-BA davon ausgegangen wird, dass Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation noch nicht für eine systemische Therapie infrage kommen. Diese Einschränkung geht aus den Angaben des pU in Modul 3 A nicht hervor.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von keiner wesentlichen Änderung hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in den nächsten 5 Jahren in Deutschland aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 6 in Verbindung mit Tabelle 7.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

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

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

Für Adapalen + Benzoylperoxid weist der pU die Kosten für 2 Wirkstärken Adapalen 1 mg + Benzoylperoxid 25 mg [15] sowie Adapalen 3 mg + Benzoylperoxid 25 mg [16] aus. Für die nachfolgende Bewertung wird davon ausgegangen, dass beide Wirkstärken zumindest für einen Teil der Zielpopulation infrage kommen. Entsprechend wird auch für Clindamycin + Benzoylperoxid vorgegangen, das sowohl in der Wirkstärke Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 30 mg/g als auch in der Wirkstärke Clindamycin 10 mg/g + Benzoylperoxid 50 mg/g u. a. bei mittelschwerer Acne vulgaris zugelassen ist [17,18].

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen weitgehend den Fachinformationen [6,15-18].

Da für Trifaroten und Adapalen + Benzoylperoxid in den Fachinformationen [6,15,16] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird für diese Therapien in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die

tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Für Clindamycin + Benzoylperoxid weist der pU eine Spanne von 84 bis 336 Behandlungstagen pro Jahr aus. Die Untergrenze entspricht den Angaben der Fachinformation, die Behandlung sollte eine Dauer von 12 Wochen ohne Unterbrechung nicht überschreiten [17,18]. Der pU erläutert, dass eine erneute Behandlung von je 12 Wochen innerhalb des gleichen Jahres nicht explizit ausgeschlossen sei und somit mehrere Behandlungszyklen durchgeführt werden könnten. Als Obergrenze veranschlagt der pU eine Behandlungsdauer von 4 Zyklen à 84 Behandlungstage pro Jahr, was einer Anzahl von 336 Behandlungstagen pro Jahr – und somit ca. 1 Woche Unterbrechung nach jedem Zyklus – entspricht. Da in den Fachinformationen [17,18] die Dauer für eine mögliche Unterbrechung der Kombinationstherapie sowie eine maximale Anzahl an Zyklen nicht angegeben ist, kann die Obergrenze der Behandlungsdauer von der Angabe des pU abweichen.

3.2.2 Verbrauch

Der pU gibt korrekt an, dass den Fachinformationen [6,15-18] keine Angaben zum Verbrauch (in g) pro Gabe zu entnehmen sind.

Für Trifaroten verweist der pU auf eine Quelle [19], bei der es sich seiner Angabe nach um Informationen zur Dosiermenge von Trifaroten handelt. Er gibt an, dass die Pumpflasche, in der Trifaroten verfügbar ist, eine Menge von 0,4 g bis 0,6 g je Pumpstoß abgibt. Ausgehend von einer mittleren Menge von 0,5 g je Pumpstoß und der gemäß Fachinformation [6] empfohlenen Anzahl von 1 (Gesicht) bis 4 (Gesicht und Rumpf) Pumpstößen ermittelt der pU einen Verbrauch pro Gabe von 0,5 g bis 2 g.

Für Adapalen + Benzoylperoxid verweist der pU auf eine Quelle [20], aus der er eine im Vergleich zu Trifaroten identische Dosiermenge ableitet, und ergänzt, dass Adapalen + Benzoylperoxid in der identischen Pumpflasche zur Verfügung steht wie Trifaroten. Für Clindamycin + Benzoylperoxid geht der pU von der gleichen Anwendung und dem gleichen Mengenbedarf aus wie für Trifaroten und Adapalen + Benzoylperoxid. Er begründet dies mit dem vergleichbaren Anwendungsgebiet der Wirkstoffe und der identischen betroffenen Hautareale Gesicht und Rumpf. Der pU veranschlagt somit für alle Therapien den gleichen Verbrauch pro Gabe (0,5 g bis 2 g). Für Trifaroten und Adapalen + Benzoylperoxid ist das Vorgehen des pU nachvollziehbar. Für Clindamycin + Benzoylperoxid kann sich ein abweichender Verbrauch ergeben als vom pU angenommen, da hierfür keine weiterführenden Quellenangaben zum Verbrauch pro Gabe vorliegen. Zusätzlich ist für Clindamycin + Benzoylperoxid zu beachten, dass der pU von einem Verwurf ausgeht. Für die Untergrenze ist dies wegen der impliziten Annahme, dass nach 1 Zyklus keine weitere Behandlung im Jahr erfolgt, nachvollziehbar. Für die Obergrenze kann der Verbrauch in Abhängigkeit der Dauer einer möglichen Unterbrechung der Kombinationstherapie zwischen den einzelnen Zyklen abweichen.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Trifaroten geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.08.2020, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2020 wieder.

Die Arzneimittelkosten enthalten den vorübergehend abgesenkten und bis voraussichtlich zum 31.12.2020 befristeten Mehrwertsteuersatz von 16 % (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [21]).

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass den Fachinformationen [6,15-18] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 8 in Abschnitt 4.4. Der pU weist die Angaben differenziert nach Körperregion (Gesicht bzw. Gesicht und Rumpf) sowie für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand von jeweils 2 Wirkstärken aus. Die in der Bewertung ausgewiesenen Jahrestherapiekosten entsprechen der größtmöglichen Spanne je Therapie, gebildet aus den Angaben des pU nach Körperregion und Wirkstärke.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten.

Für Trifaroten ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 157,66 € bis 630,62 €. Diese sind für den vom pU zugrunde gelegten Verbrauch je Pumpstoß plausibel.

Für Adapalen + Benzoylperoxid sind die Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient für den vom pU zugrunde gelegten Verbrauch je Pumpstoß plausibel.

Für Clindamycin + Benzoylperoxid können sich aufgrund des vom pU angenommenen Verbrauchs pro Gabe (siehe Abschnitt 3.2.2) sowie der von ihm für die Obergrenze veranschlagten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt 3.2.1) abweichende Jahrestherapiekosten ergeben. Beim vom pU veranschlagten Verbrauch pro Gabe ist die von ihm angegebene Untergrenze plausibel, die Obergrenze kann jedoch aufgrund des veranschlagten Verwurfs (siehe Abschnitt 3.2.2) abweichen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU liefert quantitative Angaben zu den Versorgungsanteilen der für die Behandlung der Zielpopulation verfügbaren Arzneimittel zum Zeitpunkt bis zum Inverkehrbringen von Trifaroten. Der pU erläutert, dass der Anteil der Verordnungen explizit für die Behandlung der

Akne oder auch der mittelschweren Akne nicht auszumachen sei und begründet dies mit den sehr breit gefächerten Anwendungsgebieten einiger Arzneimittel. Ein Marktwachstum in diesem etablierten Therapiefeld sei laut pU nicht anzunehmen. Er geht jedoch davon aus, dass Trifaroten die bisher eingesetzten Arzneimittel bei Patientinnen und Patienten mit Akne im Bereich des Rumpfes sowie bei empfindlicher Haut teilweise ersetzen wird.

Ferner nennt der pU korrekt die Patientengruppen, für die Trifaroten gemäß Fachinformation [6] kontraindiziert ist oder nicht untersucht wurde. Er weist darauf hin, dass keine Angaben zur zugehörigen Anzahl der Patientinnen und Patienten vorliegen. Laut pU erfolgt die Behandlung der mittelschweren Acne vulgaris grundsätzlich im ambulanten Bereich.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Trifaroten – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
lokale Therapie der Acne vulgaris im Gesicht und / oder am Rumpf bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind ^b	eine topische Kombinationstherapie aus Adapalen + Benzoylperoxid oder eine topische Kombinationstherapie aus Clindamycin + Benzoylperoxid	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten eine mittelschwere Form der Acne vulgaris aufweisen und noch nicht für eine systemische Therapie infrage kommen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Trifaroten	lokale Therapie der Acne vulgaris im Gesicht und / oder am Rumpf bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind ^b	887 534–1 950 622	Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Jedoch ist die vom pU angegebene Spanne mit Unsicherheit behaftet, die insbesondere auf die herangezogenen Literaturangaben mit teilweise fraglicher Übertragbarkeit auf Deutschland sowie den darin verwendeten Definitionen der Acne vulgaris bzw. Akne zurückzuführen ist.
<p>a. Angabe des pU b. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten eine mittelschwere Form der Acne vulgaris aufweisen und noch nicht für eine systemische Therapie infrage kommen. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in € ^{a, b}	Kommentar
Trifaroten	lokale Therapie der Acne vulgaris im Gesicht und / oder am Rumpf bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind ^c	157,66–630,62	Die Angaben sind für den vom pU zugrunde gelegten Verbrauch je Pumpstoß plausibel.
topische Kombinationstherapie aus Adapalen + Benzoylperoxid		129,70–724,48	
topische Kombinationstherapie aus Clindamycin + Benzoylperoxid		56,32–549,36	Die Angaben können aufgrund des vom pU angenommenen Verbrauchs pro Gabe sowie der von ihm für die Obergrenze veranschlagten Behandlungsdauer abweichen. Beim vom pU veranschlagten Verbrauch pro Gabe ist die von ihm angegebene Untergrenze plausibel, die Obergrenze kann jedoch aufgrund des veranschlagten Verwurfs abweichen.
<p>a. Angaben des pU. Sie beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten und beruhen auf einem Mehrwertsteuersatz von 16 %.</p> <p>b. Die ausgewiesenen Jahrestherapiekosten entsprechen der größtmöglichen Spanne je Therapie, gebildet aus den Angaben des pU nach Körperregion und Wirkstärke.</p> <p>c. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten eine mittelschwere Form der Acne vulgaris aufweisen und noch nicht für eine systemische Therapie infrage kommen.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

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

Trifaroten ist in einem gasfreien Pumpsystem enthalten, das vor der ersten Verwendung bis zu maximal zehn Pumpstöße betätigt werden muss, bis die erste Menge Creme abgegeben wird. Dann sollte ein Pumpstoß ausreichen, um das Gesicht (d. h. Stirn, Wangen, Nase und

Kinn) zu behandeln und zwei Pumpstöße, um die oberen Körperregionen des Rumpfes (d. h. erreichbare Bereiche des oberen Rückens, Schultern und Brustbereich) zu bedecken. Ein zusätzlicher Pumpstoß kann für den mittleren und unteren Rücken verwendet werden, falls auch diese Hautareale betroffen sind. Es wird empfohlen, dass der Arzt nach drei Monaten den Behandlungserfolg beim Patienten beurteilt. Trifaroten ist abzusetzen, wenn eine Überempfindlichkeit gegen Trifaroten oder der sonstigen Bestandteile gemäß Abschnitt 6.1 der Fachinformation.

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

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

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

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Tan J, Thiboutot D, Popp G, Gooderham M, Lynde C, Del Rosso J et al. Randomized phase 3 evaluation of trifarotene 50 µg/g cream treatment of moderate facial and truncal acne. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80(6): 1691-1699.
3. Blume-Peytavi U, Fowler J, Kemeny L, Draelos Z, Cook-Bolden F, Dirschka T et al. 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. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 34(1): 166-173.
4. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline: the extent of population exposure to assess clinical safety for drugs intended for long-term treatment of non-life-threatening conditions; E1; current step 4 version [online]. 27.10.1994 [Zugriff: 09.10.2020]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E1_Guideline.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Entwurf für Version 6.0 [online]. 05.12.2019 [Zugriff: 05.08.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Entwurf-fuer-Version-6-0.pdf.
6. Galderma Laboratorium. Selgamis 50 Mikrogramm/g Creme.
7. Augustin M, Herberger K, Hintzen S, Heigel H, Franzke N, Schäfer I. Prevalence of skin lesions and need for treatment in a cohort of 90 880 workers. *Br J Dermatol* 2011; 165(4): 865-873.
8. Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der 14. Bevölkerungsvorausberechnung in Form einer animierten Bevölkerungspyramide; Variante 3: Moderate Entwicklung bei hohem Wanderungssaldo (G2L2W3) [online]. [Zugriff: 30.06.2020]. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!v=3>.
9. Shen Y, Wang T, Zhou C, Wang X, Ding X, Tian S et al. Prevalence of acne vulgaris in Chinese adolescents and adults: a community-based study of 17,345 subjects in six cities. *Acta Derm Venereol* 2012; 92(1): 40-44.
10. Tan JK, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol* 2015; 172(Suppl 1): 3-12.

11. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln (Stand: Juli 2019) [online]. [Zugriff: 24.02.2020]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf.
12. Insight Health. Patient INSIGHTS: Sonderanalyse topische Aknemittel (D10A0). 2020.
13. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 12.10.2020]. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2020.pdf>.
14. Nast A, Dreno B, Bettoli V, Bukvic Mokos Z, Degitz K, Dressler C et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne: update 2016; long version [online]. [Zugriff: 20.02.2020]. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1111%2Fjdvdv.13776&file=jdv13776-sup-0004-DocumentS1.pdf>.
15. Galderma Laboratorium. Epiduo 0,1% / 2,5% Gel.
16. Galderma Laboratorium. Epiduo Forte.
17. Stiefel. Duac 10 mg/g + 30 mg/g Gel.
18. Stiefel. DUAC Akne Gel 10 mg/g/50 mg/g.
19. Galderma International. Informationen zur Dosiermenge von Selgamis, CTD 2.3.P Drug Product (Trifarotene 50 µg/g Cream). 2019.
20. Galderma International. Informationen zur Dosiermenge von Epiduo, CTD 2.3.P.2.3 Manufacturing Process Development. 2007.
21. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). Bundesgesetzblatt Teil I 2020; (31): 1512-1516.

Anhang A – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt, Enno	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?