



Galderma Nordic AB

Att.: Charlotta Lind, Marketing Manager

26. januar 2022
Sagsnr. 2021111598

Reference usk
T +45 44 88 93 50
E usk@dkma.dk

Aklief får generelt tilskud

Afgørelse

Aklief, creme, med indehold af trifarotene i styrken 50 µg/g får generelt tilskud med virkning fra markedsføringstidspunktet.

Sagsfremstilling

I har den 10. november 2021 ansøgt om generelt tilskud til Aklief, creme, med indehold af trifarotene i styrken 50 µg/g (herefter Aklief).

Godkendt indikation

Aklief er indiceret til kutan behandling af acne vulgaris i ansigt og/eller på truncus hos patienter i alderen 12 år og ældre ved forekomst af mange komedoner, papler og pustler.¹

Virkningsmekanisme

Aklief er en retinoidsyre-receptor- γ agonist og et terpenylsyrederivat med retinoid-lignende aktivitet. Desuden modulerer trifaroten differentieringsprocesser og inflammatoriske processer i immortaliserede keratinocytter og rekonstrueret epidermis.¹

Markedsføringstilladelse og udleveringsgruppe

Aklief fik markedsføringstilladelse den 20. januar 2021 og forventes markedsført i Danmark fra 7. februar 2022. Aklief er placeret i udleveringsgruppe A.

Anbefalet dosis

Den anbefalede dosering er et tyndt lag påført de ramte områder på ansigt og/eller truncus en gang daglig.¹

Anbefalet behandling

Lægehåndbogen

Det fremgår af Lægehåndbogen², at akne klassificeres som mild, moderat og svær akne.

Mild akne kan behandles med retinoider, der virker antiinflammatorisk og antiko-medogene, azelainsyre, der virker antibakterielt og komedolytisk, benzoylperoxid, der virker komedolytisk, keratolytisk og antibakterielt eller clindamycin der virker antibakterielt. Ved behandling af mild akne vil lokalbehandling ofte være tilstrækkelig.

Ved moderat akne er en kombinationsbehandling af flere præparater til lokal brug nødvendig eller der kan suppleres med systemisk behandling. Lokalbehandling med en kombination af retinoider, azelainsyre, benzoylperoxid og clindamycin kan øge effekten af behandlingen. Benzoylperoxid og retinoidpræparat kan kombineres, eventuelt som kombinationspræparat. Azelainsyre kan kombineres med

retinoider. I tilfælde af utilstrækkelig effekt af lokalbehandling, kan der anvendes et peroralt antibiotikum. Hos kvinder med samtidigt præventionsønske kan p-piller anvendes.

Svær akne kan behandles med et peroralt antibiotikum, et tetracyclinpræparat. Det kan gives i kombination med lokalbehandling. Vedligeholdelsesbehandling med lokalbehandling kan forebygge recidiv. Ved manglende effekt kan der henvises til hudlæge med henblik på systemisk retinoidbehandling med isotretionin.

Sundhedsstyrelsen (SST)

I institut for Rationel Farmakoterapi (IRF) artikel *Behandling af akne med fokus på antibiotika og resistens: hvordan kan vi reducere forbruget?*³ fra 2014, fremgår det, at akne kan klassificeres som mild, moderat og svær afhængigt af antal og typer af åbne og lukkede komedoner, papler, pustler, cyster, noduli og ar.

IRF anbefaler i behandlingsalgoritmen ved let og moderat akne, at starte med lokalbehandling, hvor der anvendes et kombinationspræparat med benzoylperoxid. I tilfælde af utilstrækkelig effekt af lokalbehandling, kan der tillægges et tetracyclinpræparat til lokalbehandlingen, som fortsættes som vedligeholdelsesbehandling. Ved utilstrækkelig effekt af 6-12 ugers kombinationsbehandling med lokal- og systemisk behandling henvises patienten til dermatolog. Til behandling af svær akne kan anvendes isotretionin, der kun kan ordineres af speciallæger i dermato-venerologi. Herudover kan der anvendes p-piller, lys og laser til behandling af akne.

Der er ikke en sikker forskel på de enkelte stoffers effekt på sygdommen, men studier har dokumenteret, at kombinationerne af benzoylperoxid-clindamycin, benzoylperoxid-adapalen og benzoylperoxid-tretinoin er mere effektive end enkeltpræparaterne. Oversigt over de anbefalede lægemidler til behandling af akne fremgår af Tabel 1.

Tabel 1. Oversigt over de anbefalede lægemidler til behandling af mild til moderat akne og svær akne.

Lokalbehandling		Systemisk behandling	
Enkeltstof præparater	Kombinationspræparater	Antibiotika	Retinoid
Benzoylperoxid (Basiron)	Adapalen, benzoylperoxid (Epiduo)	Tetracyclin	
Azelainsyre (Skinoren, Finacea)	Clindamycin, tretinoin (Acnatac)	Doxycyclin	Isotretinoin
Adapalen (Redap)	Clindamycin, benzoylperoxid (Clindoxyl)	Lymecylin	
Clindamycin (Dalacin)			

Studier af Akliel

Generelt for studier af Akliel^{1,a}:

Sværhedsgraden af akne blev i studierne vurderet og scoret med en akne-tilpasset Investigators Global Assessment scale (IGA) i ansigtet og Physicians Global Assessment scale (PGA) på truncus. Skalaerne har fem alvorsgrader (Tabel 2).

^a Akliel Clinical Summary, Galderma

Tabel 2. Investigator's Global Assessment og Physician's Global Assessment

0	Ophelet	Ren hud uden inflammatoriske eller noninflammatoriske læsioner.
1	Næsten ophelet	Få spredte komedoner og få små papler.
2	Mild	Let genkendelig; mindre end halvdelen af overfladen er ramt. Nogle komedoner og nogle papler og pustler.
3	Moderat	Mere end halvdelen af overfladen er ramt. Mange komedoner, papler og pustler. Der kan være en enkelt knude.
4	Svær	Hele overfladen er ramt. Dækket med komedoner, adskillige papler og pustler. Der kan være nogle få knuder.

Akne læsionerne blev inddelt i inflammatoriske læsioner (ILs), noninflammatoriske læsioner (NILs) og noduli (knuder). En ILs var enten en papel eller pustel, en NILs var enten en åben eller en lukket komedon og en nodulus (knude) var en rund, eleveret, solid læsion, typisk over 1 cm i diameter og med en palpabel dybde.

Study 18223^{1,b}:

Et multicenter, investigator-blindet, randomiseret fase II studie, som undersøgte effekten og sikkerheden af forskellige doser af trifaroten appliceret en gang dagligt sammenlignet med creme vehikel og tazaroten 0,1 % gel hos patienter med moderat til svær acne vulgaris i ansigtet og på truncus (samlet patientgruppe = 304).

For de samlede primære endepunkter, som var succesraten, defineret som procentdelen af patienter med reduktion på mindst 2 i IGA score, sås en signifikant højere succesrate af trifaroten i styrkerne 25-100 µg/g sammenlignet med creme vehikel efter 12 ugers behandling. Der sås en statistisk signifikant forskel ved behandling med trifaroten 50 µg/g og tazaroten 0,1% sammenlignet med creme vehikel. For de sekundære endepunkter, som var absolut ændring i ILs og NILs, sås ligeledes, at den gennemsnitlige reduktion i antal læsioner var større sammenlignet med creme vehikel, men kun statistisk signifikant for tazaroten 0,1% gel og trifaroten i styrkerne 50 µg/g og 100 µg/g sammenlignet med creme vehikel.

PERFECT 1 (P1) og PERFECT 2 (P2)^{4,1}:

To multicenter, dobbelt-blindede, randomiserede fase III studier, som undersøgte sikkerhed og effekt af trifaroten 50 µg/g og creme vehikel appliceret en gang dagligt hos patienter med moderat acne vulgaris i ansigtet og på truncus (samlet patientgrupper = 1208 i P1 og 1212 i P2).

For de sammensatte primære endepunkter, succesraten, absolutte ændring af ILs i ansigtet og absolutte ændring af NILs, sås en signifikant højere succesrate i ansigtet (andel med IGA 0 eller 1 og en forbedring af IGA på mindst 2) for trifaroten sammenlignet med creme vehikel efter 12 ugers behandling. Den absolutte ændring af ILs og den gennemsnitlige reduktion i antal NILs i ansigtet var ligeledes signifikant højere for trifaroten sammenlignet med creme vehikel. For de sammensatte sekundære endepunkter, succesrate, absolutte ændring af ILs på truncus og absolutte ændring af NILs på truncus, sås ligeledes en signifikant højere succesrate på truncus (andel med PGA 0 eller 1 og en forbedring af PGA på mindst 2) for trifaroten sammenlignet med creme vehikel. Den absolutte ændring af ILs og den gennemsnitlige reduktion i antal NILs på truncus var ligeledes signifikant højere for trifaroten sammenlignet med creme vehikel.

^b Clinical Report RD.06.SRE.18223, Galderma

SATISFY^{5,1,c}:

Et multicenter, ikke-blindet fase III studie, som undersøgte sikkerheden og effekten af trifaroten 50 µg/g creme appliceret en gang dagligt hos patienter med moderat acne vulgaris (IGA/PGA 3) i ansigtet og på truncus (samlet patientgruppe = 453).

Effekten blev vurderet ved succesrate i ansigtet og på truncus (andel med IGA/PGA 0 eller 1 og en forbedring af IGA/PGA på mindst 2 samt spørgeskemaet Dermatology Life Quality Index (DLQI), der måler hudsygdommes begrænsninger i patienters liv). Der sås en succesrate i ansigtet og på truncus på henholdsvis 26,6% og 38,6% efter 12 ugers behandling og henholdsvis 65,1% og 66,9% efter 52 ugers behandling. Den samlede succesrate for både IGA og PGA var 57,9%. Andelen af patienter, der oplevede en forbedring eller fuldstændig forbedring af deres acne vulgaris i ansigtet var på 41,1% efter 12 uger, 54,8% efter 26 uger og 66,6% efter 52 uger. For DLQI, andelen der scorede 0-1 (ingen effekt på livskvalitet af acne vulgaris), viste trifaroten en stigning fra 22,6% ved studiets start til 53,8% efter 52 uger.

Priser og behandlingsalternativer

Prisen for Aklied er 4,20 kr. per gram.

Behandlingsprisen for topikale præparater er 2,23-18,33 kr. per gram eller milliliter.

Detaljeret prisoversigt findes i Medicintilskudsævnets indstilling af den 18. januar 2022.

Sagsforløb

I har den 10. november 2021 ansøgt om generelt tilskud til Aklied.

Jeres ansøgning blev forelagt for Medicintilskudsævnet den 20. december 2021.

I Medicintilskudsævnets indstilling af den 18. januar 2022 udtaler nævnet:

"Vi indstiller, at lægemidlet Aklied får generelt tilskud.

Vi begrundet vores indstilling med, at Aklied har en sikker og værdifuld effekt på en velafgrænset indikation, og at prisen står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi.

I vores vurdering lægger vi vægt på, at Aklied er godkendt til kutan behandling af acne vulgaris i ansigt og/eller på truncus hos patienter i alderen 12 år og ældre ved forekomst af mange komedoner, papler og pustler¹, og at effektdokumentationen, som stammer fra randomiserede studier^{1,4,5}, viser en signifikant effekt på behandling af acne vulgaris i ansigtet og på truncus.

Vi lægger endvidere vægt på, at det fremgår af Lægehåndbogen om akne² (2018), at mild akne kan behandles med blandt andet topikale retinoider, der virker antiinflammatorisk, og at moderat akne kan behandles med topikale kombinationspræparater. Det fremgår af IRFs artikel Behandling af akne med fokus på antibiotika og resistens: hvordan kan vi reducere forbruget?³ (2014), at behandling af let og moderat akne startes med lokalbehandling med et kombinationspræparat, og ved manglende effekt kan der tillægges et systemisk tetracyclinpræparat til lokalbehandlingen.

Vi vurderer, at Aklied kan indplaceres i behandlingsalgoritmen med andre lokalbehandlinger, og lægger ved denne vurdering vægt på, at det fremgår af produktresuméet^d for Aklied, at præparatet har en retinoid-lignende aktivitet. Vi finder det endvidere positivt med et behandlingsalternativ til lokalbehandling, som ikke indeholder antibiotika, idet det kan bidrage til at reducere antibiotikaforbruget i forbindelse med behandling af acne vulgaris. Vi noterer os endvidere, at ikke afbleger tekstiler i modsætning til præparater med indhold af benzoylperoxid.

I vores vurdering lægger vi vægt på, at prisen for Aklied på 4,06 kr. per gram ligger indenfor prisspændet for behandling med andre topikale præparater, som kan være behandlingsmuligheder for patienter med acne vulgaris, og som har generelt tilskud eller generelt klausuleret tilskud.

Vi vurderer, at der ikke er forhold, der gør sig gældende for Aklied, som betyder, at lægemidlet ikke kan have generelt tilskud.”

Vi har orienteret jer om Medicintilskudsnetts indstilling den 18. januar 2022.

Begrundelse

Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsens^d § 1, stk. 2, at Lægemiddelstyrelsen ved vurderingen af, om der skal ydes generelt tilskud til et lægemiddel, lægger vægt på, 1) om lægemidlet har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og 2) om lægemidlets pris står i rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi, jf. dog stk. 3 og 4.

Der fremgår af § 1, stk. 3, at med mindre ganske særlige forhold gør sig gældende, ydes der ikke generelt tilskud til et lægemiddel, hvis

- 1) iværksættelse af behandling med lægemidlet kræver særlig undersøgelse og diagnosticering,
- 2) der er nærliggende risiko for, at lægemidlet vil blive anvendt uden for den godkendte indikation,
- 3) lægemidlet udelukkende eller overvejende anvendes til formål, hvortil der ikke med rimelighed kan forventes tilskud fra regionsrådet,
- 4) lægemidlets effekt ikke er klinisk dokumenteret,
- 5) der er risiko for, at lægemidlet anvendes som førstevalg, uanset dette efter Lægemiddelstyrelsens vurdering ikke bør være tilfældet,
- 6) det er uafklaret, om eller hvornår lægemidlet skal anvendes som førstevalg,
- 7) der er nærliggende risiko for, at lægemidlet gøres til genstand for misbrug,
- 8) lægemidlet hovedsageligt anvendes i sygehusbehandling, eller
- 9) lægemidlet på grund af en særlig lægemiddelform ikke kan indtages af patienten selv.

Vi har ved vores vurdering lagt vægt på Medicintilskudsnetts indstilling, som den kommer til udtryk i netnets indstilling af den 18. januar 2022.

Vi finder, at Aklied har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation og dermed opfylder kriterierne for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 1.

^d Bekendtgørelse nr. 1781 af 18. december 2018 om medicintilskud. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/>

I lighed med Medicintilskudsnet lægger vi i vores vurdering vægt på, at Akliel er godkendt til kutan behandling af acne vulgaris i ansigt og/eller på truncus hos patienter i alderen 12 år og ældre ved forekomst af mange komedoner, papler og pustler¹ og at lægemidlets effekt er klinisk dokumenteret ved randomiserede studier^{1,4,b}, der viser en signifikant behandlingseffekt på acne vulgaris i ansigt og/eller på truncus.

Vi lægger desuden vægt på, at det fremgår af Lægehåndbogen om *akne* (2018), at mild akne kan behandles med blandt andet retinoider og at moderat akne kan behandles med topikale kombinationspræparater. Det fremgår herudover af IRFs artikel om *behandling af akne med fokus på antibiotika og resistens: hvordan kan vi reducere forbruget?* (2014), at behandling af let og moderat akne opstartes med lokalbehandling med et kombinationspræparat, og ved manglende effekt, kan der tilføjes et systemisk tetracyclinpræparat.

Vi vurderer i lighed med Medicintilskudsnet, at Akliel kan indplaceres i behandlingsalgoritmen for behandling af mild til moderat akne sammen med andre lokalbehandlinger, da det fremgår af produktresuméet for Akliel, at lægemidlet har en retinoid-lignende effekt.¹

I lighed med Medicintilskudsnet, finder vi det positivt, at Akliel kan være et behandlingsalternativ til anden lokalbehandling, eftersom lægemidlet ikke indeholder antibiotika, og derved kan bidrage til at reducere antibiotikaforbruget i forbindelse med behandling af acne vulgaris, og at lægemidlet ikke misfarver tekstiler i modsætning til præparater med indhold af benzoylperoxid.

Vi finder, at behandlingsprisen for Akliel på 4,20 kr. per gram står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, når vi stiller Akliel overfor med andre topikale præparater til behandling af acne vulgaris, som har generelt tilskud eller generelt klausuleret tilskud. Akliel opfylder således kriteriet for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 2.

Vi finder, at der ikke foreligger omstændigheder, der ifølge medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 3, medfører, at der ikke kan ydes generelt tilskud til Akliel.

Retsregler

Afgørelsen er truffet med hjemmel i § 1, stk. 2, nr. 1 og 2, i medicintilskudsbekendtgørelsen^e.

* * *

Sagsforløb og tilskudsnotat

Vi medsender et tilskudsnotat, hvoraf vores afgørelse samt sagsforløbet fremgår.

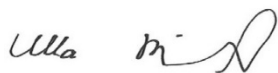
Revurdering

Afgørelsen er truffet på baggrund af oplysninger til rådighed på afgørelsestidspunktet. Hvis disse senere ændrer sig, kan vi revurdere afgørelsen.

Tilskudsstatus for Akliel bliver revurderet i forbindelse med den regelmæssige revurdering af lægemidlers tilskudsstatus.

^e Bekendtgørelse nr. 1781 af 18. december 2018 om medicintilskud. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/>

Med venlig hilsen



Ulla Kirkegaard Madsen
Sektionsleder

Referencer

-
- ¹ Produktresumé for Akliel. Lægemedelstyrelsen. 18. juni 2021. Offentliggjort 21. juni 2021. Besøgt 26. januar 2022. Tilgængelig fra: http://produktresume.dk/App-Builder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCREPL%252FHu-man%252FA%252FAkliel%252C%252520creme%25252050%252520mikrogram-g.docx?button=S%C3%B8g&entity_id=e4687d505480d84c06ebbd37ebe0fe9c&entity_type=productre-sume&q=akliel&rank=0&type=&utf8=%E2%9C%93
- ² Akne. Lægehåndbogen. Opdateret 5. oktober 2018. Besøgt 26. januar 2022. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/hud/tilstande-og-sygdomme/pustuloese-tilstande/akne/>
- ³ *Behandling af akne med fokus på antibiotika og resistens: hvordan kan vi reducere forbruget?* Institut for Rationel Farmakoterapi. Sundhedsstyrelsen. Opdateret 13. oktober 2014. Besøgt 26. januar 2022. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2014/rationel-farmakoterapi-8-2014/behandling-af-akne-med-fokus-paa-antibiotika-og-resistenshvordan-kan-vi-reducere-forbruget>
- ⁴ Tan J, Thiboutot D, Popp G, Gooderham M, Lynde C et al. Randomized phase 3 evaluation of trifarotene 50 µg/g cream treatment of moderate facial and truncal acne. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Jun;80(6):1691-1699.
- ⁵ Blume-Peytavi U, Fowler J, Kemény L, Draelos Z, Cook-Bolden F et al. Long-term safety and efficacy of trifarotene 50 µg/g cream, a first-in-class RAR-γ selective topical retinoid, in patients with moderate facial and truncal acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Jan;34(1):166-173.