

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Sagsnr. 2021111598 (LMST)
Sagsnr. 2021112681 (MTN)
Den 18. januar 2022

Medicintilskudsnetts indstilling – Akliel

Galderma Nordic AB har den 10. november 2021 ansøgt om generelt tilskud til Akliel.

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen blev behandlet på vores møde den 20. december 2021.

Vi indstiller under henvisning til de kriterier, der gælder ved afgørelse af, om der skal ydes generelt tilskud til et lægemiddel, at lægemidlet:

Akliel,
creme, med indehold af trifarotene i styrken 50 µg/g
(herefter Akliel)

får generelt tilskud.

Godkendt indikation og udlevering

Akliel 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

Akliel er placeret i udleveringsgruppe A.

Anbefalet dosis og anvendelse

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

Virkningsmekanisme

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

Anbefalet behandling

Lægehåndbogen

Det fremgår af Lægehåndbogen², at akne klassificeres som mild, moderat og svær grad, hvor mild akne karakteriseres som komedoner og < 10 papulo-puster i ansigtet og moderat akne som 10-40 komedoner og 10-40 papulo-pustler i ansigtet med eventuel let akne på bryst og ryg.

Mild akne kan behandles med retinoider, der virker antiinflammatorisk og antikomedogene, 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. Lokalbehandling med en kombination af retinoider, azelainsyre, benzoylperoxid og clindamycin kan øge effekten af behandlingen. Benzoylperoxid og retinoidpræparat kan kombineres, eventuelt som et 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

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 akne

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

Studier af Akkief

Generelt for studier af Akkief^{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, se Tabel 2.

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

0	Ophøjet	Ren hud uden inflammatoriske eller noninflammatoriske læsioner.
1	Næsten ophøjet	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, randomiseret 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 efter 12 ugers behandling. 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 efter 12 ugers behandling. Den absolutte ændring af ILs og den gennemsnitlige reduktion i antal NILs på truncus var ligeledes signifikant højere for trifaroten sammenlignet med creme vehikel efter 12 ugers behandling.

^a Akkief Clinical Summary, Galderma

^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), 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 Aklief er 4,06 kr. per gram.

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

Oplysninger om andre lægemidler, der kan være relevante i behandlingen af acne vulgaris fremgår af Bilag A.

Begrundelse

Vi indstiller, at lægemidlet Aklief får generelt tilskud.

Vi begrundet vores indstilling med, at Aklief 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 Aklief 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 *akne*² (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 Aklief kan indplaceres i behandlingsalgoritmen med andre lokalbehandlinger, og lægger ved denne vurdering vægt på, at det fremgår af produktresuméet¹ for Aklief, at præparatet har en retinoidlignende 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.

^c Clinical Study Report: RD.06.SRE.18250, Galderma

Medicintilskudsnet

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.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

Referencer

- ¹ Produktresumé for Aklied. Lægemiddelstyrelsen. 18. juni 2021. Offentliggjort 21. juni 2021. Besøgt 18. januar 2022. Tilgængelig fra: http://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCR EPL%252FHuman%252FA%252FAklied%252C%252520creme%25252050%252520mikrogram-g.docx?button=S%C3%B8g&entity_id=e4687d505480d84c06ebbd37ebe0fe9c&entity_type=productresume&q=aklied&rank=0&type=&utf8=%E2%9C%93
- ² Akne. Lægehåndbogen. Opdateret 5. oktober 2018. Besøgt 18. 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 18. 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.

Prisoversigt for Akliet
Priser per 29. november 2021

Lægemiddel	ATC-kode	Indikation ¹	Tilskudsstatus	Udlevering	Styrke	Pakning	Pris per pakning (kr.) ^{2,3}	Dosis ⁴	Pris per gram eller milliliter (kr.)	
Trifaroten, creme (Akliet)	D10AD06	Acne vulgaris i ansigt og/eller på truncus ved forekomst af komedoner, papler og pustler.	-	A	50 µg/g	75 g	304,60	1 gang daglig	4,06	
Topikale enkeltstof præparater										
Adapalen, creme (Fx Adapalen "2care4")	D10AD03	Acne vulgaris hvor komedoner, papler og pustler er dominerende.	Generelt tilskud	B	1 mg/g	60 g	178,00	1 gang daglig	2,97	
Benzoylperoxid, gel (Basiron)	D10AE01	Acne vulgaris.	Klausuleret tilskud ved <i>acne vulgaris</i>	HF	5 %	60 g	133,50 ³	1-2 gange daglig	2,23-4,45	
					10 %		179,00 ³		2,98-5,97	
Clindamycin, kutanemulsion (Dalacin)	D10AF01	Svære tilfælde af acne vulgaris.	Generelt tilskud	B	10 mg/ml	60 ml	164,00	2 gange daglig	5,57	
Azelaïnsyre, gel og creme (fx Skinoren)	D10AX03	Acne vulgaris og mild til moderat papuløs-pustuløs acne vulgaris i ansigtet.	Generelt tilskud	B	15% (gel)	30 g	109,80	2 gange daglig	7,32	
						50 g	169,25		6,77	
					20% (creme)	30 g	275,00		18,33	
						50 g	143,55		5,74	
Topikale kombinationspræparater										
Adapalen + benzoylperoxid, gel (Epiduo)	D10AD53	Acne vulgaris når der er komedoner, papler og pustler tilstede.	Generelt tilskud	B	0,1+2,5 %	30 g	195,60	1 gang daglig	6,52	
						45 g	279,00		6,20	
						60 g	311,55		5,19	
						0,3+2,5 %	30 g		223,35	7,45
							60 g		429,85	7,16
							60 g		429,85	7,16
Clindamycin + benzoylperoxid, gel (fx. Clindoxyl)	D10AF51	Behandling af let til moderat acne vulgaris, især inflammærede læsioner	Generelt tilskud	B	10+50 mg/g	30 g	208,80	1 gang daglig	6,96	
						60 g	271,00		5,52	

Bilag A

Medicintilskudsnet

Lægemiddel	ATC-kode	Indikation ¹	Tilskudsstatus	Udlevering	Styrke	Pakning	Pris per pakning (kr.) ^{2,3}	Dosis ⁴	Pris per gram eller milliliter (kr.)
Clindamycin + tretinoin, gel (Acnatac)		Topikal behandling af acne vulgaris, når der forekommer komedoner, papler og pustler		A	0,3+2,5 %	30 g	220,35		7,35
Systemiske præparater									Pris per daglig dosis (kr.)
Isotretinoin, bløde kapsler (fx. Isotretinoin "2care4")	D10BA01	Behandling af svære former for acne.	Generelt tilskud	NBS	10 mg	50 stk.	67,25	0,5-1,0 mg/kg/dag	60-80 kg 3,03-10,76
					20 mg		84,10		
Doxycyclin, tabletter (fx. Doxycyclin "Orifarm")	J01AA02	Behandling af infektioner forårsaget af tetracyclinfølsomme bakterier.	Intet tilskud	B	100 mg	100 stk.	157,00	100 mg daglig	1,57
Lymecyclin, hårde kapsler (fx. Tetralsal)	J01AA04	Behandling af moderat til svær acne vulgaris.	Intet tilskud	B	300 mg	100 stk.	217,75	300 mg daglig	2,18
Tetracyclin, filmovertrukne tabletter (fx Tetracyclin Actavis)	J01AA07	Svær akne.	Intet tilskud	B	250 mg	100 stk.	248,85	250-500 mg daglig	2,49-4,98
					500 mg	30 stk.	151,35		5,05

¹ Indikation ifølge produktresumé.

² Pris inklusiv recepturgebyr, som aktuelt udgør 10 kr.

³ Ikke fast pris. Prisen for Basiron fra AproPro.dk. Besøgt den 8. december 2021. Tilgængelig fra: <https://apopro.dk/brands/basiron>

⁴ Dosis ifølge produktresumé.