



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg en Sport  
T.a.v. directie GMT  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2020024723

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg II  
Hart, Vaat & Longen  
Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**  
mw. dr. T.H.L. Tran  
T +31 (0)6 120 014 12

Datum 11 juni 2020  
Betreft Trifaroteen (50 microgram/gram crème) (Aklief®)

**Onze referentie**  
2020024723

Geachte heer Van Rijn,

In uw brief van 13 mei 2020 (CIBG-20-0437) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren of het product trifaroteen (Aklief®) kan worden opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). U heeft ons gevraagd dit verzoek via een marginale toetsing af te handelen. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Trifaroteen (Aklief®) is een retinoïde en geïndiceerd voor de cutane behandeling van acne vulgaris in het gezicht en/of de romp bij patiënten van 12 jaar en ouder wanneer een grote hoeveelheid comedonen, papels en pustels aanwezig is. Trifaroteen (50 microgram/gram crème) is beschikbaar als fles met luchtvrij pompsysteem met een inhoud van 75 gram.

#### **Conclusie marginale toetsing**

Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid kan worden geconcludeerd dat trifaroteen (Aklief®) onderling vervangbaar is met de andere geneesmiddelen in het GVS cluster 0D10ADADC V, waarin opgenomen: tretinoïne, adapaleen, en adapaleen/benzoylperoxide. De standaarddosering kan vastgesteld worden op 1 gram.

#### **Advies**

Wij adviseren u om trifaroteen (Aklief®) op te nemen in het GVS op bijlage 1A in cluster 0D10ADADC V. Als standaarddosering kan daarbij 1 gram worden aangehouden.

Hoogachtend,

  
Sjaak Wijma  
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

## GVS-rapport trifaroteen (Aklief®)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor  
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 15 mei 2020  
Status Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2020015337
Volgnummer	2020018469
Contactpersoon	mevr. dr. T.H.L. Tran, plv. secretaris LTran@zinl.nl
Auteur(s)	mw. S. de Vries
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket



## Inhoud

### **Colofon—1**

#### **1 Inleiding—5**

- 1.1 Trifaroteen (Aklief®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

#### **2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7**

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—8
  - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—8
  - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—8
  - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—9
  - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—9
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—13
- 2.3 Standaarddosering—13
- 2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A—13

#### **3 Conclusie plaatsing in GVS—15**

#### **4 Voorstel voor een FK-advies—17**

- 4.1 Oud advies—17
- 4.2 Nieuw advies—17

#### **5 Literatuur—19**



## 1 Inleiding

In de brief van 13 mei 2020 verzoekt de minister van Medische Zorg Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel trifaroteen (Aklief®).

### 1.1 Trifaroteen (Aklief®)

#### *Samenstelling*

Eén gram crème bevat 50 microgram trifaroteen. Trifaroteen is beschikbaar als fles met luchtvrij pompsysteem met een inhoud van 75 gram.<sup>[1]</sup>

#### *Geregistreerde indicatie*

Voor de cutane behandeling van acne vulgaris in het gezicht en/of de romp bij patiënten van 12 jaar en ouder wanneer een grote hoeveelheid comedonen, papels en pustels aanwezig is.<sup>[1]</sup>

#### *Dosering*

Eenmaal daags 's avonds een dunne laag Aklief® crème aanbrengen op de aangedane plaatsen in het gezicht en/of de romp, op een schone en droge huid. Het wordt aanbevolen dat de arts de voortdurende verbetering van de acne van de patiënten na drie maanden behandeling beoordeelt.<sup>[1]</sup>

### 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

De fabrikant van trifaroteen (Aklief®) stelt dat trifaroteen onderling vervangbaar is met tretinoïne, adapaleen en adapaleen/benzoylperoxide, en daarom kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv), in het bestaande cluster OD10ADADC V, samen met de andere genoemde middelen.

De fabrikant heeft een marginale toetsing aangevraagd voor opname van trifaroteen in bovengenoemd cluster.



## 2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Trifaroteen heeft als ATC-code D10AD06 en behoort tot de farmacotherapeutische groep retinoiden, cutaan/oromucosaal. Drie andere retinoiden voor topisch gebruik bij acne zijn in Nederland op de markt: tretinoïne (Acid A Vit®), adapaleen (Differin®) en het combinatiepreparaat adapaleen/benzoylperoxide (Effezel®), alledrie opgenomen op bijlage 1A in het cluster 0D10ADADC V.

Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid van trifaroteen komen de drie overige retinoiden in aanmerking die zijn opgenomen in het GVS.

De fabrikant heeft een marginale toetsing aangevraagd voor opname van Aklief® in bovengenoemd cluster. Er wordt voldaan aan het criterium voor marginale toetsing dat minstens twee producten in het cluster moeten zijn opgenomen; de genoemde producten zijn structuuranaloga.

### *Behandeling volgens richtlijnen*

Acne vulgaris is een aandoening van de talgklierfollikel en wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van comedonen ('mee-eters'), papels en pustels in het gelaat of op de romp. Bij de diagnose van acne vulgaris kan globaal een indeling naar ernst worden gemaakt op basis van aantal, aard en lokalisatie van de laesies en de aanwezigheid van littekens:<sup>[2]</sup>

1. Mild: comedonen en (vrijwel) geen inflammatoire laesies;
2. Matig-ernstig: mengbeeld van comedonen en inflammatoire laesies in het gelaat maar onvoldoende voor 'ernstige acne';
3. Ernstig: veel inflammatoire laesies, of mengbeeld van comedonen en inflammatoire laesies op de romp, of acne conglobata, of acne met littekenvorming/post-inflammatoire hyperpigmentatie.

De keuze van de medicamenteuze therapie hangt af van de objectieve ernst van de acne, het effect van eerdere behandelingen en de voorkeur van de patiënt. De NHG-Standaard Acne uit 2017 adviseert het medicamenteuze stappenplan bij acne zoals weergegeven in tabel 1.<sup>[2]</sup> Lokale retinoiden kunnen op meerdere plekken in de behandeling bij acne vulgaris worden ingezet.<sup>[3, 2]</sup>

**Tabel 1.** Medicamenteus stappenplan bij acne

	<i>Milde acne</i>	<i>Matig-ernstige acne</i>	<i>Ernstige acne</i>
<b>Initiële behandeling</b>	- benzoylperoxide <i>of</i> - adapaleen <i>of</i> - tretinoïne  (wissel als tussenstap eventueel tussen benzoylperoxide en adapaleen of tretinoïne)	- benzoylperoxide, adapaleen <i>of</i> tretinoïne  <i>plus</i> - clindamycine of erytromycine lokaal	- benzoylperoxide, adapaleen <i>of</i> tretinoïne  <i>plus</i> - oraal doxycycline

<b>Vervolgbehandeling</b>	- benzoylperoxide, adapaleen of tretinoïne <i>plus</i> - clindamycine of erytromycine lokaal	- benzoylperoxide, adapaleen of tretinoïne <i>plus</i> - oraal doxycycline  (bij onvoldoende effect: overweeg oraal isotretinoïne)	- oraal isotretinoïne (hierbij geen lokale therapie nodig)  (deze behandeling door huisarts of dermatoloog)
---------------------------	--	--	---

*Vergelijkende behandeling*

In deze beoordeling wordt trifaroteen op basis van bovenstaande richtlijnen en het bestaande GVS cluster vergeleken met tretinoïne crème 0,05% en adapaleen gel 0,1%.

*Relevante uitkomstmaten*

De richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) vermeldt een aantal relevante uitkomstmaten bij het bepalen van de effectiviteit van verschillende interventies: globale beoordeling van de arts, aantal laesies, tijd nodig tot verbetering van de laesies, duur van de remissie, uitval en incidentie van de bijwerkingen.<sup>[3]</sup>

Een gevalideerde maat voor de beoordeling van acne is de *Investigator's Global Assessment (IGA)* score voor de ernst van acne. De indeling van deze 5-punts schaal is weergegeven in tabel 2. Voor acne op de romp wordt een soortgelijke maat gebruikt: de *Physician's Global Assessment (PGA)* score.

**Tabel 2.** Investigator's Global Assessment (IGA) score

0	Vrij	Vrij van zowel inflammatoire als non-inflammatoire laesies. Hyperpigmentatie of erytheem eventueel nog aanwezig.
1	Vrijwel vrij	Een paar non-inflammatoire laesies en een paar papels.
2	Mild	Minder dan de helft van het gezicht is aangedaan. Een aantal non-inflammatoire laesies en een aantal papels of pustels.
3	Matig	Meer dan de helft van het gezicht is aangedaan. Veel non-inflammatoire laesies, inflammatoire laesies en één enkele nodule.
4	Ernstig	Het hele gezicht is aangedaan. Veel non-inflammatoire en inflammatoire laesies en een paar nodules.

**2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid***2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied*

Tretinoïne en adapaleen zijn beide, evenals trifaroteen, geïndiceerd voor de hoofdindicatie behandeling van acne vulgaris.

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

*2.1.2 Gelijke toedieningsweg*

De middelen tretinoïne en adapaleen in het GVS cluster 0D10ADADC V worden beide toegediend door middel van een cutane toedieningsweg. Ook trifaroteen kent deze toedieningsweg. Tretinoïne en trifaroteen zijn beschikbaar als crème, adapaleen is beschikbaar als gel.

Conclusie: Er is sprake van gelijke toedieningsweg.

### 2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Trifaroteen is net als adapaleen bestemd voor patiënten van 12 jaar en ouder. Voor tretinoïne wordt geen leeftijdsrestrictie vermeld. Op basis van het voornamelijk vóórkomen van acne vulgaris rond de pubertijd<sup>[4]</sup> kan worden uitgegaan dat de genoemde retinoïden ingezet worden bij dezelfde leeftijdscategorie.

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

### 2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van trifaroteen ten opzichte van de reeds beschikbare geneesmiddelen. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

Een literatuuronderzoek is uitgevoerd in Medline op 23 april 2020. De volgende zoektermen zijn gebruikt: "trifarotene" AND "acne vulgaris". Deze zoekstrategie leverde 13 resultaten op, waaronder twee publicaties over fase 3 studies.

Bij de beoordeling is gebruik gemaakt van de SmPC van trifaroteen<sup>[1]</sup>, tretinoïne<sup>[5]</sup>, adapaleen<sup>[6]</sup> en adapaleen/benzoylperoxide<sup>[7]</sup>, de EPAR van trifaroteen<sup>[8]</sup>, de twee fase 3 studies naar de effectiviteit van trifaroteen (Aklief®) die gepubliceerd zijn in peer-reviewed tijdschriften<sup>[9, 10]</sup>, de NHG-Standaard Acne (Derde herziening) uit 2017<sup>[2]</sup> en de Richtlijn Acneïforme dermatosen uit 2013<sup>[3]</sup>.

Er zijn geen direct vergelijkende studies beschikbaar waarbij trifaroteen is vergeleken met tretinoïne of adapaleen. In de fase 3 studies naar de effectiviteit van trifaroteen werd een vergelijking gemaakt met een crème zonder werkzame bestanddelen (placebo). De relevante kenmerken van de geïncludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 1.

#### *Gunstige effecten*

De publicatie van Tan et al. uit 2019 bevat de resultaten van twee fase 3 studies: PERFECT-1 en PERFECT-2.<sup>[9]</sup> Beide studies waren gelijk in design, inclusie van patiënten en eindpunten. Daarnaast is er een fase 3 studie zonder vergelijkende arm uitgevoerd naar de lange-termijn effectiviteit van trifaroteen waarbij de eindpunten niet alleen bij 12 weken, maar ook bij 52 weken zijn beoordeeld.<sup>[10]</sup> Beide publicaties laten zien dat trifaroteen effectief is bij de behandeling van matige acne vulgaris in het gezicht en op de romp. De resultaten van beide publicaties op de relevante uitkomstmaten 'mate van succes' (een IGA en PGA score van 0 of 1 en tenminste een verschil van 2 punten ten opzichte van baseline)<sup>[9, 10]</sup> en verandering in het aantal (non-)inflammatoire laesies in het gezicht<sup>[9]</sup> zijn weergegeven in tabel 3.

**Tabel 3.** Resultaten van de fase 3 studies naar de effectiviteit van trifaroteen bij de behandeling van acne vulgaris in het gezicht

	PERFECT-1 <sup>[9]</sup>		PERFECT-2 <sup>[9]</sup>		Lange-termijn studie <sup>[10]</sup>
	trifaroteen 50 µg/g	placebo (N=596)	trifaroteen 50 µg/g	placebo (N=596)	trifaroteen 50 µg/g

	<b>crème (N=612)</b>		<b>crème (N=612)</b>		<b>crème (N=)</b>
<i>Uitkomsten in het gezicht</i>					
<b>IGA succes percentage bij 12 weken</b>	29,4%	19,5%	42,3%	25,7%	26,6%
Vershil in succes percentage ten opzichte van placebo (95%BI) p-waarde	9,8% (4,8, 14,8) <0,001		16,6 (11,3, 22,0) <0,001		
<b>IGA succes bij 52 weken</b>					65,1%
<b>Aantal inflammatoire laesies,</b> verschil in week 12 ten opzichte van baseline					
LS gemiddelde (SE)	-19,0 (0,50)	-15,4 (0,51)	-24,2 (0,51)	-18,7 (0,51)	
LS gemiddelde verschil ten opzichte van placebo (95%BI) p-waarde	-3,6 (-4,9, -2,2) <0,001		-5,6 (-6,9, -4,3) <0,001		
<b>Aantal non-inflammatoire laesies,</b> verschil in week 12 ten opzichte van baseline					
LS gemiddelde (SE)	-25,0 (0,87)	-17,9 (0,87)	-30,1 (0,71)	-21,6 (0,71)	
LS gemiddelde verschil ten opzichte van placebo (95%BI) p-waarde	-7,1 (-9,4, -4,8) <0,001		-8,8 (-10,3, -6,6) <0,001		
<i>Uitkomsten op de romp</i>					
<b>PGA succes percentage bij 12 weken</b>	35,7%	25,0%	42,6%	29,9%	38,6%
Vershil in succes percentage ten opzichte van placebo (95%BI) p-waarde	10,7 (5,4, 16,1) <0,001		12,7 (7,2, 18,2) <0,001		
<b>PGA succes bij 52 weken</b>					66,9%

IGA=Investigator's Global Assessment; PGA=Physician's Global Assessment; 95%BI=95% betrouwbaarheidsinterval; LS=least squares; SE=standaard error

De analyses zijn tevens uitgevoerd waarbij de data van de PERFECT-1 en PERFECT-2 trials zijn samengevoegd, hierbij is geen verschil gevonden ten opzichte van de individuele resultaten. Ook in subgroep analyses waarbij onder andere gekeken is naar geslacht, leeftijd en huidtype werden geen specifieke verschillen in effectiviteit gevonden. De succespercentages van trifaroteen op de lange termijn waren iets hoger bij vrouwelijke patiënten en patiënten van 18 jaar en ouder.<sup>[8]</sup>

De gegevens over de effectiviteit van trifaroteen zijn gebaseerd op de *intention to treat* populatie. Wanneer aangenomen wordt dat patiënten waarbij trifaroteen niet werkt eerder stoppen met deelname aan de studie en dat de effectiviteit toeneemt over de tijd, leidt dit mogelijk tot een overschatting van het werkelijke effect. De fabrikant heeft een additionele analyse uitgevoerd waarbij de missende waarden als *failures* werden beschouwd. De IGA en PGA succespercentages bij 52 weken waren respectievelijk 50,1% en 50,5%.<sup>[8]</sup>

Omdat een actieve vergelijkende arm ontbreekt in de fase 3 studies, is een directe vergelijking met tretinoïne en adapaleen niet mogelijk. In 2005 is adapaleen door het Zorginstituut (Commissie Farmaceutische hulp (CFH) van het College voor Zorgverzekeringen) inhoudelijk getoetst. Het CFH rapport concludeerde dat er geen klinisch relevante verschillen zijn tussen adapaleen en tretinoïne en dat deze geneesmiddelen voldoen aan de criteria voor onderlinge vervangbaarheid.<sup>[11]</sup> In de EPAR is een indirecte vergelijking gemaakt tussen trifaroteen en adapaleen. Hier werd ook geconcludeerd dat de effecten in hetzelfde bereik liggen, waarbij de toenemende effectiviteit bij langer gebruik van trifaroteen in het voordeel spreekt.<sup>[8]</sup> Op basis van deze gegevens kan worden aangenomen dat de effecten van de verschillende lokale retinoïden in hetzelfde bereik liggen.

Dus de gunstige effecten van trifaroteen komen overeen met die van tretinoïne, adapaleen, adapaleen/benzoylperoxide.

#### *Ongunstige effecten*

De veiligheid van trifaroteen is zowel in de PERFECT-1 en PERFECT-2 studie als in de lange-termijn studie onderzocht. In totaal bestond daarmee het veiligheidscohort uit 2873 patiënten, waarvan 1673 patiënten tenminste 12 weken behandeld werden met trifaroteen 50 µg/g. In de gecombineerde data van de PERFECT studies was de totale incidentie van bijwerkingen 27,1% in de trifaroteen groep; 11,8% van de patiënten had een bijwerking gerelateerd aan trifaroteen. In de placebo groep waren deze percentages respectievelijk 20,0% en 1,5%. Vrijwel alle bijwerkingen gerelateerd aan trifaroteen waren cutaan.<sup>[9]</sup>

In de lange-termijn studie rapporteerde 48,1% van de patiënten bijwerkingen, 34,0% van de patiënten rapporteerde bijwerkingen in de eerste 12 weken van de studie. Alle bijwerkingen gerelateerd aan trifaroteen waren cutaan en de meerderheid werd in de eerste 12 weken van de studie gemeld.<sup>[10]</sup>

Vaak voorkomende ( $\geq 1\%$ ) behandeling-gerelateerde bijwerkingen in zowel de PERFECT studies als de lange-termijn studie waren: irritatie of pruritus op de plaats van aanbrengen en verbranding door de zon.<sup>[8]</sup> In beide klinische studies werden enkele ernstige (cutane) bijwerkingen gerapporteerd, waaronder voornamelijk huid irritatie op de plek van aanbrengen.<sup>[10, 9]</sup>

In totaal vielen 24 patiënten in de trifaroteen groep (2,0%) uit in de PERFECT studies vanwege behandeling-gerelateerde bijwerkingen tegenover 2 patiënten (0,2%) in de placebo groep. In de PERFECT-1 studie vielen in totaal 72 patiënten uit in de trifaroteen arm en 61 patiënten in de placebo arm. In de PERFECT-2 studie

waren deze aantallen respectievelijk 44 en 37. In totaal werd de studie voltooid door 91,2% van de patiënten. Overige redenen voor uitval waren over het algemeen terugtrekking van de patiënt uit de studie en *loss to follow-up*.<sup>[9]</sup> In de lange-termijn studie vielen 16 patiënten (3,5%) uit vanwege behandeling-gerelateerde bijwerkingen. In totaal werd de studie voltooid door 76,5% van de patiënten.<sup>[10]</sup>

In tabel 5 staan de ongunstige effecten weergegeven zoals vermeld in de SmPC van de verschillende lokale retinoïden.

**Tabel 5.** Ongunstige effecten van trifaroteen, tretinoïne, adapaleen en adapaleen/benzoylperoxide

	<i>trifaroteen</i> <sup>[1]</sup>	<i>tretinoïne</i> <sup>[5]</sup>	<i>adapaleen</i> <sup>[6]</sup>	<i>adapaleen/benzoylperoxide</i> <sup>[7]</sup>
<b>Meest frequent</b>	Vaak ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ) Irritatie of pruritus op de plaats van aanbrengen, verbranding door de zon	Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ) Erytheem, droge huid, huidexfoliatie of branderigheid op de toedieningsplaats, verergerde acne, verkleuring van de huid	Vaak ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ) Droge huid, huidirritatie, branderig gevoel in de huid, erytheem	Vaak ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ) Droge huid, irritatieve contactdermatitis, huidirritatie, branderig gevoel, erytheem, schilfering
	Soms ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ ) Pijn, droogheid, verkleuring, erosie, uitslag of zwelling op de plaats van aanbrengen, huidirritatie, acne, allergische dermatitis, erytheem		Soms ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ ) Contactdermatitis, huidongemakken, zonnebrand, pruritus, schilfering, acne	Soms ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ ) Jeuk, zonnebrand

Het veiligheidsprofiel van trifaroteen en de overige lokale retinoïden wordt gekenmerkt door lokale huidreacties. In de lange-termijn studie van trifaroteen werd gezien dat lokale huidreacties afnemen en de tolerantie toeneemt over tijd<sup>[10]</sup>. Dit komt overeen met eerdere ervaringen met lokale retinoïden en lokale huidreacties.<sup>[8]</sup> Geen van alle middelen kent ernstige bijwerkingen.

Op basis van bovenstaande informatie kan geconcludeerd worden dat de ongunstige effecten van trifaroteen overeen komen met die van tretinoïne, adapaleen, adapaleen/benzoylperoxide.

#### Toepasbaarheid<sup>[5, 6, 1]</sup>

#### Contra-indicaties

Trifaroteen is gecontra-indiceerd voor vrouwen die zwanger zijn of willen worden. De behandeling dient stopgezet te worden indien het geneesmiddel tijdens de zwangerschap wordt gebruikt of indien de patiënt zwanger wordt gedurende het gebruik van dit middel. Dit geldt ook voor tretinoïne en adapaleen.

### Specifieke groepen

*Borstvoeding:* Risico voor zuigelingen kan bij gebruik van trifaroteen niet worden uitgesloten en wordt daarom afgeraden tijdens de borstvoeding. Tretinoïne kan kortdurend en op kleine huidoppervlakken worden gebruikt, dit geldt niet bij langdurig gebruik of gebruik op grotere oppervlakten. Adapaleen kan worden gebruikt tijdens de borstvoedingsperiode. Voor alle genoemde middelen geldt dat contactblootstelling vermeden moet worden tijdens het gebruik van het geneesmiddel. Bij borstvoeding mag het geneesmiddel niet op de borst worden aangebracht.

*Kinderen:* De veiligheid en werkzaamheid van trifaroteen bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn niet vastgesteld. Dit geldt ook voor adapaleen.

### Interacties

Uit een klinisch onderzoek naar interacties tussen geneesmiddelen bleek dat trifaroteen bij cutaan gebruik geen invloed had op de circulerende concentratie van oraal toegediende hormonale anticonceptiva. Er zijn ook geen aanwijzingen dat de werking van orale contraceptiva en antibiotica wordt beïnvloed door cutaan gebruik van adapaleen. Er zijn geen interacties onderzocht voor tretinoïne.

Op basis van bovenstaande kan worden geconcludeerd dat trifaroteen en tretinoïne en adapaleen even breed toepasbaar zijn.

### *Gebruiksgemak*

Op basis van dezelfde toedieningswijze en toedieningsfrequentie van trifaroteen, tretinoïne en adapaleen luidt de conclusie dat het gebruiksgemak van deze geneesmiddelen hetzelfde is.

### *Ervaring*

Trifaroteen (Aklief®) is sinds 2020 geregistreerd. De ervaring met dit middel is beperkt. Zowel tretinoïne (1975) als adapaleen (2005) zijn meer dan 10 jaar geleden geregistreerd. De ervaring met deze twee middelen is ruim.

Conclusie: Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen trifaroteen en de andere cutane retinoïden tretinoïne en adapaleen in het GVS cluster 0D10ADADC V.

## **2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid**

Trifaroteen (Aklief®) is onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen in het GVS cluster 0D10ADADC V, waarin opgenomen: tretinoïne, adapaleen, en adapaleen/benzoylperoxide.

## **2.3 Standaarddosering**

Er is geen DDD vastgesteld voor trifaroteen. Voor uitwendig toegepaste dermatologica geldt als standaarddosering 1 gram, 1 ml of 100 cm<sup>2</sup>, afhankelijk van de gehanteerde hoeveelheidsmaat. De dagelijkse standaarddosering voor trifaroteen geldt derhalve als standaarddosering 1 gram.

## **2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A**

Trifaroteen (Aklief®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in het cluster 0D10ADADC V.



### 3 Conclusie plaatsing in GVS

Trifaroteen kan op bijlage 1A worden geplaatst in cluster 0D10ADADC V met tretinoïne, adapaleen, adapaleen/benzoylperoxide. De standaarddosis voor trifaroteen kan vastgesteld worden op 1 gram.



## 4 Voorstel voor een FK-advies

### 4.1 Oud advies

De behandeling van acne vulgaris wordt bepaald door de ernst van de acne en de eerder toegepaste (zelf)behandeling. Behandel milde acne in eerste instantie met benzoylperoxide 5% of een lokaal retinoïde; combineer dit bij onvoldoende effect met een lokaal antibioticum. Bij matig-ernstige acne direct starten met een lokaal antibioticum in combinatie met benzoylperoxide 5% of een lokaal retinoïde. Vervang bij onvoldoende effect het lokaal antibioticum door een oraal antibioticum. Bij ernstige acne direct starten met een oraal antibioticum in combinatie met benzoylperoxide 5% of een lokaal retinoïde. Bij onvoldoende effect van een oraal antibioticum kan bij (matig-)ernstige acne als laatste alternatief isotretinoïne worden voorgeschreven, waarbij de lokale therapie vervalt.

Combineer lokale en orale antibiotica altijd met benzoylperoxide of een lokaal retinoïde; de combinatie werkt sneller en is effectiever; tevens voorkomt of reduceert het bacteriële resistentie.

### 4.2 Nieuw advies

De behandeling van acne vulgaris wordt bepaald door de ernst van de acne en de eerder toegepaste (zelf)behandeling. Behandel milde acne in eerste instantie met benzoylperoxide 5% of een lokaal retinoïde; combineer dit bij onvoldoende effect met een lokaal antibioticum. Bij matig-ernstige acne direct starten met een lokaal antibioticum in combinatie met benzoylperoxide 5% of een lokaal retinoïde. Vervang bij onvoldoende effect het lokaal antibioticum door een oraal antibioticum. Bij ernstige acne direct starten met een oraal antibioticum in combinatie met benzoylperoxide 5% of een lokaal retinoïde. Bij onvoldoende effect van een oraal antibioticum kan bij (matig-)ernstige acne als laatste alternatief isotretinoïne worden voorgeschreven, waarbij de lokale therapie vervalt.

Combineer lokale en orale antibiotica altijd met benzoylperoxide of een lokaal retinoïde; de combinatie werkt sneller en is effectiever; tevens voorkomt of reduceert het bacteriële resistentie.



## 5 Literatuur

1. SmPC trifaroteen (Akliëf).
2. Bruinsma M, Jaspar AHJ, De Ruijter W, et al. NHG-Standaard Acne (Derde herziening). 2017.
3. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV). Richtlijn Acneïforme dermatosen. 2013.
4. Bhate K and Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *British Journal of Dermatology* 2013; 168: 474-85.
5. SmPC tretinoïne (Acid A Vit).
6. SmPC adapaleen (Differin).
7. SmPC adapaleen/benzoylperoxide (Effezel).
8. EMA. EPAR Trifarotene. 2020.
9. Tan J, Thiboutot D, Popp G, et al. Randomized phase 3 evaluation of trifarotene 50 mug/g cream treatment of moderate facial and truncal acne. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80: 1691-9.
10. Blume-Peytavi U, Fowler J, Kemeny L, et al. Long-term safety and efficacy of trifarotene 50 mug/g cream, a first-in-class RAR-gamma selective topical retinoid, in patients with moderate facial and truncal acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34: 166-73.
11. College voor Zorgverzekeringen (CVZ). CHF-rapport adapaleen (Differin). 2005.



## Bijlage 1: Kenmerken van de geïncludeerde klinische studies

<i>1<sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie</i>	<i>Onderzoeksopzet</i>	<i>Patiënten aantal</i>	<i>Patiënten kenmerken</i>	<i>Interventie en controle</i>	<i>Follow-up duur</i>	<i>Belangrijkste uitkomstmaten</i>
Tan et al. 2019  PERFECT-1 en PERFECT-2	Fase 3, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde multicenter studie	1208 in PERFECT-1 studie, 1212 in PERFECT-2 studie (N=2420 in totaal)	Patiënten van 9 jaar of ouder met matige acne vulgaris in het gezicht (overeenkomend met een Investigator's Global Assessment (IGA) score van 3) en op de romp (overeenkomend met een Physicians's Global Assessment (PGA) score van 3).	<i>Interventie-arm:</i> Trifaroteen 50 µg/g crème  <i>Placebo-arm:</i> Crème zonder werkzame stof	12 weken	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mate van succes (percentage van patiënten dat een IGA score van 0 of 1 behaalde bij 12 weken)</li> <li>- Absolute verandering in aantal inflammatoire laesies van 0 naar 12 weken</li> <li>- Absolute verandering in aantal non-inflammatoire laesies van 0 naar 12 weken</li> </ul>
Blume-Peytavi et al. 2020	Fase 3, open-label, multicenter studie	453	Patiënten van 9 jaar of ouder met matige acne vulgaris op het gezicht (overeenkomend met een Investigator's Global Assessment (IGA) score van 3) en op de romp (overeenkomend met een Physicians's Global Assessment (PGA) score van 3).	Trifaroteen 50 µg/g crème	52 weken	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mate van succes (percentage van patiënten dat een IGA score van 0 of 1 behaalde bij 12 weken)</li> <li>- Verbetering van acne in het gezicht volgens de patiënt op een 6-punts schaal (0=complete verbetering, 5 = verslechterd)</li> </ul>