



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2026013333

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl
T +31 (0)20-7978227

Datum 1 juli 2026
Betreft GVS-advies voor clascoteron (Winlevi®) voor acne vulgaris

Contactpersoon
A. van der Waal
vrAGEN@zinl.nl

Dit is een rectificatie van de brief met datum 17 juni 2026 (referentie 2026012401). Per abuis is in de eerdere brief vermeld dat de standaarddosering per dag 1 mg is i.p.v. 1 gram. Dit is aangepast. Aangezien het in de toets onderlinge vervangbaarheid wel juist stond is dit enkel aangepast in deze brief.

Onze referentie
2026013333

Geachte mevrouw Hermans

In uw brief van 4 mei 2026 (CIBG-26-09735) verzocht u Zorginstituut Nederland clascoteron (Winlevi®) voor acne vulgaris te beoordelen voor opname in het verzekerde pakket. Wij adviseren u om clascoteron (Winlevi®) voor acne vulgaris op te nemen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) op bijlage 1A.

Aandoening

Acne vulgaris is een veelvoorkomende huidaandoening van de talgklierfollikels, vooral bekend als jeugdpuistjes. Jaarlijks leiden rond de 250.000 Nederlanders aan deze aandoening. Clascoteron crème behandelt de huidklachten ten gevolge van acne vulgaris met een nieuw hormonaal werkingsmechanisme. Patiënten worden nu onder andere behandeld met crèmes of gels met benzoylperoxide, lokale retinoiden; adapaleen, tretinoïne en trifaroteen, en/of antibiotica.

Geregistreerde indicatie

Clascoteron (Winlevi®) is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met acne vulgaris en van adolescenten (12- <18 jaar) met acne vulgaris in het gelaat. Het is beschikbaar als crème in een verpakking met tubes van 10 gram, 30 gram of 60 gram crème. Elke gram crème bevat 10 mg clascoteron.

Claim registratiehouder

Clascoteron (Winlevi®) heeft bij de behandeling van acne vulgaris een gelijke waarde ten opzichte van adapaleen, adapaleen/benzoylperoxide, tretinoïne en trifaroteen.

De registratiehouder verzoekt daarbij om opname op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering voor de geregistreerde indicatie.

Advies

Het Zorginstituut heeft geconcludeerd dat clascoteron onderling vervangbaar is met adapaleen, adapaleen/benzoylperoxide, tretinoïne en trifaroteen.

Het Zorginstituut Nederland adviseert u om clascoteron (Winlevi®) voor acne

vulgaris op te nemen op bijlage 1A van de Regeling Zorgverzekering in het cluster OD10ADADC V met genoemde middelen.

Voor clascoteron is de standaarddosering vastgesteld op 1 g per dag. De standaarddosering voor trifaroteen, tretinoïne en adapaleen is eveneens 1 g per dag. Wij lichten de totstandkoming van dit advies hieronder nader toe.

Inhoudelijke beoordeling

Toets onderlinge vervangbaarheid

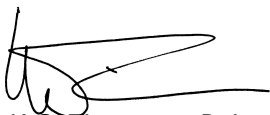
Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat clascoteron onderling vervangbaar is met adapaleen, adapaleen/bezoylperoxide, tretinoïne en trifaroteen. Deze middelen zijn opgenomen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in het cluster OD10ADADC V.

Therapeutische waarde

Het Zorginstituut heeft geconcludeerd dat clascoteron bij genoemde indicatie een gelijke waarde heeft ten opzichte van adapaleen/bezoylperoxide, tretinoïne en trifaroteen. Daarmee voldoet het aan de stand van wetenschap en praktijk. Door gebrek aan een vergelijkende studie tussen de middelen is uitgegaan van een naïeve indirecte vergelijking van de CB-03-01/25 en CB-03-01/26 studies (clascoteron) en de PERFECT-1 en PERFECT-2 studies (trifaroteen). Op het cruciale eindpunt ernst van de acne gestandaardiseerd gemeten met de "Investigator's Global Assessment" laten ze een bescheiden maar vergelijkbaar effect zien. Dat geldt ook voor de ongunstige effecten en het aantal stakers ten gevolge van ongunstige effecten. Kwaliteit van leven is niet onderzocht. Eerder is geconcludeerd dat trifaroteen een gelijke waarde heeft met tretinoïne, adapaleen, en adapaleen/benzoylperoxide¹. en daarmee heeft clascoteron ook een gelijke waarde met deze middelen.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. De beoordelingsrapporten zijn als bijlage toegevoegd.

Hoogachtend,



K.C. Timm-van Ruitenburg
Lid Raad van Bestuur

Bijlagen:

- Toets onderlinge vervangbaarheid
- Farmacotherapeutisch rapport

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
1 juli 2026

Onze referentie
2026013333

¹ [GVS-advies+trifaroteen+\(Akliel®\)+50+microgram+crème \(2\).pdf](#)



Zorginstituut Nederland

Toets onderlinge vervangbaarheid clascoteron (Winlevi®)

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

Definitief | 10 juni 2026

Colofon

Zaaknummer	2025029075
Contactpersoon	A.van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vrAGEN@zinl.nl 020-7978227
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen

Inhoudsopgave

	Colofon	2
1	Toets onderlinge vervangbaarheid	4
1.1	Clascoteron (Winlevi®)	4
1.2	Voorstel registratiehouder opname GVS	4
1.3	Beoordeling onderlinge vervangbaarheid	4
1.4	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid	5
1.4.1	Gelijksoortig indicatiegebied	5
1.4.2	Gelijke toedieningsweg	5
1.4.3	Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie	5
1.4.4	Klinische relevante verschillen in eigenschappen	5
1.5	Conclusie onderlinge vervangbaarheid	6
1.6	Standaarddosering	6
	Literatuur	7

1 Toets onderlinge vervangbaarheid

In de brief van 4 mei 2026 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel clascoteron (Winlevi®).

1.1 Clascoteron (Winlevi®)

*Samenstelling*¹

Crème. Elke gram crème bevat 10 mg clascoteron.

Er zijn verschillende verpakkingsgrootten: tubes met 10 gram, 30 gram of 60 gram crème. De registratiehouder heeft vergoeding aangevraagd voor alle drie verpakkingsgrootten.

*Geregistreerde indicatie*¹

Winlevi® is geïndiceerd voor de behandeling van

- 1) acne vulgaris bij volwassenen,
- 2) acne vulgaris in het gelaat bij adolescenten (van 12 tot < 18 jaar).

1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS

De registratiehouder van clascoteron (Winlevi®) crème stelt dat clascoteron onderling vervangbaar is met lokaal adapaleen, adapaleen/benzoylperoxide en trifaroteen, en daarom kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv) in het cluster OD10ADADC V.

1.3 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Er zijn meerdere geneesmiddelen in het GVS opgenomen voor de indicatie 'acne vulgaris'.

Voor de lokale behandeling van acne vulgaris komen de volgende geneesmiddelen in aanmerking.²

- Keratolyticum: Benzoylperoxide 5%
- Lokaal retinoïde: adapaleen gel, tretinoïne crème en trifaroteen crème
- Lokaal antibioticum: clindamycine oplossing/lotion of gel, erythromycine oplossing
- Of het combinatiepreparaat adapaleen/benzoylperoxide gel.

Benzoylperoxide is een zelfzorggeneesmiddel dat zonder recept kan worden verkregen. benzoylperoxide 5% is ook niet opgenomen in het GVS. Voor de beoordeling van onderlinge vervangbaarheid van clascoteron komt benzoylperoxide daarom niet in aanmerking.

De lokale retinoïden adapaleen gel, trifaroteen crème en adapaleen/benzoylperoxide gel zijn opgenomen in het cluster OD10ADADC V. Tot 2022 bevatte dit cluster ook ACID A VIT CREME 0,5 MG/G (tretinoïne crème). Dit geregistreerd product is in januari 2022 uit de handel gegaan, hierdoor is tretinoïne crème niet langer meer opgenomen in het GVS. Tretinoïne (crème of oplossing voor cutaan gebruik) in de vorm van een apotheekbereiding is nog wel beschikbaar. Omdat apotheekbereidingen geen geregistreerde geneesmiddelen zijn, zijn ze niet opgenomen in het GVS.

De lokale antibiotica zijn opgenomen in het GVS maar niet in een cluster, ze worden als niet onderling vervangbaar beschouwd. Zowel clindamycine lotion en oplossing, als de erythromycine oplossing zijn opgenomen op bijlage 1B van de Rzv.

Dus: Voor de toetsing van clascoteron op onderlinge vervangbaarheid komen in aanmerking de geneesmiddelen die opgenomen zijn in het cluster OD10ADADC V: adapaleen, adapaleen/benzoylperoxide en trifaroteen.

1.4 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

1.4.1 Gelijksoortig indicatiegebied

Clascoteron (Winlevi®) is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met acne vulgaris en van adolescenten (12 tot 18 jaar) met acne vulgaris in het gelaat.¹

Adapaleen (Differin®) en adapaleen/benzoylperoxide (Effezel®) zijn geïndiceerd voor de behandeling van acne vulgaris waarbij comedonen, papels en pustels op de voorgrond staan.^{3 4}

Trifaroteen (Aklief®) is geregistreerd voor de behandeling van acne vulgaris in het gezicht en/of op de romp bij patiënten van 12 jaar en ouder wanneer een grote hoeveelheid comedonen, papels en pustels aanwezig is.⁵

Acne vulgaris is een aandoening van talgklierfollikel die wordt gekenmerkt door een polymorf beeld van: comedonen (obligaat voor de diagnose), papels, pustels en soms ook noduli en cysten. De geregistreerde indicaties van de bovengenoemde geneesmiddelen overlappen.

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

1.4.2 Gelijke toedieningsweg

De middelen die hier worden besproken zijn dermatica.

De farmaceutische vorm voor trifaroteen en clascoteron is een crème, en die voor adapaleen en adapaleen/benzoylperoxide is een gel. Deze middelen hebben een toediening niet door middel van een injectie waarbij lokaal het gewenste effect wordt beoogd.

Conclusie: Er is sprake van een gelijke toedieningsweg.

1.4.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Clascoteron is bestemd voor volwassenen en voor het gezicht voor adolescenten van 12 tot 18 jaar.

Adapaleen/benzoylperoxide (Effezel®) is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, jongeren en kinderen vanaf 9 jaar.

In de SmpC van Differin® (apadaleen) gel is vermeld dat de veiligheid en werkzaamheid van Differin® Gel 1 mg/g niet is onderzocht in kinderen jonger dan 12 jaar.

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

1.4.4 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 clascoteron 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.

In het GVS-rapport van Aklief® uit 2020 is het Zorginstituut tot de conclusie gekomen dat gunstige effecten van trifaroteen overeenkomen met die van tretinoïne, adapaleen en adapaleen/benzoylperoxide. Daarom maken we bij deze beoordeling een vergelijking tussen clascoteron en trifaroteen.

Voor de uitgebreide beoordeling van de therapeutische waarde van clascoteron versus trifaroteen wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport van clascoteron (Winlevi®) bij de behandeling van acne vulgaris.

Gunstige effecten

Op basis van de beschikbare gegevens kan worden geconcludeerd dat er tussen clascoteron en trifaroteen geen klinisch relevante verschillen zijn voor de uitkomstmaten IGA-succes, het aantal inflammatoire laesies en het aantal niet-inflammatoire laesies. Er zijn geen gepubliceerde gegevens beschikbaar over kwaliteit van leven.

Ongunstige effecten

Op basis van klinische studies was het aantal patiënten dat een ernstig ongunstig effect ontwikkelde en het aantal patiënten dat de behandeling staakte wegens een ongunstig effect bij behandeling met clascoteron niet klinisch relevant verschillend ten opzichte van trifaroteen.

Conclusie: Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen clascoteron en trifaroteen.

1.5 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Clascoteron (Winlevi®) is onderling vervangbaar met trifaroteen, en hiermee met de andere lokale retinoïden die ook opgenomen zijn in het GVS cluster OD10ADADC V, namelijk adapaleen en adapaleen/benzoylperoxide.

Clascoteron (Winlevi®) kan in het cluster OD10ADADC V worden geplaatst.

1.6 StandaarddosIS

De World Health Organisation (WHO) heeft geen DDD vastgesteld voor clascoteron.

Voor uitwendig toegepaste dermatologica geldt als standaarddosIS 1 gram, 1 ml of 100 cm², afhankelijk van de gehanteerde hoeveelheidsmaat. (Artikel 2.41 vierde lid van de Regeling zorgverzekering).

De dagelijkse standaarddosIS voor clascoteron kan hiermee worden gesteld op 1 gram.

Literatuur

¹ College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. 2025. SmPC Winlevi. Via https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/winlevi-epar-product-information_nl.pdf

² NHG-standaard Acne. Gepubliceerd in april 2017. Laatste aanpassingen december 2024. Geraadpleegd in mei 2026 via <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/acne>

³ College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. 2005. SmPC Differin Gel 1 mg/g (adapaleen). Via https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h32496_smpc.pdf

⁴ College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. 2017. SmPC Efezel 1 mg/g + 25 mg/g (adapaleen/benzoylperoxide) gel. Via [Efezel 1 mg/g + 25 mg/g, gel | Geneesmiddeleninformatiebank | College ter Beoordeling van Geneesmiddelen](#)

⁵ CBG 2020. SmPC Aklief Via https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h124058_smpc.pdf



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport clascoteron (Winlevi®) bij de behandeling van acne vulgaris

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

Definitief | 10 juni 2026

Colofon

Zaaknummer	2025029075
Contactpersoon	A. van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vrAGEN@zinl.nl 020-7978227
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen

Inhoudsopgave

	Colofon	2
	Afkortingen	5
	Samenvatting	6
1	Inleiding	8
1.1	Aanleiding	8
1.2	Achtergronden	8
1.2.1	Aandoening	8
1.2.2	Symptomen en ernst	8
1.2.3	Prevalentie en incidentie	9
1.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	9
1.2.5	Vergelijkende behandeling	10
2	Methode systematisch literatuuronderzoek	12
2.1	Vraagstelling	12
2.1.1	PICO	12
2.1.2	Studieopzet en passend onderzoek	12
2.1.3	Uitkomsten en klinische relevantiegrenzen	12
2.2	Zoekstrategie	13
2.3	Selectiecriteria	13
3	Resultaten	14
3.1	Resultaten literatuursearch	14
3.2	Kenmerken geïncludeerde studies	14
3.3	Gunstige effecten interventie	15
3.3.1	Overige overwegingen	19
3.4	Ongunstige effecten	20
3.4.1	Overige overwegingen	21
3.5	Ervaring	22
3.6	Toepasbaarheid	22
3.7	Gebruiksgemak	23
4	Eindbeoordeling	24
4.1	Bespreking relevante aspecten	24
4.1.1	Geregistreerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder	24
4.1.2	Werkingsmechanisme	24
4.1.3	Algemene bespreking	24
4.2	Eindconclusie	25
5	Farmacotherapeutisch Kompas	26
5.1	Oud advies	26
5.2	Nieuw advies	26
	Bijlage 1: Zoekstrategie	27
	Bijlage 2: Overzicht relevante studies	28
	Bijlage 3: Baseline tabel	30
	Bijlage 4: Overzicht geëxcludeerde studie	32

Bijlage 5 Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden	33
Literatuur	34

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
EPAR	<i>European public assessment reports</i>
GVS	Geneesmiddelenvergoedingssysteem
IGA	<i>Investigator's Global Assessment</i>
ILC	Aantal inflammatoire laesies (<i>inflammatory lesion count</i>)
FU	<i>Follow up</i>
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (<i>minimal clinically important difference</i>)
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NILC	Aantal niet-inflammatoire laesies (<i>non-inflammatory lesion count</i>)
NVDV	Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (<i>risk ratio</i>)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van clascoteron (Winlevi®) crème als behandeling van acne vulgaris bij volwassenen, en als behandeling van acne vulgaris in het gelaat bij adolescenten van 12 en ouder. Clascoteron, een androgeenreceptorremmer, is daarbij vergeleken met lokale retinoiden op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

Acne vulgaris, kortweg acne, is de medische term voor jeugdpuistjes. Acne 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. Voor de symptomatische behandeling van acne kunnen de volgende geneesmiddelen worden gebruikt: lokaal benzoylperoxide, lokale retinoiden, lokale of systemische antibiotica.

De registratiehouder vraagt om een vergoeding voor clascoteron crème bij de geregistreerde indicatie. Ze claimt dat clascoteron een gelijke waarde heeft ten opzichte van de lokale retinoiden adapaleen, adapaleen/benzoylperoxide, tretinoïne en trifaroteen.

De effectiviteit van clascoteron is onderzocht in twee multicenter, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde studies met een gelijke opzet (de CB-03-01/25 en CB-03-01/26 studie). De belangrijkste uitkomstmaat voor een gunstig effect is het IGA-succespercentage (IGA: Investigator's Global Assessment) na 12 weken behandelen. Daarnaast zijn het aantal inflammatoire laesies en het aantal niet-inflammatoire laesies gemeten. Kwaliteit van leven is niet onderzocht.

Er is geen gerandomiseerd onderzoek van voldoende kwaliteit beschikbaar dat clascoteron direct vergelijkt met middelen waar ruime ervaring mee is, namelijk adapaleen en tretinoïne, of met trifaroteen die later op de markt is gekomen. Bij een eerdere beoordeling van trifaroteen voor de behandeling van acne vulgaris is het Zorginstituut tot de conclusie gekomen dat de effecten van trifaroteen overeenkomen met die van tretinoïne, adapaleen, adapaleen/benzoylperoxide. Omdat er geen direct vergelijkende studies beschikbaar waren, is de beoordeling uitgevoerd met een naïeve indirecte vergelijking van de placebo-gecontroleerde studies van trifaroteen (PERFECT-1 en PERFECT-2 studie).

Uit de naïeve indirecte vergelijking blijkt dat er geen klinisch relevante verschillen zijn tussen clascoteron en trifaroteen voor genoemde uitkomstmaten. Het effect van clascoteron op IGA-succes is bescheiden te noemen (gecorrigeerde IGA-succespercentage rond 20% voor clascoteron versus rond 8% voor het vehiculum, dat wil zeggen crème zonder werkzame stof); het is vergelijkbaar met die van trifaroteen. Data van open label lange termijn studies tonen aan dat het effect van beide middelen tenminste tot het einde van de behandeling van 12 maanden aanhoudt. De bijwerkingsprofielen van beide middelen verschillen enigszins, maar er zijn geen relevante verschillen in het optreden van ernstige ongunstige effecten. Het aantal patiënten dat stopt vanwege bijwerkingen is bij clascoteron lager.

Het Zorginstituut concludeert dat er geen klinisch relevante verschillen zijn tussen clascoteron en trifaroteen. Op basis van een eerdere vergelijking tussen trifaroteen en andere retinoiden (tretinoïne, adapaleen, adapaleen/benzoylperoxide) concludeert het Zorginstituut ook dat er geen klinisch relevante verschillen zijn tussen clascoteron en de lokale retinoiden.

Clascoteron voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van acne vulgaris bij volwassenen, en voor de behandeling van acne vulgaris in het gelaat bij adolescenten van 12 en ouder. Zorginstituut Nederland concludeert op basis van de data dat clascoteron een gelijke waarde heeft ten opzichte van lokale retinoiden.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport ten

aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in de toets onderlinge vervangbaarheid van clascoteron (Winlevi®).

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van clascoteron bij de behandeling van acne vulgaris t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Clascoteron (Winlevi®) ^{1 2}

Type toedieningsvorm:
Crème

Geregistreerde indicatie:

Winlevi® is geïndiceerd voor de behandeling van acne vulgaris bij volwassenen, en voor de behandeling van acne vulgaris in het gelaat bij adolescenten (van 12 tot < 18 jaar).

Claim van de registratiehouder:

Clascoteron heeft bij de behandeling van acne vulgaris een gelijke waarde ten opzichte van adapaleen, adapaleen/benzoylperoxide, tretinoïne en trifaroteen.

Doseringsadvies:

Twee keer per dag ('s ochtends en 's avonds) een dunne laag crème aanbrengen op de aangedane huid.

De totale dagelijkse dosis voor volwassenen mag niet meer zijn dan 5 gram en voor adolescenten van 12 tot 18 jaar is dat maximaal 2 gram.

Samenstelling:

Elke gram crème bevat 10 mg clascoteron.

Werkingsmechanisme:

Clascoteron is een androgeenreceptorremmer. Na absorptie in de huid wordt clascoteron gehydrolyseerd tot cortexolon, een endogeen corticosteroïd met zwakke glucocorticoïde eigenschappen.

Clascoteron, met een chemisch structuur die lijkt op die van dihydrotestosteron, verdringt de binding van natuurlijke testosteron en dihydrotestosteron aan de androgenen receptoren in de huid. Door het tegen gaan van de effecten van androgenen op primaire humane sebocyten, leidt clascoteron tot minder talgproductie en talgaccumulatie, en een verlaging van inflammatoire mediators.

Bijzonderheid:

Clascoteron is in een fase 2 studie onderzocht als een mogelijke topische behandeling voor androgene alopecia.³

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Acne vulgaris, kortweg acne, is de medische term voor jeugdpuistjes. Acne 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. Meestal manifesteert acne zich voor het eerst in de puberteit. Bij de een zijn het enkele puistjes, bij de ander is het veel uitgebreider met mogelijk veel impact op de patiënt. Acne kan soms ook na de puberteit blijven bestaan of pas op volwassen leeftijd beginnen.

1.2.2 Symptomen en ernst ⁴

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:

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.

1.2.3 Prevalentie en incidentie ⁴

Van de adolescenten ontwikkelt de meerderheid in meer of mindere mate acne. Voor vrouwen en mannen samen zijn incidentie en prevalentie gemiddeld respectievelijk circa 7 en 14 per 1000 patiënten per jaar, omgerekend respectievelijk 126.000 en 252.000 patiënten per jaar voor de Nederlandse bevolking.

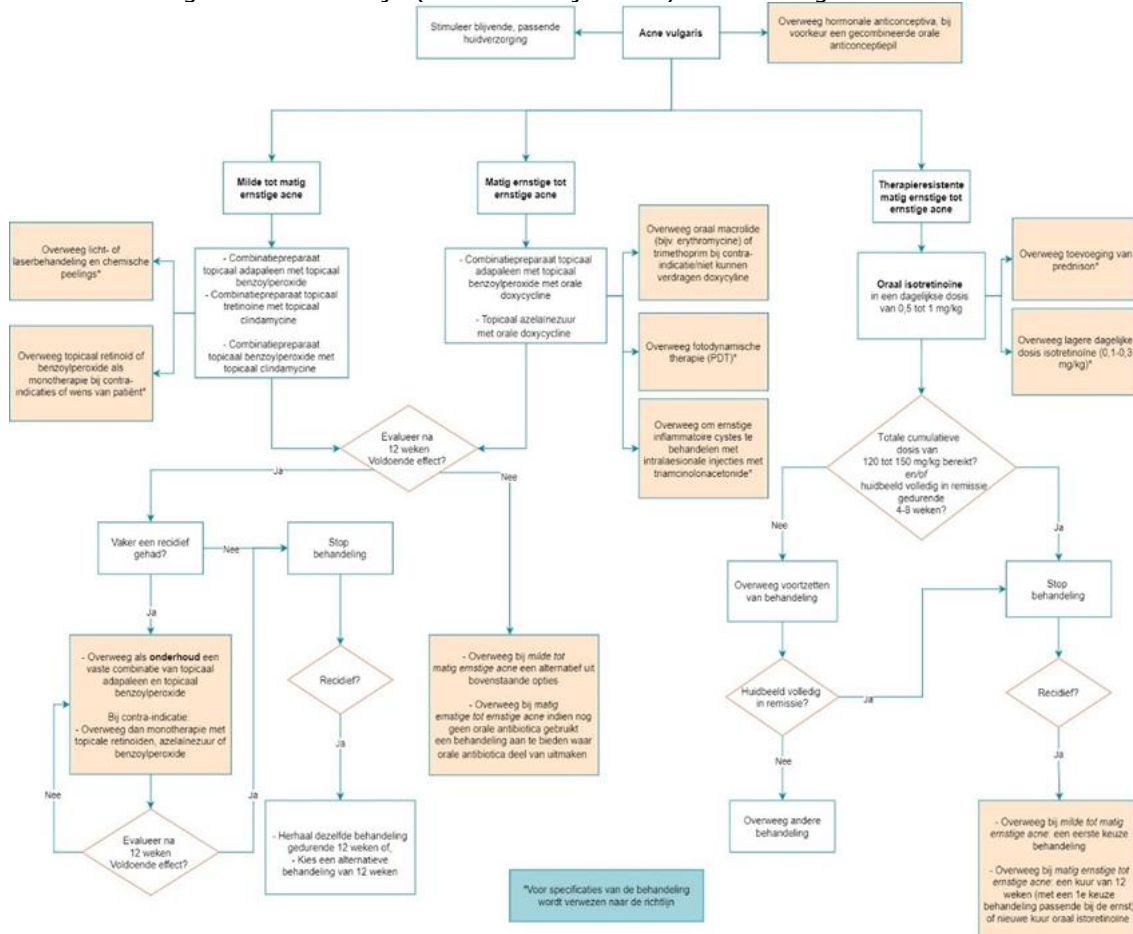
1.2.4 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

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 hieronder weergegeven.⁴ Lokale retinoïden kunnen op meerdere plekken in de behandeling bij acne vulgaris worden ingezet.

Tabel 1 Medicamenteus behandelingsbeleid bij acne			
	Milde acne	Matig-ernstige acne	Ernstige acne
Initiële behandeling	benzoylperoxide of adapaleen of tretinoïne (wissel als tussenstap eventueel tussen benzoylperoxide en adapaleen/tretinoïne)	benzoylperoxide, adapaleen of tretinoïne plus clindamycine of erytromycine lokaal	benzoylperoxide, adapaleen of tretinoïne plus oraal doxycycline
Vervolg-behandeling	benzoylperoxide, adapaleen of tretinoïne plus clindamycine of erytromycine lokaal (alternatief bij uitsluitend comedonen: benzoylperoxide plus adapaleen of tretinoïne)	benzoylperoxide, adapaleen of tretinoïne plus oraal doxycycline (bij onvoldoende effect: overweeg oraal isotretinoïne)	oraal isotretinoïne (hierbij geen lokale therapie nodig) (deze behandeling door huisarts of dermatoloog)

Bron: NHG-standaard Acne.⁴

De behandeling in de tweede lijn (NVDV-richtlijn 2022) ziet als volgt uit.⁵



Bron: NVDV-richtlijn Acne Vulgaris.⁵

In de Nederlandse behandelrichtlijnen (NHG-standaard 2017 en NVDV-richtlijn 2022) is clascoteron niet beschreven. Dit geldt ook voor trifaroteen, een geneesmiddel bij de behandeling van acne dat het Zorginstituut in 2020 heeft beoordeeld.⁶ Trifaroteen (Aklief®) is sinds augustus 2020 opgenomen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem.

In de Europese richtlijn (2025) is vermeld dat de werkgroep heeft besloten clascoteron nog niet op te nemen in het behandelalgoritme en de aanbevelingen omdat ten tijde van de inhoudelijke bespreking van de richtlijn de registratie van Winlevi® nog niet is goedgekeurd en er nog geen klinische ervaring mee was.⁷

1.2.5 Vergelijkende behandeling

Clascoteron is (nog) niet beschreven in de huidige behandelrichtlijnen. Volgens het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) is er nu te weinig data en ervaring met dit middel voor een therapeutische plaatsbepaling. Desgevraagd geeft de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) aan dat clascoteron, met een wezenlijk ander werkingsmechanisme, voornamelijk een vergelijkbare plaats in de behandeling heeft als topische retinoïden.

Volgens de registratiehouder heeft clascoteron een plaats in het behandelalgoritme die gelijk is aan die van adapaleen en tretinoïne.

Voor de beoordeling van clascoteron komen dus de lokale retinoïden (adapaleen, tretinoïne en trifaroteen) in aanmerking.

Bij onze eerdere beoordeling van trifaroteen (Aklief®) voor de behandeling van acne vulgaris is het Zorginstituut tot de conclusie gekomen dat de gunstige en ongunstige effecten van trifaroteen overeenkomen met die van tretinoïne, adapaleen, adapaleen/benzoylperoxide.⁶ Omdat de klinische studies met trifaroteen (RCT's) wat betreft de opzet beter aansluiten bij de klinische studies voor clascoteron dan die met adapaleen of tretinoïne, maken we bij deze beoordeling van clascoteron een vergelijking tussen clascoteron en trifaroteen.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet clascoteron (Winlevi®) crème bij acne vulgaris aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	Mensen met acne vulgaris van 12 jaar of ouder
Interventie	Clascoteron crème
Controle-interventie	lokale retinoïden: adapaleen, tretinoïne, trifaroteen
Cruciale uitkomsten	<u>Gunstige effecten</u> - IGA-succespercentage (IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>) - Kwaliteit van leven - Aantal inflammatoire laesies - Aantal niet-inflammatoire laesies <u>Ongunstige effecten</u> - Ernstige ongunstige effecten - Stakers wegens ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Tenminste 12 weken

2.1.2 Studieopzet en passend onderzoek

Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat de optimale studieopzet voor het beoordelen van de cruciale uitkomsten een *randomized controlled trial* (RCT) is.

2.1.3 Uitkomsten en klinische relevantiegrenzen

IGA-succespercentage

De primaire uitkomstmaat is het percentage proefpersonen dat 'succes' behaalde in week 12 (IGA succespercentage). Dit is een samengestelde maat. Een proefpersoon wordt beschouwd als succesvol behandeld bij een IGA-score van 'laesievrij' (score=0) of 'bijna laesievrij' (score=1), EN de IGA-score in week 12 is tenminste met 2 punten verminderd ten opzichte van de baseline.

Er zijn geen klinische relevantiegrenzen beschreven in de richtlijnen. In de EPAR van Winlevi® geeft de CHMP aan dat, volgens internationale richtlijnen, een verbetering van 10% als klinisch relevant wordt beschouwd.²

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven is een cruciale uitkomst. Voor de generieke kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar zoals bijvoorbeeld de EQ-5D. De EQ-5D (*EuroQol-5 Dimensions*) is een door de patiënt zelf ingevulde generieke vragenlijst en geeft een score tussen 0 en 1, waarbij 1 correspondeert met perfecte gezondheid.

De EQ-5D heeft een klinische relevantiegrens van 0,07 op de EQ-5D-Index of 7 punten op de VAS-score.

Inflammatoire laesies (ILC)

Een uitkomstmaat is de absolute verandering van het aantal inflammatoire laesies (ILC) in elke behandelgroep in week 12 ten opzichte van de baseline.

Niet inflammatoire laesies (NILC)

Een andere uitkomstmaat is de absolute verandering van het aantal niet-inflammatoire laesies (NILC) in elke behandelgroep in week 12 ten opzichte van de baseline.

Ernstige ongunstige effecten

De incidentie ernstige ongunstige effecten beschouwen we als cruciale uitkomst. Daarnaast zijn de meest frequent voorkomende ongunstige effecten die kunnen optreden bij de behandeling relevant.

Stakers als gevolg van ongunstige effecten

De incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten nemen we mee als cruciale uitkomst.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen *minimal important differences* (MIDs) zijn, worden indien mogelijk de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een *standardized mean difference* (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in mei 2026 een literatuursearch uitgevoerd naar publicaties over clascoteron en trifaroteen bij acne. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van het registratiedossier en de *European Public Assessment Report* (EPAR) van de *European Medicines Agency* (EMA).

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende **inclusiecriteria** zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Prospectieve klinische studies
- Gerandomiseerd onderzoek heeft de voorkeur
- Netwerk meta-analyses
- Systematische review

De volgende **exclusiecriteria** zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Observationele studies
- Congresbijdragen
- Niet-systematische reviews
- Beschouwende artikelen
- Case reports

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

Clascoteron

De zoekstrategie voor clascoteron resulteert in 20 referenties, waarvan drie gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. Het gaat om een artikel over twee fase 3 RCT's (CB-03-01/25 en CB-03-01/26)⁸ waarbij clascoteron crème wordt vergeleken met crème zonder werkzame stof (vehiculum), een aanvullende analyse voor de subgroep met mensen van 12 jaar of ouder (gepoolde data van beide RCT's)⁹ en een eenarmige, lange termijn extensiestudie.¹⁰

Verder is een fase 2 studie gepubliceerd waarbij clascoteron direct wordt vergeleken met tretinoïne. Omdat het om een klein aantal patiënten gaat en de opzet van de studie niet helemaal aansluit bij de PICO van deze beoordeling, worden de resultaten van deze studie alleen toegelicht bij de overige overwegingen.

Trifaroteen

De zoekstrategie voor trifaroteen resulteert in 6 referenties. De belangrijkste klinische studies zijn de PERFECT 1 en PERFECT 2 studie (fase 3 RCT's) die besproken zijn in onze beoordeling van Aklief®.⁶ Daarna (2022) is er een gepoolde analyse van beide RCT's gepubliceerd, die niet meer informatie bevat over de effectiviteit van trifaroteen dan de oorspronkelijke studies.¹¹

Dus: Er zijn geen directe vergelijkende studies uitgevoerd naar de effecten van clascoteron ten opzichte van trifaroteen bij patiënten met acne vulgaris. Voor beide middelen zijn wel vehiculum-gecontroleerde fase 3 RCT's beschikbaar. Hoewel een RCT mogelijk was geweest gaat het Zorginstituut akkoord met een naïeve indirecte vergelijking.

Een overzicht van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2 en de baseline karakteristieken van deze studies in bijlage 3. De geëxcludeerde studie is weergegeven in bijlage 4. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 5.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

Studies naar clascoteron

Fase 3 RCTs: clascoteron versus vehiculum

De CB-03-01/25 en CB-03-01/26 studies met clascoteron waren twee fase 3 gerandomiseerde, dubbelblinde, vehiculum gecontroleerde studies met een gelijke opzet, inclusie van patiënten en eindpunten.⁸

Aan de onderzoeken hebben proefpersonen deelgenomen met een *Investigator's Global Assessment* (IGA)-score voor matige of ernstige acne vulgaris in het gelaat (score van 3 of 4)*, 30 tot 75 inflammatoire laesies (papels, pustels en noduli), en 30 tot 100 niet-inflammatoire laesies (open en gesloten comedonen). Deelnemers vanaf 9 jaar werden gerandomiseerd (1:1) verdeeld naar clascoteron crème 1% of vehiculum crème, beide 2 keer per dag aangebracht gedurende 12 weken. Primaire uitkomstmaat is IGA-succespercentage. Secundaire uitkomstmaten zijn het aantal niet-inflammatoire laesies (NILC's) en aantal inflammatoire laesies (ILC).

Verder is een subgroep analyse uitgevoerd met de gepoolde data van beide RCT's voor mensen van 12 jaar of ouder.⁹

Lange termijn extensiestudie (LTE)

Na afloop van de 12 weken durende RCT fase kunnen deelnemers worden ingedeeld in de lange termijn vervolgstudie.¹⁰ De CB-03-01/27 studie is een open label, eenarmige extensie studie waarbij de deelnemers een aanvullende behandeling met clascoteron krijgen gedurende 9 maanden. De totale behandelduur wordt hiermee 12 maanden. Opgemerkt wordt dat de IGA-score hier anders wordt gedefinieerd: naast acne op het gezicht worden laesies op het lichaam ook betrokken.

* Bij de beoordeling van Winlevi® heeft de CHMP van de EMA heeft het volgende geoordeeld: Hoewel cruciale klinische studies zich alleen hebben gericht op acne vulgaris in het gezicht, hebben gegevens uit open-label langetermijnstudies naar acne vulgaris op de romp een vergelijkbaar effect aangetoond. Het is daarom acceptabel om de indicatie niet te beperken tot alleen acne vulgaris in het gezicht.²

Studies naar trifaroteen

Trifaroteen is onderzocht in twee fase 3 studies (de PERFECT-1 en PERFECT-2 studie)¹² met een gelijke opzet, met een hier opvolgende lange termijn studie [¹³] van 52 weken. De opzet van de PERFECT studies is vergelijkbaar met die van CB-03-01/25 en CB-03-01/26.

De PERFECT studies onderzoekt patiënten van 9 jaar of ouder met matige acne vulgaris in het gezicht (overeenkomend met IGA-score van 3) en op de romp (overeenkomend met een Physicians's Global Assessment (PGA) score van 3). De follow-up duur van de initiële RCT's is, net als de RCT's met clascoteron, eveneens 12 weken en de uitkomstmaten zijn vergelijkbaar.

De resultaten van de studies met trifaroteen zijn beschreven in onze beoordeling van (Aklief®).⁶ Verder is er nog een publicatie gevonden waarbij triafaroteen plus doxycycline werd onderzocht in vergelijking met placebo bij mensen met ernstige acne. Omdat het om een abstract gaat is deze publicatie geëxcludeerd.¹⁴

3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies (RCT's) is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. Er zijn geen belangrijke risico's op bias geconstateerd.

De resultaten voor de relevante uitkomstmaten uit de klinische studies van clascoteron en van trifaroteen staan in tabel 2.

IGA-succespercentage (12 weken)

Na 12 weken behaalde 16,1% (CB-03-01/25 studie) en 18,7% (CB-03-01/26 studie) van de mensen die behandeld zijn met **clascoteron** een positief resultaat (IGA-succes), bij de controle groepen was dat bij 7% respectievelijk 4,7% het geval. Na correctie (imputeren van ontbrekende data) zijn de succespercentages 18,4% en 20,3% voor de interventie groep en 9,0% en 6,5% voor de controle groep. In de subgroep met mensen van 12 jaar of ouder is het IGA-succespercentage vergelijkbaar met het percentage in de totale groep. Gepoolde data: 19,9% voor de interventiegroep met clascoteron versus 7,7% voor de controle groep.⁸

Na 12 weken behandelen met **trifaroteen** behaalde 29,4% (PERFECT-1 studie) en 42,3% (PERFECT-2 studie) IGA-succes, bij de controle groepen was dat 19,5% respectievelijk 25,7%.¹²

Om deze middelen indirect te vergelijken heeft het Zorginstituut de relatieve risico's (RR) berekend aan de hand van getallen die gepubliceerd zijn in het artikel. Bij de berekening van de RR voor clascoteron worden getallen bij niet-gecorrigeerde proportie gebruikt. Dit terwijl in het artikel van Hebert et al. wordt uitgegaan van de gecorrigeerde proportie (de absolute getallen hiervoor zijn helaas niet getoond in het artikel).⁸ Door deze correctie in de resultaten van de studies met clascoteron moet de indirecte vergelijking met trifaroteen met de nodig voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

De RR bij **clascoteron** zijn: 2,29 (95% BI: 1,47 tot 3,58; p=0,0003) en 3,99 (95%BI: 2,40 tot 6,65; p<0,0001).

De RR bij **trifaroteen** zijn: 1,51 (95% BI: 1,23 tot 1,85; p<0,0001) en 1,65 (95% BI: 1,40 tot 1,94; p<0,0001).

IGA-succes: Lange termijn effecten (LTE)

Van de 600 patiënten (≥12 jaar) die deelnamen aan de open label extensie studie met **clascoteron** hebben 343 mensen de studie afgerond. Het percentage van de patiënten met een IGA 0/1 in het gezicht nam toe van 32,2% (laatste beoordeling door onderzoeker in de RCT fase) tot 56,1% (na 12 maanden).²

Opgemerkt wordt dat interpretatie van deze resultaten bemoeilijkt wordt door het ontbreken van een controle groep. De LTE is een eenarmige studie waarbij veiligheid de primaire uitkomstmaat is. Daarnaast is de IGA-succespercentage in de LTE iets anders gedefinieerd dan in de RCT's. Nadere analyses in de EPAR laten zien dat patiënten die tijdens de RCT-fase zijn behandeld met het vehiculum een lager IGA-succespercentage heeft op t=6 maanden dan patiënten die eerder met clascoteron zijn behandeld. De reden voor dit verschil is onduidelijk.²

In de lange termijn studie met **trifaroteen** bereikte 65,1% van de deelnemers IGA-succes bij 52 weken.¹³ Ook hier geldt dat bij deze eenarmige extensie studie een controle groep ontbreekt.

Samengevat zijn er geen aanwijzingen dat er klinische relevante verschillen zijn tussen clascoteron en trifaroteen wat betreft het behalen van IGA-succes.

Kwaliteit van leven

Er zijn geen gepubliceerde gegevens over de effecten van clascoteron of van trifaroteen op de kwaliteit van leven.

Aantal inflammatoire laesies (ILC's)

Door de behandeling met clascoteron of met trifaroteen is de vermindering van het aantal ILC's groter in vergelijking met de behandeling met de vehiculum crème.

Na 12 weken behandelen met **clascoteron** is het verschil met de controle groep -3,8 (95%BI: -6,4 tot -1,3) in de CB-03-01/25 studie en -7,4 (95% BI: -9,8 tot -5,1) in de CB-03-01/26 studie.⁸

Bij de vergelijkende behandeling met **trifaroteen** is het verschil met de controle groep na 12 weken -3,6 (BI: -4,9 tot -2,2) in de PERFECT-1 studie en -5,6 (95% BI: -6,9 tot -4,3) in PERFECT-2 studie.¹²

Aantal niet-inflammatoire laesies (NILC's)

Ook het aantal NILC's wordt door behandeling met clascoteron of met trifaroteen meer verlaagd in vergelijking met de behandeling met het vehiculum crème.

Na 12 weken behandelen met **clascoteron** is het verschil met de controle groep -6,4 (95%BI: -10,3 tot -2,6) in de CB-03-01/25 studie en -8,6 (95% BI: -12,3 tot -4,9) in de CB-03-01/26 studie.⁸

Bij de vergelijkende behandeling met **trifaroteen** zijn de effecten op het aantal NILC's na 12 weken -7,1 (95% BI: -9,4 tot -4,8) in de PERFECT-1 studie en -8,8 (95% BI: -10,3 tot -6,6) in de PERFECT-2 studie.¹²

Samengevat zijn er geen aanwijzingen voor relevante verschillen tussen clascoteron en trifaroteen op de reductie van het aantal inflammatoire en niet-inflammatoire laesies.

Tabel 2: Gunstige effecten van clascoteron vergeleken met trifaroteen bij patiënten met acne vulgaris.

Studie met clascoteron	CB-03-01/25 ^[8]		CB-03-01/26 ^[8]		Lange-termijn Studie
	Clascoteron (N=353)	Vehiculum (N=355)	Clascoteron (N=369)	Vehiculum (N=363)	
IGA- succespercentage in week 12, n (%)	57 (16,1%)	25 (7%)	69 (18,7%)	17 (4,7%)	
- Relatieve risico [†] (95% BI; p-waarde)	2,29 (1,47 tot 3,58; p=0,0003		3,99 (2,40 tot 6,65; p<0.0001		
- Gecorrigeerde proportie, IGA- succespercentage in week 12, % [*]	18,4%	9,0%	20,3%	6,5%	
- Gecorrigeerde proportie, IGA-succespercentage voor de subgroup van 12 jaar of ouder (N=709) in week 12, % ^{*§}	19,9%	7,7%			
IGA- succespercentage bij week 52 ^[10]					48,8%
Aantal inflammatoire laesies (ILCs), absoluut verschil in week 12 ten opzichte van baseline	-19,3	-15,5	-20,0	-12,6	
- Verschil, punschatter (95% BI; p-waarde)	-3,8 (-6,4 tot -1,3; p=0,03)	--	-7,4 (-9,8 tot -5,1; p<0,001)	--	

[†] De relatieve risico's zijn door het Zorginstituut berekend op basis van getallen zoals gepubliceerd in het artikel van Hebert et al. ^[8] (voor clascoteron; niet gecorrigeerde proportie) of in het artikel van Tan et al. ^[12] (voor trifaroteen).

^{*} Het gecorrigeerde percentage patiënten met een IGA-succes na clascoteron behandeling werd gedefinieerd als een verlaging van de IGA-score met ten minste 2 punten ten opzichte van de baseline en een IGA-score van 0 of 1 in week 12 (logistische regressie met meervoudige imputatie voor willekeurig ontbrekende gegevens). Er werd een logistisch regressiemodel gebruikt met behandeling en gecombineerde analysecentra als vaste effecten om het percentage proefpersonen met een verlaging van de IGA-score met ten minste 2 punten ten opzichte van de baseline en een IGA-score van 0 of 1 in week 12 te vergelijken.⁸

[§] Analyse met gepoolde data afkomstig van CB-03-01/25 en CB-03-01/26.

Aantal niet-inflammatoire laesies (NILCs), absoluut -19,4 -13,0 -19,4 -10,8
verschil in week 12 ten opzichte van baseline

- Verschil, punschatter (95% BI; p-waarde) -6,4 (-10,3 tot -2,6; p<0,001) -8,6 (-12,3 tot -4,9; p<0,001) --

Studie met trifaroteen

PERFECT-1 ^[12]

PERFECT-2 ^[12]

Trifaroteen
(N=612)

Vehiculum
(N=596)

Trifaroteen
(N=602)

Vehiculum
(N=610)

IGA- succespercentage in 12 weken

180 (29,4%)

116
(19,5%)

255 (42,3%)

157 (25,7%)

- Relatieve risico[†]
(95% BI; p-waarde)

1,51
(1,23 tot 1,85; p<0,0001)

1,65
(1,40 tot 1,94; p<0,0001)

IGA- succespercentage bij 52 weken ^[13]

65,1%

Aantal inflammatoire laesies, 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 vehiculum
(95% BI; p-waarde)

-3,6
(-4,9 tot -2,2; p<0,001)

-5,6
(-6,9 tot -4,3; p<0,001)

Aantal niet-inflammatoire laesies, 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 vehiculum
(95%BI; p-waarde)

-7,1
(-9,4 tot -4,8; p<0,001)

-8,8
(-10,3 tot -6,6; p<0,001)

IGA= Investigator's Global Assessment; 95%BI= 95% betrouwbaarheidsinterval; LS= least squares; SE= standard error.

3.3.1 Overige overwegingen

In de klinische studies met clascoteron is alleen acne op het gezicht onderzocht. Uit de lange termijn studie is gebleken dat clascoteron een vergelijkbaar effect heeft op acne vulgaris op de romp. In de LTE-studie nam de groep met een IGA-score van 0 of 1 op het lichaam toe van 40,2% (laatste beoordeling door onderzoeker in de RCT fase) tot 59,2% (na 9 maanden).²

In een fase 2 studie met een beperkt aantal patiënten wordt clascoteron direct vergeleken met tretinoïne (CB-03-01/03).¹⁵

Aan deze studie namen 77 mannen deel met een IGA-score van 2-3 (gezicht). Zij werden ingedeeld in groepen met placebo crème (vehiculum), clascoteron 1% crème, of tretinoïne 0,05% crème.

De crèmes worden eenmaal per dag voor de nacht aangebracht gedurende 8 weken. Deze studie kent een aantal belangrijke verschillen in vergelijking met de registratiestudies voor clascoteron (CB-03-01/25 en CB-03-01/26): het gaat om volwassenen met een IGA-score van 2-3, de gebruikte dosering is 1 maal per dag (geregistreerde dosering is 2 keer per dag) en vrouwen zijn niet onderzocht. De resultaten van deze studie zien er als volgt uit.

Table 2 Effect on Investigator's Global Assessment

Treatment	Subjects achieving 'success', n (%)	Subjects shifted from score 2-3 to score 0-1, n (%)
Placebo (n = 14)	1 (7)	2 (14)
Tretinoin (n = 26)	3 (12)	7 (27)
CB-03-01 (n = 27)	6 (22)	11 (41)

Bron: Trifu et al. 2022.¹⁵

Het IGA-succespercentage in de groep met clascoteron (CB-03-01; n=27) is 22%. Deze is numeriek hoger dan de groep die behandeld is met tretinoïne (12%) of placebo crème (7%). De verschillen zijn echter niet statistisch significant.

De NVDV is het eens met het voorstel van het Zorginstituut dat clascoteron een gelijke waarde heeft in vergelijking met de lokale retinoiden. NVDV benadrukt het unieke werkingsmechanisme van clascoteron wat als aanvulling gezien wordt op de huidige behandelingsmogelijkheden.

Het NHG daarentegen vindt het bewijs onvoldoende om een gelijke waarde te kunnen concluderen. NHG is van mening dat de onderzoeksdata te gering zijn om een uitspraak te kunnen doen.

3.4 Ongunstige effecten

De meest voorkomende bijwerkingen van **clascoteron** zijn plaatselijke huidreacties, zoals erytheem (11,5%), schilfering/droogheid (10,0%), pruritus (7,4%) en steken/branden (4,0%). Deze bijwerkingen waren meestal zelfbeperkend en verdwenen tijdens het gebruik van dit geneesmiddel. Verder wordt bijnieronderdrukking (via uitslagen van laboratoriumonderzoeken) gerapporteerd tijdens behandeling met clascoteron. Suppressie van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as (HPA-as suppressie) werd waargenomen bij 1/20 (5%) van de volwassenen en bij 2/11 (9%) van de adolescenten. Hierbij werden geen klinische tekenen of symptomen van bijnieronderdrukking waargenomen. Na stopzetting van de behandeling normaliseerden de uitslagen van het laboratoriumonderzoek binnen 4 weken.¹

De voornaamste bijwerkingen van **lokale retinoïden** zijn irritatie van de huid, zoals erytheem, branderigheid, droogheid en schilfering; en verhoogde gevoeligheid voor zonlicht. Lokale huidreacties als erytheem, schilfering, droogheid en branderigheid in het gezicht zijn het hevigst in week 1 en op de romp in week 2 tot 4, en nemen af bij voortzetting van het gebruik.¹⁶

Ernstige ongunstige effecten

Clascoteron: Volgens de EPAR waren bij 10 personen die met clascoteron werden behandeld en bij twee proefpersonen die het vehiculum kregen een ernstige bijwerking gemeld. Geen van de ernstige bijwerkingen werd als gerelateerd aan de studiemedicatie beschouwd.²

In de klinische studies was de incidentie van behandelingsgerelateerde bijwerkingen (TEAE's) tussen de behandelingsgroepen vergelijkbaar. De meeste TEAE's waren mild of matig van ernst; er waren geen ernstige TEAE's bij patiënten behandeld met clascoteron, en 2 (0,3%) patiënten behandeld met het vehiculum ondervonden ernstige TEAE's.⁸

In de eenarmige lange termijn studie van 52 weken ondervonden 72 deelnemers (11,9%) 110 milde bijwerkingen, 51 patiënten (8,4%) hadden 71 matige bijwerkingen en 7 patiënten (1,2%) hadden 10 ernstige bijwerkingen.¹⁰

Trifaroteen: Ernstige bijwerkingen die als gerelateerd aan trifaroteen therapie werden beschouwd, werden gemeld bij 6 proefpersonen in de PERFECT 1 studie (4 met huidirritatie, 1 met zonnebrand en 1 met allergische dermatitis) en 3 proefpersonen in de PERFECT 2 studie (1 met pijn op de aanbrengplaats, 1 met erosie op de aanbrengplaats en 1 met irritatie op de aanbrengplaats), tegenover geen enkele in de controlegroep.¹²

In de eenarmige lange termijn studie met trifaroteen werden bij 12,6% van de deelnemers een behandeling gerelateerde bijwerking gemeld. Hiervan is geen enkel ernstig.¹³

Stakers als gevolg van ongunstige effecten

Clascoteron: Zeventien patiënten stopten de behandeling vanwege bijwerkingen: 5/722 (0,7%) van hen kregen clascoteron crème en 12/718 (1,7%) kregen het vehiculum.⁸

Trifaroteen: Bijwerkingen leidden tot stopzetting van de behandeling is gerapporteerd bij 12/612 (1,9%; PERFECT 1 studie) en 7/612 (1,2%; PERFECT 2 studie) van de patiënten die de trifaroteen crème gebruikten en bij geen enkele patiënt in de controle groep.¹²

Er zijn geen aanwijzingen voor relevante verschillen tussen clascoteron en trifaroteen in het optreden van ernstige ongunstige effecten, het aantal events na 12 weken behandelen is laag. Het aantal stakers wegens ongunstige effecten door clascoteron is procentueel wat lager dan bij trifaroteen. Door de kleine aantallen en het ontbreken van betrouwbaarheidsintervallen is het niet met zekerheid te zeggen of het een klinisch relevant verschil betreft.

Interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten	
CB0-03-01/25 (clascoteron)	Interventie: 0/353 (0%)
	Controle: 1/355 (0,3%)
CB0-03-01/26 (clascoteron)	Interventie: 0/369 (0%)
	Controle: 1/363 (0,3%)
PERFECT-1 (trifaroteen)	Interventie: 6/612 (1%)

	Controle: 0/596 (0%)
PERFECT-2 (trifaroteen)	Interventie: 3/612 (0,5%)
	Controle: 0/596 (0%)
Stakers als gevolg van ongunstige effecten	
CB0-03-01/25 (clascoteron)	Interventie: 3/353 (0,8%)
	Controle: 4/355 (1,1%)
CB0-03-01/26 (clascoteron)	Interventie: 2/369 (0,5%)
	Controle: 8/363 (2,2%)
PERFECT-1 (trifaroteen)	Interventie: 12/612 (1,9%)
	Controle: 0/596 (0%)
PERFECT-2 (trifaroteen)	Interventie: 7/612 (1,2%)
	Controle: 0/596 (0%)
In het artikel van Hebert et al 2020 [8] zijn alleen gepoolde getallen vermeld over de bijwerkingen van clascoteron versus controle groep. Specifieke getallen van beide studies (CB0-03-01/25 en CB0-03-01/26) zijn te vinden in de EPAR van Winlevi® (paragraaf 2.5.8.2). ²	

3.4.1 Overige overwegingen

In een netwerk meta-analyse van Huang et al zijn de effecten van verschillende behandelingen voor acne met elkaar vergeleken, inclusief staken van de behandeling vanwege bijwerkingen.¹⁷ In totaal werden 132 onderzoeken geanalyseerd. De odds ratio's voor stoppen van de behandeling door bijwerking verschilden niet significant van placebo voor de meeste (26 van de 35) interventies. Topische trifaroteen had de hoogste odds ratio voor stopzetting, gevolgd door topische tazaroteen en de combinatie van een topisch retinoïde en benzoylperoxide. Clascoteron heeft de laagste odds ratio. Alle percentages van stakers bleven echter laag, zelfs voor topische trifaroteen (2%).

De CHMP van de EMA is tot de conclusie gekomen dat het veiligheidsprofiel van clascoteron bij de behandeling van acne vulgaris bij volwassenen als voldoende gekarakteriseerd kan worden beschouwd.² Wat betreft adolescenten vanaf 12 jaar zijn er echter grote veiligheidsrisico's verbonden aan het effect van clascoteron op de HPA-as en de gonadotrope activiteit, aldus de CHMP. Langdurige blootstelling bij adolescenten zou mogelijk kunnen leiden tot groeivertraging en/of een verstoring van de seksuele rijping. In de eerste instantie wordt het veiligheidsprofiel van clascoteron bij de behandeling van acne vulgaris bij adolescenten van 12 tot en met 18 jaar daarom als niet gunstig beschouwd. Hiervoor zijn aanvullende analyses aangeleverd.^{2 9} Na herbeoordeling door de EMA is deze conclusie bijgesteld. Onder andere omdat het om een lokale toepassing gaat, waardoor systemische absorptie als verwaarloosbaar kan worden beschouwd. Bij gebruik van clascoteron conform de aanbevolen dosering schat de CHMP dat de kans op HPA-as suppressie als gering. Wel wordt hiervoor gewaarschuwd in de SmPC.¹ Om die reden is de toepassing van clascoteron bij adolescenten beperkt tot het gelaat alleen en wordt er een lagere maximum dosering per dag aangeven (2 gram in plaats van 5 gram bij volwassenen).

3.5 Ervaring

De ervaring met clascoteron is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Ervaring met clascoteron vergeleken met trifaroteen, tretinoïne en adapaleen.

	<i>clascoteron</i>	<i>trifaroteen</i>	<i>Tretinonine, adapaleen</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X		
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		X	
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>			X

Clascoteron (Winlevi®) is sinds oktober 2025 geregistreerd als geneesmiddel. Op dit moment (juni 2026) is clascoteron in Nederland nog niet in de handel gebracht. De ervaring is dus beperkt.

De registratiehouder merkt op dat clascoteron in 2020 is geregistreerd in de Verenigde Staten en sindsdien in de VS (en Canada) op ruime schaal is voorgeschreven. De ervaring in de Nederlandse behandelpraktijk is echter nog steeds te beschouwen als beperkt.

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

Conclusie: Er is ruime ervaring met adapaleen en tretinoïne. De ervaring met trifaroteen is voldoende en de ervaring met clascoteron is beperkt in Nederland.

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC.¹ De toepasbaarheid van clascoteron is vergelijkbaar met die van lokale retinoïden.

De pediatrische populatie (**12-18 jaar**) heeft mogelijk een verhoogd risico op HPA-as-suppressie. Om de systemische opname te verminderen, moet het gebruik bij adolescenten beperkt blijven tot uitsluitend het gelaat en een maximale dosering van 2 gram in plaats van 5 gram per dag.

Clascoteron is gecontra-indiceerd voor vrouwen die **zwanger** zijn of willen worden. Dit geldt overigens ook voor de retinoïden (trifaroteen, adapaleen en tretinoïne).

Clascoteron wordt in het lichaam omgezet tot cortexolon. Hoewel de systemische blootstelling na een lokale toepassing nagenoeg verwaarloosbaar is, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik met **glucocorticoïde geneesmiddelen**.

Bij gebruik van lokale retinoïden is meer kans op post-inflammatoire hyperpigmentatie bij een donkere huid.

Conclusie: De toepasbaarheid van clascoteron is vergelijkbaar met die van de lokale retinoïden. Er zijn geen relevante verschillen in contra-indicaties, interacties, waarschuwingen en voorzorgen en het gebruik bij specifieke patiëntpopulaties.

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van clascoteron is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruiksgemak van clascoteron vergeleken met lokale retinoïden

	clascoteron	<i>Trifaroteen, adapaleen, tretinoïne</i>
Toedieningswijze	lokaal	lokaal
Toedieningsfrequentie	2 keer per dag	1 keer per dag

clascoteron moet twee keer per dag worden aangebracht. Bij de lokale retinoïden (trifaroteen, adapaleen en tretinoïne) is de dosering een maal per dag.

Conclusie: Er zijn geen klinische relevante verschillen in het gebruiksgemak.

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

4.1.1 *Geregistreerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder*

Clascoteron (Winlevi®) is geïndiceerd voor de behandeling van acne vulgaris bij volwassenen, en voor de behandeling van acne vulgaris in het gelaat bij adolescenten (van 12 tot 18 jaar). De registratiehouder claimt dat clascoteron een gelijke waarde heeft ten opzichte van adapaleen, adapaleen/benzoylperoxide, tretinoïne en trifaroteen.

4.1.2 *Werkingsmechanisme*

Clascoteron is een androgeenreceptorremmer, een middel met een nieuw werkingsmechanisme voor de behandeling van acne vulgaris. Dit middel blokkeert receptoren voor androgenen (mannelijke geslachtshormonen, zoals testosteron) die ervoor zorgen dat klieren in de huid oliën aanmaken. Als gevolg daarvan raken de poriën in de huid verstopt met overtollige olie en huidcellen, wat leidt tot acne.² De NVDV benadrukt het belang van het nieuwe werkingsmechanisme ten opzichte van de lokale retinoïden.

Lokale retinoïden, waaronder trifaroteen, hebben een ander werkingsmechanisme. Deze middelen normaliseren de differentiatie en proliferatie van folliculaire epitheelcellen. Ze veroorzaken ontstekingsachtige veranderingen in de epidermis en het follikelwitteel waarvoor de productie van hoorncellen versnelt. Hierdoor hebben deze cellen een minder sterke binding met elkaar waardoor ze makkelijker via de follikelopening worden afgestoten en zich niet ophopen in het talgklierkanaal. Verder werken de lokale retinoïden anti-inflammatoir.

4.1.3 *Algemene bespreking*

Voor de beoordeling van clascoteron bij de behandeling van acne vulgaris is het wenselijk dat clascoteron direct wordt vergeleken met lokale retinoïden. Deze ontbreekt echter. Het Zorginstituut is akkoord met een indirecte vergelijking zoals ook bij eerdere beoordelingen voor acne vulgaris is gedaan.

Benzoylperoxide, adapaleen en tretinoïne worden in de praktijk het meest toegepast, met deze middelen is ook meer ervaring. Voor deze oudere middelen ontbreken echter goed opgezette RCT's. Bij onze eerdere beoordeling van trifaroteen (Aklief®) voor de behandeling van acne vulgaris is het Zorginstituut tot de conclusie gekomen dat de gunstige en ongunstige effecten van trifaroteen overeenkomen met die van tretinoïne, adapaleen, adapaleen/benzoylperoxide.⁶ Omdat voor trifaroteen wel RCT's beschikbaar zijn, maken we bij de beoordeling van Winlevi® een indirecte vergelijking tussen clascoteron en trifaroteen.

Uit de naïeve indirecte vergelijking tussen clascoteron en trifaroteen blijkt dat er na 12 weken behandeling geen klinisch relevante verschillen zijn voor wat betreft het IGA-succespercentage. Ook het effect in het verminderen van het aantal inflammatoire en niet-inflammatoire laesies lijken niet klinisch relevant te verschillen tussen een behandeling met clascoteron en een behandeling met trifaroteen. Over eventuele effecten op de kwaliteit van leven kan helaas voor beide behandelingen geen uitspraak worden gedaan, daarvoor zijn geen gepubliceerde gegevens beschikbaar. Wat betreft de ongunstige effecten lijken er geen relevante verschillen te zijn tussen clascoteron en trifaroteen.

Het effect van clascoteron is bescheiden te noemen (gecorrigeerde IGA-succespercentage rond 20% voor clascoteron versus rond 8% voor vehiculum); het is vergelijkbaar met die van trifaroteen. Data van een open label lange termijn studie tonen aan dat het effect tenminste tot het einde van de behandeling van 12 maanden aanhoudt.

Volgens de EMA is het gunstige effect van clascoteron met name gedreven door patiënten met matige acne vulgaris in het gezicht. Omdat gegevens uit open-label lange termijn studies naar acne vulgaris op de romp een vergelijkbaar effect heeft aangetoond, is de registratie voor volwassenen uitgebreid naar acne in het algemeen (gezicht en lichaam).² Het Zorginstituut kan zich hierin vinden.

De NVDV steunt de conclusie van een gelijke waarde van clascoteron in vergelijking met lokale retinoïden, maar het NHG ziet graag eerst meer data om tot een uitspraak te komen. Zorginstituut is het eens met het NHG dat er nog onzekerheden zijn, maar vindt de aangeleverde data voldoende voor een opname in het pakket.

Volgens de behandelrichtlijnen kan aan de behandeling met benzoylperoxide, adapaleen of tretinoïne een antibioticum (lokaal of oraal) worden toegevoegd. De combinatie van clascoteron met een antibioticum is echter niet onderzocht, eventuele effecten van de combinatiebehandeling is dus niet aangetoond. Dit geldt ook voor een combinatiebehandeling van clascoteron met lokale retinoïden of met benzoylperoxide.

Met de lokale retinoïden tretinoïne, adapaleen is de ervaring ruim. Met clascoteron is in Nederland weinig ervaring, maar dit middel is in het buitenland wel langer in gebruik. Eventuele rebound effect van acne na het stoppen van de behandeling met clascoteron of retinoïden is niet onderzocht.

Op basis van onze beoordeling concludeert het Zorginstituut, ondanks de onzekerheden door de indirecte aard van de vergelijking, dat clascoteron bij de behandeling van acne vulgaris van mensen van 12 jaar of ouder, een vergelijkbaar effect heeft als trifaroteen. Omdat het Zorginstituut eerder geconcludeerd heeft dat trifaroteen vergelijkbaar is met de lokale retinoïden adapaleen en tretinoïne is clascoteron ook vergelijkbaar met deze middelen.

4.2 Eindconclusie

Clascoteron voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van acne vulgaris bij volwassenen, en voor de behandeling van acne vulgaris in het gelaat bij adolescenten (van 12 tot 18 jaar).

Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een gelijke waarde heeft ten opzichte van de lokale retinoïden.

5 Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

De behandeling van acne vulgaris in de eerstelijnszorg 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. Overweeg monotherapie met isotretinoïne bij ernstige of therapieresistente matig ernstige acne bij onvoldoende effect van een oraal antibioticum; verwijs hiervoor naar de dermatoloog of behandel eventueel zelf.

5.2 Nieuw advies

De behandeling van acne vulgaris in de eerstelijnszorg 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. Overweeg monotherapie met isotretinoïne bij ernstige of therapieresistente matig ernstige acne bij onvoldoende effect van een oraal antibioticum; verwijs hiervoor naar de dermatoloog of behandel eventueel zelf.

Clascoteron is niet opgenomen in de behandelrichtlijnen voor acne.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in mei 2026 met de volgende zoektermen:

Acne [title/abstract] AND clascoterone [title/abstract] AND clinical trial.

(trifarotene [Title/Abstract]) AND (acne [Title/Abstract]) AND clinical trial

Bijlage 2: Overzicht relevante studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Follow up
Hebert et al, 2020 ⁸	Fase 3, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde multicenter studie	708 in studie CB-03-01/25 732 in studie CB-03-01/25	Mannen en niet-zwangere vrouwen van 9 jaar en ouder met matige of ernstige gezichtsacne met 30 tot 75 inflammatoire laesies en 30 tot 100 niet-inflammatoire laesies.	<i>Interventie-arm:</i> Clascoteron 10 mg/g crème 2dd <i>Placebo-arm:</i> Crème zonder werkzame stof (vehiculum)	- Mate van succes (percentage van patiënten dat een IGA score van 0 of 1 behaalde bij 12 weken) - Absolute verandering in aantal inflammatoire laesies van 0 naar 12 weken - Absolute verandering in aantal niet-inflammatoire laesies van 0 naar 12 weken - ongunstige effecten	12 weken
Eichenfield 2020 ¹⁰	Open, eenarmig lange termijn extensie studie	609	Zie hierboven (CB-03-01/25 en CB-03-01/26)	Eenarmig (clascoteron)	- Ongunstige effecten	52 weken
Tan et al. 2019 ¹²	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 (vehiculum)	- Mate van succes (percentage van patiënten dat een IGA score van 0 of 1 behaalde bij 12 weken) - Absolute verandering in aantal inflammatoire laesies van 0 naar 12 weken - Absolute verandering in aantal niet-inflammatoire laesies van 0 naar 12 weken	12 weken

Blume-Peytavi et al. ¹³	Fase 3, open-label multicenter studie	453	Zie hierboven (PERFECT-1 en PERFECT-2)	Trifaroteen 50 µg/g crème	- Mate van succes (percentage van patiënten dat een IGA score van 0 of 1 behaalde bij 12 weken) - Verbetering van acne in het gezicht volgens de patient op een 6-punten Schaal (0=complete verbetering, 5=verslechterd)
------------------------------------	---------------------------------------	-----	--	---------------------------	---

Bijlage 3: Baseline tabel

Table 1. Baseline Demographic and Clinical Characteristics of Patients in Studies CB-03-01/25 and CB-03-01/26

Characteristic	Studies, No. (%)			
	CB-01-01/25		CB-03-01/26	
	Clascoterone (n = 353)	Vehicle (n = 355)	Clascoterone (n = 369)	Vehicle (n = 363)
Sex				
Male	132 (37.4)	140 (39.4)	126 (34.1)	142 (39.1)
Female	221 (62.6)	215 (60.6)	243 (65.9)	221 (60.9)
Age, median (range), y	18.0 (10-58)	18.0 (9-50)	18.0 (10-50)	18.0 (11-42)
Race				
White	298 (84.4)	297 (83.7)	357 (96.7)	348 (95.9)
Asian	9 (2.5)	10 (2.8)	0	4 (1.1)
Black or African American	31 (8.8)	38 (10.7)	7 (1.9)	6 (1.7)
Other	15 (4.2)	10 (2.8)	5 (1.4)	5 (1.4)
Fitzpatrick skin type				
I	7 (2.0)	7 (2.0)	7 (1.9)	12 (3.3)
II	111 (31.4)	111 (31.3)	122 (33.1)	107 (29.5)
III	122 (34.6)	121 (34.1)	170 (46.1)	166 (45.7)
IV	63 (17.8)	64 (18.0)	57 (15.4)	54 (14.9)
V	27 (7.6)	23 (6.5)	7 (1.9)	21 (5.8)
VI	23 (6.5)	29 (8.2)	6 (1.6)	3 (0.8)
Baseline IGA score				
3 (moderate)	292 (82.7)	291 (82.0)	305 (82.7)	313 (86.2)
4 (severe)	61 (17.3)	64 (18.0)	64 (17.3)	50 (13.8)
TLC, mean (SD)	101.5 (25.12)	103.6 (26.13)	105.7 (25.76)	104.6 (24.18)
NILC, mean (SD)	59.1 (22.19)	60.7 (22.09)	62.8 (21.37)	63.3 (20.52)
ILC, mean (SD)	42.4 (11.77)	42.9 (12.31)	42.9 (12.20)	41.3 (10.96)

Abbreviations: IGA, Investigator's Global Assessment; ILC, inflammatory lesion count; NILC, noninflammatory lesion count; TLC, total lesion count.

Bron: Hebert et al 2020.⁸

Table I. Patient characteristics (intent-to-treat population)

Characteristic	PERFECT 1			PERFECT 2		
	Trifarotene 50 µg/g (n = 612)	Vehicle (n = 596)	Overall (N = 1208)	Trifarotene 50 µg/g (n = 602)	Vehicle (n = 610)	Overall (N = 1212)
Age, y						
n	612	596	1208	602	610	1212
Mean (SD)	19.6 ± 6.88	19.3 ± 5.89	19.4 ± 6.41	19.6 ± 6.2	19.9 ± 6.4	19.7 ± 6.3
Median	17	18	18	18	18	18
(Min, max)	(9, 58)	(10, 50)	(9, 58)	(11.0, 49.0)	(11.0, 46.0)	(11.0, 49.0)
Age categories, n (%)						
<18 y	314 (51.3)	278 (46.6)	592 (49.0)	276 (45.8)	294 (48.2)	570 (47.0)
≥18 y	298 (48.7)	318 (53.4)	616 (51.0)	326 (54.2)	316 (51.8)	642 (53.0)
Sex, n (%)						
Male	307 (50.2)	272 (45.6)	579 (47.9)	245 (40.7)	272 (44.6)	517 (42.7)
Female	305 (49.8)	324 (54.4)	629 (52.1)	357 (59.3)	338 (55.4)	695 (57.3)
Race, n (%)						
White	508 (83.0)	484 (81.2)	992 (82.1)	565 (93.9)	554 (90.8)	1119 (92.3)
Black or African American	47 (7.7)	49 (8.2)	96 (7.9)	27 (4.5)	42 (6.9)	69 (5.7)
Asian	23 (3.8)	32 (5.4)	55 (4.6)	2 (0.3)	6 (1.0)	8 (0.7)
American Indian or Alaska Native	11 (1.8)	5 (0.8)	16 (1.3)	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.2)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
Multiple	8 (1.3)	10 (1.7)	18 (1.5)	2 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.3)
Other	14 (2.3)	15 (2.5)	29 (2.4)	5 (0.8)	3 (0.5)	8 (0.7)
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino	135 (22.1)	148 (24.8)	283 (23.4)	60 (10.0)	62 (10.2)	122 (10.1)
Not Hispanic or Latino	477 (77.9)	448 (75.2)	925 (76.6)	542 (90.0)	548 (89.8)	1090 (89.9)
Skin phototype, n (%)						
Type I	31 (5.1)	34 (5.7)	65 (5.4)	36 (6.0)	37 (6.1)	73 (6.0)
Type II	197 (32.2)	182 (30.5)	379 (31.4)	274 (45.5)	249 (40.8)	523 (43.2)
Type III	233 (38.1)	227 (38.1)	460 (38.1)	233 (38.7)	248 (40.7)	481 (39.7)
Type IV	97 (15.8)	91 (15.3)	188 (15.6)	33 (5.5)	38 (6.2)	71 (5.9)
Type V	43 (7.0)	48 (8.1)	91 (7.5)	14 (2.3)	19 (3.1)	33 (2.7)
Type VI	11 (1.8)	14 (2.3)	25 (2.1)	12 (2.0)	19 (3.1)	31 (2.6)
Baseline disease characteristics, mean ± SD						
Facial inflammatory lesions	34.7 ± 13.02	34.8 ± 13.612	34.8 ± 13.31	36.1 ± 12.47	37.1 ± 15.06	36.6 ± 13.84
Facial noninflammatory lesions	54.0 ± 28.55	52.8 ± 26.08	53.4 ± 27.35	50.6 ± 25.93	51.2 ± 25.75	50.9 ± 25.83
Trunk inflammatory lesions	36.9 ± 17.89	35.6 ± 16.70	35.3 ± 17.32	39.0 ± 16.16	39.1 ± 17.41	39.1 ± 16.80
Trunk noninflammatory lesions	46.4 ± 21.57	47.5 ± 21.94	46.9 ± 21.75	46.1 ± 20.17	45.7 ± 19.58	45.9 ± 19.87

SD, Standard deviation.

Bron: Tan et al ¹²

Bijlage 4: Overzicht geëxcludeerde studie

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Del Rosso, 2022 ¹⁴	Abstract

Bijlage 5 Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG ¹	17 oktober 2025	Samenvatting van de productkenmerken Winlevi®
EMA / CBG ²	17 oktober 2025	European Public Assessment Report (EPAR) Winlevi®
EMA / CBG ¹⁸	26 februari 2020	Samenvatting van de productkenmerken Akliel®
EAVD ⁷	2026	Richtlijn: Europese richtlijn van de EAVD (2012 en 2016).
NVDV ⁵	2022	Richtlijn Acne vulgaris
NHG ⁴	2017	NHG-Standaard Acne.

Literatuur

- ¹ College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. 2025. SmPC Winlevi®. Te raadplegen via: <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH:::P0 DOMAIN,P0 LANG,P3 RVG1:H,NL,13 2427>
- ² College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. 2025. EPAR Winlevi. Te raadplegen via: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/winlevi-epar-public-assessment-report_en.pdf
- ³ Rosette C, Rosette N, Mazzetti A, et al. Cortexolone 17α-Propionate (Clascoterone) is an Androgen Receptor Antagonist in Dermal Papilla Cells In Vitro. *J Drugs Dermatol*. 2019 Feb 1;18(2):197-201. PMID: 30811143.
- ⁴ NHG-standaard Acne. Gepubliceerd in april 2017. Laatste aanpassingen december 2024. Geraadpleegd in mei 2026 via <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/acne>
- ⁵ Federatie Medisch Specialisten. NVDV-Richtlijn Acne vulgaris. Publicatiedatum: 1 september 2022. Aangepast in 18-09-2025. Geraadpleegd in mei 2026 via https://richtlijnen database.nl/richtlijn/acne_vulgaris/startpagina_-_acne_vulgaris.html
- ⁶ Zorginstituut Nederland. 2020. GVS-advies trifaroteen (Aklief®) 50 microgram crème. Beschikbaar via: <https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2020/06/11/gvs-advies-trifaroteen-aklief-bij-acne>
- ⁷ Nast A, Al Wattar BH, Beylot Barry M, et al. Update of the EuroGuiDerm evidence-based guideline for the treatment of acne—Short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2026; 00:1–11. <https://doi.org/10.1111/jdv.70331>. eerste publicatie op 18 maart 2026. Geraadpleegd in mei 2026 via <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.70331> en via <https://www.guidelines.edf.one/uploads/attachments/cmkmicwv8yrsarwjrxnr41db-euroguiderm-acne-guideline-long-version.pdf> voor long version.
- ⁸ Hebert A, Thiboutot D, Stein Gold L et al. Efficacy and safety of topical clascoterone cream, 1%, for treatment in patients with facial acne: Two phase 3 randomized clinical trials. *JAMA Dermatol*. 2020 Jun 1;156(6):621-630.
- ⁹ Hebert A, Eichenfield L, Thiboutot D, Stein Gold L, Vassileva S, Mihaylova Y, Cartwright M, Moro L, Fragasso E, Han J, Squitieri N, Mazzetti A. Efficacy and Safety of 1% Clascoterone Cream in Patients Aged > 12 Years With Acne Vulgaris. *J Drugs Dermatol*. 2023 Feb 1;22(2):174-181. doi: 10.36849/JDD.7000. PMID: 36745367.
- ¹⁰ Eichenfield L, Hebert A, Stein Gold L et al. Open-label, long-term extension study to evaluate the safety of clascoterone (CB-03-01) cream, 1% twice daily, in patients with acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Aug;83(2):477-485.
- ¹¹ Eichenfield L, Kwong P, Lee S, Krowchuk D, Arekapudi K, Hebert A. Advances in Topical Management of Adolescent Facial and Truncal Acne: A Phase 3 Pooled Analysis of Safety and Efficacy of Trifarotene 0.005% Cream. *J Drugs Dermatol*. 2022 Jun 1;21(6):582-586. doi: 10.36849/JDD.6778. PMID: 35674762.
- ¹² 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.
- ¹³ 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.
- ¹⁴ Del Rosso J, Dermatology J, Johnson S et al. 32846 Dual study: Trifarotene plus doxycycline has proven efficacy and safety in severe acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 87AB4. Geraadpleegd in mei 2026 via [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(22\)01260-9/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(22)01260-9/fulltext)
- ¹⁵ Trifu V, Tiplica GS, Naumescu E et al. Cortexolone 17α-propionate 1% cream, a new potent antiandrogen for topical treatment of acne vulgaris. A pilot randomized, double-blind comparative study vs. placebo and tretinoin 0.05% cream. *Br J Dermatol*. 2011 Jul;165(1):177-183.
- ¹⁶ Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Groepsteksten retinoïden, cutaan/oromucosaal. Te raadplegen via: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/retinoiden_cutaan_oromucosaal
- ¹⁷ Huang CY, Chang IJ, Bolick N, et al. Comparative Efficacy of Pharmacological Treatments for Acne Vulgaris: A Network Meta-Analysis of 221 Randomized Controlled Trials. *Ann Fam Med*. 2023 Jul-Aug;21(4):358-369. doi: 10.1370/afm.2995. PMID: 37487721; PMCID: PMC10365865.
- ¹⁸ College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. 2020. SmPC Aklief. Te raadplegen via https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h124058_smpc.pdf