



(20509) ACNATAC, MEDA Pharma GmbH

Neuaufnahme in Spezialitätenliste (SL) per 1. Dezember 2016

1 Zulassung Swissmedic

ACNATAC wurde von Swissmedic per 28. März 2014 mit folgender Indikation zugelassen:

Acnatac Gel ist angezeigt zur topischen Behandlung von Acne vulgaris, bei der eine topische Monotherapie mit Tretinoin nicht genügend wirksam erscheint.

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1: Schmidt N et al. Clindamycin 1.2% Tretinoin 0.025% Gel versus Clindamycin Gel Treatment in Acne Patients: A Focus on Fitzpatrick Skin Types. The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology 4.6 (2011): 31.

Die prospektive, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie MP-1501-02 untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Acnatac bei 2010 Patienten über 12 Wochen.

Eingeschlossen wurden Patienten ab 12 Jahren mit 20-50 inflammatorischen Läsionen, 20-100 nicht-inflammatorischen Läsionen und nicht mehr als 2 Läsionen ≥ 5 mm mit einem Evaluator's Global Severity Score (EGSS) von 3 oder 4. Die Patienten in den zwei Parallelgruppen wendeten einmal täglich Acnatac Gel (n = 1008) oder Clindamycin Gel (n = 1002) an. Die primären Endpunkte waren die mittlere prozentuale Reduktion der Anzahl der inflammatorischen Läsionen, der nicht-inflammatorischen Läsionen und die Gesamtzahl aller Läsionen von Baseline zu Woche 12 und der Behandlungserfolg definiert als prozentualer Anteil Patienten, die ein EGSS von 0 oder 1 oder eine mindestens 2-gradige Verbesserung erreichten in Woche 12. Der sekundäre Endpunkt war der Anteil Patienten mit Baseline EGSS von 4 oder schlechter, die in Woche 12 die Werte 0 oder 1 oder eine mindestens 2-gradige Verbesserung erreicht haben.

Acnatac zeigte verglichen mit Clindamycin eine signifikant grössere mittlere prozentuale Reduktion der inflammatorischen Läsionen (49.8% vs. 41.3%) der nicht-inflammatorischen Läsionen (60.9% vs. 54.8%) und der Gesamtzahl aller Läsionen (54.5% vs. 46.9%) von Baseline zu Woche 12. Der Anteil Patienten mit EGSS von 0 oder 1 oder mit mindestens 2-gradiger Verbesserung war signifikant höher mit Acnatac verglichen mit Clindamycin (37.8% vs. 31.7%) in Woche 12. Der Anteil Patienten mit Baseline EGSS von 4 oder schlechter, die in Woche 12 die Werte 0 oder 1 oder eine mindestens 2-gradige Verbesserung erreicht haben, betrug 32.4% in der Acnatac-Gruppe und 26.8% in der Clindamycin-Gruppe. Unerwünschte Ereignisse, die im Zusammenhang mit der Behandlung eingestuft wurden, wurden bei 4.2% der Patienten in der Acnatac-Gruppe und bei 1.7% der Patienten in der Clindamycin-Gruppe berichtet.

Studie 2: Schlessinger J et al. Clinical safety and efficacy studies of a novel formulation combining 1.2% clindamycin phosphate and 0.025% tretinoin for the treatment of acne vulgaris. Journal of Drugs in Dermatology: JDD 6.6 (2007): 607-615.

Die zwei prospektiven, randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studien G2HP-06-02 und G2HP-07-02 untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit von Acnatac bei 2540 Patienten über 12 Wochen.

Die gemeinsam ausgewerteten Studien waren identisch im Design. Eingeschlossen wurden Patienten ab 12 Jahren mit 20-50 inflammatorischen Läsionen, 20-100 nicht-inflammatorischen Läsionen und nicht mehr als 2 Läsionen ≥ 5 mm mit einem Evaluator's Global Severity Score (EGSS) von 2 bis 4. Die Patienten in den vier Parallelgruppen wendeten einmal täglich Acnatac Gel (n = 845), Clindamycin Gel (n = 426), Tretinoin Gel (n = 846) oder Vehikel Gel (n = 423) an. Die primären Endpunkte waren die mittlere prozentuale Reduktion der Anzahl der Läsionen von Base-line zu Woche 12 und der Anteil Patienten mit EGSS von 0 oder 1 in Woche 12 oder mit mindestens 2-gradiger Verbesserung von Baseline zu Woche 12.

Acnatac zeigte verglichen mit Clindamycin, Tretinoin und Vehikel eine signifikant grössere mittlere prozentuale Reduktion der inflammatorischen Läsionen (56.5% vs. 48.6%, 46.4% und 32.3%) der nicht-inflammatorischen Läsionen (43.2% vs. 28.7%, 37.3% und 23.9%) und der Gesamtzahl aller Läsionen (47.1% vs. 37.4%, 39.6% und 22.8%) von Baseline zu Woche 12. Der Anteil Patienten mit EGSS von 0 oder 1 oder mit mindestens 2-gradiger Verbesserung war am höchsten mit Acnatac verglichen mit Clindamycin, Tretinoin und Vehikel (21% vs. 16%, 14% und 8%) in Woche 12.

Studie 3: Dréno B et al. Efficacy and safety of clindamycin phosphate 1.2%/tretinoin 0.025% formulation for the treatment of acne vulgaris: pooled analysis of data from three randomised, double-blind, parallel-group, phase III studies. European Journal of Dermatology 24.2 (2014): 201-209.

Die gepoolte Analyse der Studien MP-1501-02, G2HP-06-02 und G2HP-07-02 wurden die Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit und zusätzlich die Daten nach Subgruppen von 4550 Patienten ausgewertet.

Acnatac zeigte verglichen mit Clindamycin, Tretinoin und Vehikel eine signifikant grössere mittlere prozentuale Reduktion der inflammatorischen Läsionen (65.2% vs. 60.0%, 64.4% und 32.3%) der nicht-inflammatorischen Läsionen (51.6% vs. 43.5%, 37.3% und 23.9%) und der Gesamtzahl aller Läsionen (54.5% vs. 48.1%, 39.6% und 22.8%) von Baseline zu Woche 12. Der Behandlungserfolg war am grössten in der Acnatac-Gruppe. Nach 12 Wochen hatte jeder dritte mit Acnatac behandelte Patient ein EGSS von 0 oder 1 oder eine mindestens 2-gradige Verbesserung. In der Subgruppe der 11- bis 17-Jährigen (n = 2915) zeigte Acnatac eine vergleichbare Wirksamkeit wie in der gesamten Studienpopulation. Acnatac zeigte in der Subgruppe der Patienten mit EGSS von 2 oder 3 (n = 3662) eine statistisch signifikant höhere prozentuale Reduktion der Anzahl der Läsionen in allen Kollektiven. In der Subgruppe der Patienten mit EGSS von 4 (n = 880) konnte diese statistische Signifikanz nicht gezeigt werden aufgrund der geringen Anzahl an Patienten. Eine kontinuierliche Reduktion der gesamten Ankeläsionen von $\geq 50\%$ erreichte jeder zweite und von $\geq 80\%$ jeder fünfte mit Acnatac behandelte Patient. Acnatac zeigte einen schnelleren Wirkungseintritt als die Monosubstanzen. Bei inflammatorischen Läsionen fand der Wirkungseintritt 6 Wochen früher als unter Tretinoin und bei nicht-inflammatorischen Läsionen 10 Wochen früher als unter Clindamycin statt.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

Sicherheit/Verträglichkeit

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen kommen gelegentlich oder selten vor. Am häufigsten sind Reaktionen, Brennen, Dermatitis, Hauttrockenheit und Erythem an der Applikationsstelle sowie Akne, trockene Haut, Erythem, Seborrhö, Photosensibilitätsreaktionen, Juckreiz, Ausschlag, Hautausschlag mit Abschuppung, Hautabschilferung und Sonnenbrand.

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Es wurde 1 Tube à 30 g Gel angemeldet. Die Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen beträgt 3 Monate. Eine erbsengrosse Menge wird einmal täglich abends nach der Gesichtereinigung über die ganze Gesichtsfäche verteilt. Acnatac Gel sollte nicht länger als 12 Wochen ohne Unterbrechung angewendet werden.

Medizinischer Bedarf

Clindamycin wirkt bakteriostatisch gegen *Propionibacterium acnes*. Tretinoin normalisiert das Wachstum der oberflächlichen Hautzellen und hat komedolytische und entzündungshemmende Effekte. Die Ansammlung von Talg und die Bildung von frühen Akneläsionen werden dadurch verhindert.

Die Kombinationstherapie mit Clindamycin und Tretinoin vereint nicht nur die Wirkungen der beiden Einzelkomponenten, sondern führt bei bestimmten Wirkungen auch zu ergänzenden Effekten. So erhöht die gleichzeitige Anwendung mit Tretinoin die antiphlogistische Wirkung von Clindamycin. Ausserdem scheint Tretinoin bei kombinierter Verabreichung die Penetration von Clindamycin zu erhöhen. Die Kombinationstherapie setzt daher an mehreren pathogenen Faktoren an: der abnormen Follikelkeratinisierung, der *P. acnes* Proliferation, der Entzündung und der erhöhten Talgproduktion.

Da die Pathogenese der Acne vulgaris von verschiedenen Schlüsselfaktoren abhängt, werden Therapieschemata, die Kombinationen von Wirkstoffen verwenden und somit mehrere Bereiche der Pathophysiologie ansprechen, besonders empfohlen.

Sowohl das Consensus Paper der *Global Alliance to Improve Outcomes in Acne*, als auch die aktuellen S3-Guidelines des *European Dermatology Forums* empfehlen die Kombinationstherapie mit topischen Retinoiden und antimikrobiellen Wirkstoffen als Eckpfeiler des Aknemanagements. Auch in *European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016* wurde die Empfehlung der topischen Anwendung von Clindamycin und Tretinoin als Fixkombination neu vorgesehen.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln in der Regel aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]). Nach Artikel 71 der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) veröffentlicht das BAG keine Informationen bezüglich des APV.

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit Limitierung:
Zur topischen Behandlung von Acne vulgaris, bei der eine topische Monotherapie mit Tretinoin nicht genügend wirksam erscheint.
- Aufgrund des Preisvergleiches mit AIROL und DALACIN T auf der Grundlage der Tagestherapiekosten unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz.
- Ohne Innovationszuschlag.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
30 g Gel	Fr. 16.29	Fr. 35.10