

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

18 janvier 2012

Le projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence le 14 décembre 2011  
a fait l'objet d'une audition le 18 janvier 2012.

**EPIDUO, gel**

**Tube de 30 g (CIP : 383 814-6)**

**Tube de 60 g (CIP : 383 816-9)**

**Laboratoire GALDERMA**

Peroxyde de benzoyle

Adapalène

Liste I

Code ATC : D10AD53

Date de l'AMM : 23 janvier 2008 (procédure décentralisée)

Motif de la demande : Inscription sécurité sociale et collectivités

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Peroxyde de benzoyle 2,5 %  
Adapalène 0,1%

### 1.2. Indication

« Traitement cutané de l'acné vulgaire en présence de comédons, papules et pustules. »

### 1.3. Posologie

« EPIDUO gel doit être appliqué sur l'ensemble de la zone affectée par l'acné, une fois par jour le soir, sur une peau nettoyée et séchée. Le gel doit être appliqué en fine couche du bout des doigts, en évitant les yeux et les lèvres.

En cas d'irritation, recommander au patient d'appliquer un produit hydratant non-comédogène, d'espacer les applications d'EPIDUO gel (par exemple tous les 2 jours), de suspendre provisoirement le traitement ou de l'arrêter définitivement.

La durée du traitement doit être déterminée par le médecin sur la base de l'examen clinique. Les premiers signes d'amélioration clinique apparaissent habituellement après 1 à 4 semaines de traitement.

La tolérance et l'efficacité d'EPIDUO n'ont pas été étudiées chez les enfants de moins de 12 ans. »

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2011)

D : Médicaments dermatologiques  
D10 : Préparations anti-acnéiques  
D10A : Préparations anti-acnéiques à usage topique  
D10AD : Rétinoïdes anti-acnéiques à usage topique  
D10AD53 : Adapalène en association

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il s'agit de la seule association d'adapalène et de peroxyde de benzoyle.

Les spécialités contenant de l'adapalène comme seul principe actif sont DIFFERINE crème et gel (SMR modéré), et leurs génériques.

Les spécialités remboursables contenant du peroxyde de benzoyle comme seul principe actif sont les suivantes :

CUTACNYL gel 2,5 %, 5 % et 10% (SMR modéré)

ECLARAN gel 5 % et 10 % (SMR modéré)

PANNOGEL gel 5 % et 10 % (SMR modéré)

PANNOXYL gel 5 % et 10 % (SMR modéré)

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les autres spécialités anti-acnéiques par voie locale, sont à base de trétinoïne seule ou en association avec un antibiotique local, les antibiotiques locaux seuls.

Il existe médicaments de l'acné par voie générale, en particulier, les cyclines, les traitements hormonaux non androgénique, l'isotrétinoïne.

## 3 DONNEES D'UTILISATION

Le produit est commercialisé depuis 2008. Il n'avait pas fait jusqu'à ce jour l'objet d'une demande d'inscription.

Selon les données IMS (cumul mobile annuel août 2011), EPIDUO gel a fait l'objet de 119 000 prescriptions. Dans plus de 99% des cas le diagnostic a été l'acné et dans 89 % des cas, la prescription a été faite par un dermatologue.

## 4 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni 7 études cliniques évaluant l'efficacité et la tolérance d'EPIDUO gel, association fixe d'adapalène 0,1 % et de peroxyde de benzoyle 2,5% :

- 3 études comparant EPIDUO à chacun de ses principes actifs pris isolément et au placebo dans l'acné modérée,
- 2 études comparant EPIDUO gel en association à 1 cycline versus cette cycline seule dans l'acné modérée à sévère ou sévère ;
- 1 étude comparative EPIDUO gel versus placebo, en traitement d'entretien ;
- 1 étude non comparative de tolérance sur 52 semaines.

### 4.1. Etudes EPIDUO gel versus chacun des ses composants et versus placebo

#### 4.1.1. Etude de Thiboutot<sup>1</sup> :

Il s'agit d'une étude de supériorité, randomisée en double aveugle, multicentrique réalisée aux Etats-Unis, qui a comparé l'efficacité et la tolérance d'EPIDUO gel à l'adapalène 0,1% seul, au peroxyde de benzoyle 2,5 % (PdeB) seul et au placebo appliqués 1 fois par jour pendant 12 semaines.

Les critères d'inclusion et de non inclusion concernant la gravité de l'acné étaient :

- présence de 30 à 100 lésions rétentionnelles et 20 à 50 lésions inflammatoires sur le visage.
- les acnés sévères nécessitant un traitement par isotrétinoïne n'étaient pas incluses.

Deux co-critères principaux d'efficacité étaient :

- taux de succès défini comme le pourcentage de patients présentant un score d'IGA<sup>2</sup> de 0 ou 1.
- pourcentage de réduction du nombre de lésions totales (inflammatoires + rétentionnelles + autres)

La supériorité d'EPIDUO gel pour chacun de ces critères devait être démontrée pour que l'étude soit considérée comme concluante.

Résultats :

Nombre de patients inclus : 517

L'âge moyen des patients était de 16 ans. L'acné était modérée (IGA = 3) pour plus de 75 % des patients. Les autres patients avaient principalement des acnés légères (entre 10 % et 19 % selon les groupes). Chez les femmes, aucune précision n'a été fournie sur une éventuelle contraception.

A 12 semaines, les résultats sur les 2 co-critères ont été les suivants (cf. tableau 1) :

- le taux de succès a été plus élevé chez les patients traités par l'association fixe EPIDUO gel (27,5%) que ceux recevant l'adapalène (15,5% ; p=0,008), du PdeB (15,4% ; p=0,003) et un placebo (9,9% ; p=0,002).
- le pourcentage médian de réduction du nombre de lésions totales par rapport à l'inclusion a été plus important avec EPIDUO gel (-51,0%) qu'avec adapalène (-35,4% ; p<0,001), PdeB (-35,6% ; p<0,001) et le placebo (-31,0% ; p<0,001).

<sup>1</sup> Thiboutot DM *et al.* Adapalene-benzoyl peroxide, a new fixed-dose combination for the treatment of acne vulgaris: results of a multicenter, randomized double-blind, controlled study. J Am Acad Dermatol 2007; 57: 791-9

<sup>2</sup> Le score IGA (Investigator Global Assessment) est une échelle en 6 niveaux de 0 à 5 (0 = blanchi. Possibilité d'une hyperpigmentation ou d'un érythème résiduelles. 1= quasi-blanchi. Quelques comédons dispersés et quelques petites papules présents. 2= léger. Des comédons et des papules et pustules présents. Pas de nodules 3 = Modéré. Beaucoup de comédons, de papules et pustules présents. Un nodule peut être présent. 4 = sévère. Couvert de comédons, de nombreuses papules et pustules et peu de nodules et kystes peuvent être présents. 5 = très sévère. Acné très inflammatoire couvrant le visage avec présence de nodules et de kystes).

Tableau 1 : résultats des 2 critères principaux à la semaine 12 (ITT)

|                                                    | EPIDUO gel | Adapalène | PdeB   | placebo |
|----------------------------------------------------|------------|-----------|--------|---------|
| Nombre de patient inclus                           | 149        | 148       | 149    | 71      |
| Nombre d'abandons                                  | 24         | 32        | 20     | 20      |
| Taux de succès (%)                                 | 27,5       | 15,5      | 15,4   | 9,9     |
| p *                                                |            | 0,008     | 0,003  | 0,002   |
| réduction médiane du nombre de lésions totales (%) | -51,0      | -35,4     | -35,6  | -31,0   |
| p *                                                | -          | <0,001    | <0,001 | <0,001  |

\* p vs EPIDUO gel

#### 4.1.2. Etude de Gollnick<sup>3</sup>

Il s'agit d'une étude de supériorité randomisée en double aveugle multicentrique réalisée aux Etats-Unis, au Canada et en Pologne qui a comparé l'efficacité et la tolérance de l'association adapalène 1% - PdeB 2,5% à l'adapalène 0,1% seul, au PdeB 2,5% seul et au placebo, appliqués 1 fois par jour pendant 12 semaines, dans l'acné modérée.

Seules des acnés modérées ont été incluses (IGA 3) ; 30 à 100 lésions rétentionnelles et 20 à 50 lésions inflammatoires sur le visage devaient être présentes.

Trois co-critères principaux d'efficacité étaient prévus :

- taux de succès défini comme le pourcentage de patients présentant un score d'IGA de 0 ou 1,
- pourcentage de réduction du nombre de lésions inflammatoires,
- pourcentage de réduction du nombre de lésions non inflammatoires.

La supériorité d'EPIDUO gel devait être démontrée pour tous ces critères pour que l'étude soit considérée comme concluante.

Résultats :

Nombre de patients inclus : 1670, parmi lesquels 1459 ont terminé l'étude.

L'âge moyen des patients était de 19 ans. Le nombre initial de lésions inflammatoires était de 26 à 27 selon les groupes et le nombre de lésions rétentionnelles de 45 à 46. Une contraception oestroprogestative était présente chez 5,3% du total des patients inclus, sans précision sur le type de pilule.

A la semaine 12, une différence entre les groupes a été observée sur les 3 critères principaux (cf. tableau 2) :

- le taux de succès était plus élevé chez les patients traités par EPIDUO gel (37,9%) que par adapalène (21,8%), PdeB (26,7%) ou placebo (17,9%) ( $p < 0,001$ ).
- La différence en termes de variation médiane du nombre de lésions a été de 3 lésions inflammatoires et de 4 lésions non inflammatoires entre EPIDUO gel versus adapalène et de 2 lésions inflammatoires et 5 lésions non inflammatoires entre EPIDUO gel versus PdeB.

<sup>3</sup> Gollnick HP. Adapalene-benzoyl peroxide, a unique fixed-dose combination topical gel for the treatment of acne vulgaris: a transatlantic, randomized, double-blind, controlled study in 1670 patients. Br J Dermatol 2009;161:1180-9.

Tableau 2 : résultats sur les 3 critères principaux à la semaine 12 (ITT)

|                                                           | EPIDUO gel | Adapalène | PdeB   | placebo |
|-----------------------------------------------------------|------------|-----------|--------|---------|
| Nombre de patient                                         | 419        | 418       | 415    | 418     |
| abandons                                                  | 53         | 49        | 52     | 57      |
| Taux de succès (%)                                        | 37,9       | 21,8      | 26,7   | 17,9    |
| p *                                                       | -          | <0,001    | <0,001 | <0,001  |
| Variation médiane du nombre de lésions inflammatoires     | -18        | -15       | -16    | -12     |
| p *                                                       | -          | <0,001    | <0,001 | <0,001  |
| Variation médiane du nombre de lésions non inflammatoires | -28        | -24       | -23    | -18     |
| p *                                                       | -          | <0,001    | <0,001 | <0,001  |

\* p sur la comparaison vs EPIDUO gel

#### 4.1.3. Etude 18087 (non publiée)

Il s'agit d'une étude de supériorité randomisée en double aveugle et multicentrique réalisée aux Etats-Unis, au Canada et à Porto-Rico, qui a comparé selon le même protocole que l'étude de Gollnick l'efficacité et la tolérance d'EPIDUO gel à l'adapalène 0,1% seul, au PdeB 2,5% seul et au placebo, appliqués 1 fois par jour pendant 12 semaines, dans l'acné modérée.

Seules des acnés modérées ont été incluses (IGA 3), 30 à 100 lésions rétentionnelles et 20 à 50 lésions inflammatoires sur le visage devaient être présentes.

Trois co-critères principaux d'efficacité étaient prévus :

- taux de succès défini comme le pourcentage de patients présentant un score d'IGA de 0 ou 1,
- pourcentage de réduction du nombre de lésions inflammatoires,
- pourcentage de réduction du nombre de lésions non inflammatoires.

La supériorité d'EPIDUO gel pour chacun de ces critères devait être démontrée pour que l'étude soit considérée comme concluante.

#### Résultats :

Nombre de patients inclus : 1668, parmi lesquels 1429 ont terminé l'étude.

L'âge moyen des patients était de 18 ans. Le nombre de lésions inflammatoires était de 27 dans les 4 groupes et le taux de lésions non inflammatoires de 44 à 47 selon les groupes. Une contraception oestroprogestative était présente chez 3,1% du total des patients inclus, sans précision sur le type de pilule.

A la semaine 12, les résultats de l'étude 18087 dans l'acné modérée, ont montré une différence entre les groupes sur 2 des 3 co-critères principaux (cf. tableau 3) :

- le taux de succès était significativement plus élevé chez les patients recevant EPIDUO gel (30,1%) que chez ceux recevant l'adapalène (19,8% ;  $p<0,001$ ), le PdeB (22,2% ;  $p=0,006$ ) ou un placebo (11,3% ;  $p<0,001$ ).
- la différence en termes de variation médiane du nombre de lésion a été de 2 lésions inflammatoires et de 2 lésions non inflammatoires versus adapalène et de 4 lésions non inflammatoires versus PdeB seul.

- en revanche, il n'a pas été montré de différence de variation médiane du nombre de lésions inflammatoire versus PdeB seul.

La supériorité d'EPIDUO gel par rapport au PdeB dans cette étude n'a donc pas été démontrée.

Tableau 3 : résultats sur les 3 critères principaux à la semaine 12 (ITT)

|                                                           | EPIDUO gel | adapalène | PdeB   | placebo |
|-----------------------------------------------------------|------------|-----------|--------|---------|
| Nombre de patient                                         | 415        | 420       | 415    | 418     |
| abandons                                                  | 68         | 57        | 43     | 71      |
| Taux de succès                                            | 30,1%      | 19,8%     | 22,2%  | 11,3%   |
| p *                                                       | -          | <0,001    | 0,006  | <0,001  |
| Variation médiane du nombre de lésions inflammatoires     | -16        | -14       | -16    | -10     |
| p *                                                       | -          | <0,001    | NS     | <0,001  |
| Variation médiane du nombre de lésions non inflammatoires | -24        | -22       | -20    | -14     |
| p *                                                       | -          | <0,048    | <0,001 | <0,001  |

\* p sur la comparaison vs EPIDUO gel

#### 4.1.4. Résultats groupés des études de Thiboutot et Gollnick et de l'étude 18087

Le laboratoire a groupé et ré-analysé les résultats des 3 études décrites précédemment en les stratifiant en trois sous groupes selon le nombre de lésions totales. L'objectif était de montrer une différence d'efficacité versus placebo selon le nombre de lésions initiales. Cette analyse n'est pas décrite en raison de sa méthodologie.

## 4.2. Etudes EPIDUO gel associé à une cycline versus la cycline seule

### 4.2.1. Etude TEAM<sup>4</sup> en association à la lymécycline (acné modérée à sévère)

Cette étude de supériorité, randomisée en double aveugle et multicentrique a évalué l'efficacité et la tolérance d'EPIDUO gel associé à la lymécycline 300 mg versus placebo associé à la lymécycline 300 mg seule, appliqués 1 fois par jour pendant 12 semaines dans le traitement de l'acné modérée à sévère.

Les patients inclus devaient avoir une acné faciale avec un score d'IGA de 3 ou 4. Ils devaient également avoir au moins 20 lésions inflammatoires et entre 30 à 120 lésions rétentionnelles.

Le critère principal d'efficacité a été le pourcentage médian de réduction du nombre de lésions totales à la semaine 12.

<sup>4</sup> Gold LS. Adapalene-BPO Study Group. A North American study of adapalene-benzoyl peroxide combination gel in the treatment of acne. Cutis 2009;84:110-6

Parmi les critères secondaires, le taux de succès a été mesuré (pourcentage de patients avec un score IGA de 0 ou de 1).

Résultats :

Nombre de patients inclus : 378

A l'inclusion, 83% des patients avaient un IGA = 3 (acné modérée), 17% des patients avaient un IGA = 4 (acné sévère).

Chez les femmes, aucune précision n'a été fournie sur une éventuelle contraception.

A 12 semaines, le pourcentage médian de réduction des lésions totales a été de -74 % dans le groupe EPIDUO gel + lymécycline versus -56 % dans le bras placebo + lymécycline ( $p < 0,001$ ) (cf. tableau 4).

Tableau 4 : résultats sur le critère principal (ITT)

|                                                       | EPIDUO gel<br>+ lymécycline | placebo<br>+ lymécycline |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Nombre de patients inclus                             | 191                         | 187                      |
| réduction médiane du nombre<br>de lésions totales (%) | -74                         | -57                      |
| p                                                     | <0,001                      |                          |

Le taux de succès (critère secondaire) a été plus important dans le groupe EPIDUO gel + lymécycline (47,6%) que dans le groupe placebo + lymécycline (33,7%) ( $p = 0,002$ )

#### 4.2.2. Etude Access 1 en association à la doxycycline (acné sévère)

Cette étude de supériorité, randomisée en double aveugle et multicentrique a évalué l'efficacité et la tolérance de l'association fixe d'EPIDUO gel associée à la doxycycline 100 mg versus la doxycycline 100 mg seule, appliqués 1 fois par jour pendant 12 semaines dans le traitement de l'acné sévère.

Les patients inclus devaient avoir une acné faciale avec un score d'IGA de 4. Ils devaient également avoir au moins 30 lésions inflammatoires et un maximum de 120 lésions non inflammatoires.

Parmi les critères d'inclusion, les femmes devaient avoir une contraception efficace, mais devaient avoir interrompu les oestroprogestatifs destinés au traitement de l'acné depuis plus de 6 mois.

Le critère principal d'efficacité a été le pourcentage médian de réduction du nombre de lésions totales à la semaine 12.

Parmi les critères secondaires le taux de succès défini par le pourcentage de patient ayant un IGA = 0 ou 1, à la semaine 12 a été étudié.

Résultats :

Nombre de patients inclus : 459

L'âge moyen était de 18 ans

A l'inclusion, le nombre moyen de lésions à l'inclusion était similaire pour les lésions totales, inflammatoires et rétentionnelles.

A 12 semaines, le pourcentage médian de réduction du nombre de lésions totales a été plus important sous EPIDUO gel associé à la doxycycline (-64%) que sous doxycycline seule (-41%) ( $p < 0,001$ ) (cf. tableau 5).

Tableau 5 : résultats sur le critère principal à la semaine 12 (ITT)

|                                                       | EPIDUO gel<br>+ doxycycline | placebo<br>+ doxycycline |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Nombre de patients inclus                             | 232                         | 227                      |
| % médian de réduction du<br>nombre de lésions totales | -64%                        | -41%                     |
| p                                                     | <0,001                      |                          |

Le taux de succès (critère secondaire) a été plus important dans le groupe EPIDUO gel + doxycycline (31,5 %) que dans le groupe placebo (8,4 %) ( $p < 0,001$ ).

### 4.3. Etudes EPIDUO gel en traitement d'entretien

#### 4.3.1. Etude Access 2 en traitement d'entretien

Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle qui a comparé pendant 24 semaines EPIDUO gel au placebo en traitement d'entretien chez les patients atteints d'acné facial sévère traités dans l'étude Access 1 et dont l'amélioration a été jugée « bonne » par les investigateurs à la fin de l'étude Access 1.

Le critère principal d'efficacité était le pourcentage de patients ayant maintenu l'efficacité obtenue sur le nombre de lésions totales à la semaine 24. Le maintien du succès était défini comme le maintien d'au moins 50% de l'amélioration obtenue lors du traitement administré précédemment sur le nombre de lésions totales.

Le maintien de l'efficacité a également été étudié sur les lésions inflammatoires et les lésions non inflammatoires.

Parmi les critères d'inclusion, les femmes ayant une contraception oestroprogestative devaient l'avoir débuté depuis plus de 6 mois.

Résultats :

Nombre de patients inclus : 459

Age moyen : 18 ans

Patients sous contraception oestroprogestative : 5,1%

A l'inclusion, la moitié des patients (48,6 %) étaient légèrement blanchis (IGA 2), 31,7 % étaient presque blanchis (IGA 1) et 19,3% étaient modérément blanchi (IGA 3).

Après 24 semaines de traitement d'entretien, le maintien du taux de succès obtenu lors du traitement précédant sur le nombre de lésions totales était supérieur pour les patients traités par EPIDUO gel (78,9%) versus placebo (45,8%) ( $< 0,0001$ ) (cf tableau 6).

Tableau 6 : Etude Access 2 : niveau de gravité et résultats sur le critère principal après 24 semaines de traitement d'entretien

|                                                    | adapalène – PdB | placebo |
|----------------------------------------------------|-----------------|---------|
| Nombre de patients inclus                          | 123             | 120     |
| % de maintien du succès sur<br>les lésions totales | 78,9%           | 45,8%   |
| p                                                  | <0,0001         |         |

Parmi les critères secondaires, le maintien du taux de succès à la semaine 24 a été également démontré sur les lésions inflammatoires [78% versus 48% ( $p = 0,0001$ )] et sur les lésions rétentionnelles [78% versus 43% ( $p < 0,0001$ )] par rapport au placebo.

#### 4.4. Tolérance

##### 4.4.1. Etude de tolérance 18089 (non publiée)

L'étude 18089, non comparative, a évalué la tolérance d'EPIDUO gel appliqué 1 fois par jour pendant 52 semaines.

Les patients devaient avoir à l'inclusion une acné faciale avec un score d'IGA de 3. Ils devaient également avoir entre 20 et 50 lésions inflammatoires et entre 30 et 100 lésions rétentionnelles.

La tolérance locale était évaluée sur un score en 4 niveaux pour les 4 signes suivants : brulures/sécheresse/rougeur/prurit

Les symptômes généraux étaient collectés ainsi que les examens biologiques de routine.

Résultats :

Le nombre de patients inclus ayant reçu au moins 1 fois le traitement a été de 452.

Aucun patient n'a arrêté l'étude pour manque d'efficacité, 2% l'ont arrêté pour événements indésirables.

Les effets fréquents (>1%) ont été les suivants : rougeur, érythème, desquamation, inconfort cutané, prurit, brulure ou irritation sur le site d'application du produit et coup de soleil, la plupart sont survenus au cours des 3 premiers mois (84%).

Aucun effet indésirable grave n'a été identifié.

| Catégorie                                  | Période d'étude (mois) |               |               |                |
|--------------------------------------------|------------------------|---------------|---------------|----------------|
|                                            | 0 à 3 (N=452)          | 3 à 6 (N=397) | 6 à 9 (N=366) | 9 à 12 (N=334) |
| Patient avec $\geq 1$ EI lié au traitement | 127 (28,1%)            | 16 (4,0%)     | 11 (3,0%)     | 5 (1,5%)       |
| EI dermatologique                          | 94 (20,8%)             | 8 (2,0%)      | 8 (2,2%)      | 4 (1,2%)       |
| EI non dermatologique                      | 94 (20,8%)             | 8 (2,0%)      | 8 (2,2%)      | 4 (1,2%)       |

EI = effet indésirable

##### 4.4.2. Tolérance dans les études d'efficacité

Au cours de l'analyse groupée de la tolérance des 3 études de Thiboutot, de Gollnick et 18087, la proportion de patients ayant présenté au moins un événement indésirable considéré comme lié au traitement a été plus important avec EPIDUO gel (21%) qu'avec chacun de ses composants seuls : adapalène (15%), PdeB (8,5%), ou avec le placebo (6%). La majorité de ces événements indésirable a été de nature dermatologique (irritation, sécheresse cutanée...) et d'intensité légère à modérée. Ils sont survenus le plus souvent en début d'étude.

Au cours des études dans l'acné modéré à sévère en association avec une cycline, le profil de tolérance entre les groupes adapalène-PdeB et véhicule comportait également des effets indésirables locaux à type de sensation de brulure et démangeaison, parfois sévères (7% des effets locaux signalés dans l'étude Access 1), dans le groupe traité par EPIDUO gel.

##### 4.4.3. RCP

En plus des effets indésirables cutanés fréquents rapportés dans les études, une modification du RCP de janvier 2011 signale la possibilité de dermatite de contact allergique et de gonflement du visage dont la fréquence n'a pu être déterminée en l'absence de donnée suffisante.

Dans le paragraphe « Grossesse » du RCP il est précisé que « en raison des données disponibles limitées et du fait qu'un très faible passage cutané de l'adapalène est possible,

EPIDUO gel ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. En cas de grossesse inattendue, le traitement doit être arrêté. »

#### **4.5. Conclusion**

Dans 3 études, EPIDUO gel a été comparé à chacun de ses principes actifs constitutifs utilisés seuls et au placebo dans l'acné légère à modérée. Son efficacité a été jugée par plusieurs critères : sur la réduction du nombre de lésion et succès (pourcentage de patients avec note de 0 ou 1 sur un score en 6 points. Sur ces critères, l'association adapalène – PdeB s'est montrée supérieure dans les 3 études à l'adapalène et au placebo. L'association adapalène/ PdeB a été supérieure à l'adapalène seul et au placebo dans les 3 études et au PdeB dans deux études (dans la troisième étude EPIDUO gel n'a pas été supérieur au PdeB).

Dans l'acné modéré à sévère et dans l'acné sévère, EPIDUO gel/cycline a été supérieur à une cycline seule dans deux études sur la réduction du nombre de lésions totales ; -74,1% vs -56,8% ( $p<0,001$ ) avec lymécycline et -64% vs -41% ( $p<0,001$ ) avec la doxycycline.

La différence d'efficacité entre EPIDUO gel et chacun de ses principes actifs est faible.

En traitement d'entretien de l'acné sévère EPIDUO gel pendant 24 semaines a été supérieur au placebo sur le maintien du taux de succès obtenu avec la doxycycline sur le nombre de lésions totales 78,9% versus 45,8% ; ( $p<0,0001$ ).

Aucune étude n'ayant comparé l'association fixe EPIDUO gel à l'association des deux principes actifs appliqués séparément, la synergie des 2 principes actifs appliqués dans le même temps n'a pas été démontrée.

Les patients ayant eu au moins un événement indésirable ont été plus nombreux avec EPIDUO gel qu'avec chacun des principes actifs utilisés seuls : 21% pour EPIDUO gel, 15% pour adapalène, 8,5% pour PdeB et 6% pour le placebo. De même, les abandons de traitement ont été plus nombreux dans le groupe EPIDUO gel que dans les groupes de ses composants seuls. Les effets cutanés locaux (irritation, sensation de brûlures, etc) sont les plus fréquents.

Des œdèmes du visage ont été également signalés (RCP).

L'association fixe de peroxyde de benzoyle à 2,5% et d'adapalène à 0,1% n'est pas toujours adapté au type d'acné rencontrée, selon sa prédominance rétentionnelle ou inflammatoire.

## 5 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 5.1. Service médical rendu

L'acné est une maladie sans caractère de gravité dont le retentissement psychologique peut être important dans les formes sévères.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

L'efficacité d'EPIDUO est modérée. Les effets indésirables locaux sont fréquents. Le rapport efficacité/effets indésirables d'EPIDUO gel dans cette indication est modéré.

Ces spécialités sont des médicaments de seconde intention. Elles sont déconseillées pendant la grossesse.

Il existe des alternatives.

Intérêt de santé publique attendu

L'acné est une affection très fréquente. Cette dermatose est en règle bénigne et bien qu'elle puisse retentir sur la qualité de vie des patients, son fardeau, d'un point de vue de santé publique, est faible.

Le traitement de l'acné vulgaire ne représente pas un besoin de santé publique et le besoin thérapeutique est couvert par les traitements existants.

Au vu des données des essais cliniques, il n'est pas attendu d'impact sur la morbidité ni sur la qualité de vie pour cette spécialité, notamment par rapport à l'administration conjointe des composants de l'association présentés individuellement.

Par conséquent, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité EPIDUO gel utilisée en traitement de l'acné vulgaire.

Le service médical rendu par EPIDUO gel est modéré.

### 5.2. Amélioration du service médical rendu

EPIDUO gel n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association libre de chacun de ses deux principes actifs.

### 5.3. Place dans la stratégie thérapeutique

#### 4.3.1 Stratégie thérapeutique de l'acné<sup>5</sup>.

Dans tous les cas, des soins d'hygiène adaptés sont recommandés :

- toilette quotidienne ou biquotidienne avec des gels ou pains dermatologiques sans savon ;
- application quotidienne d'une crème hydratante adaptée à la peau acnéique.

Le traitement médicamenteux est généralement long, alternant traitement d'attaque (au moins 3 mois) et d'entretien.

Les acnés minimales à modérées seront traitées en fonction de leur présentation clinique (soit à prédominance rétentionnelle, soit à prédominance inflammatoire).

<sup>5</sup> Afssaps. Traitement de l'acné par voie locale et générale. Recommandations de bonne pratique. Novembre 2007. [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr), Publications/Recommandations/Médicaments

La composante rétentionnelle relève principalement d'un traitement local alors que les acnés sévères nécessitent une approche thérapeutique spécifique.

#### **Acné à prédominance rétentionnelle**

- adapalène à 0,1% ou trétinoïne à 0,025%, une application par jour

#### **Acné à prédominance inflammatoire (papulo-pustuleuse)**

##### Forme localisée

- en première intention : peroxyde de benzoyle à 5% une application par jour ;
- en cas d'intolérance au peroxyde de benzoyle :
  - soit l'adapalène à 0,1% une application par jour
  - soit un antibiotique local (érythromycine à 4% ou clindamycine à 1%) associé à un rétinoïde local (trétinoïne à 0,025% ou adapalène à 0,1%) (application le soir ou en alternance matin/soir).

##### Forme étendue et/ou d'évolution prolongée

- en première intention : cyclines (doxycycline 100 mg/j ou lymécycline 300 mg/j) par voie orale ( $\leq 3$  mois de traitement continu) ;
- en cas de contre-indication aux cyclines : érythromycine.

Il est recommandé d'associer un traitement local à l'antibiothérapie générale :

- peroxyde de benzoyle,
- ou un rétinoïde local,
- ou l'association des deux.

L'association d'une antibiothérapie locale à une antibiothérapie générale n'est pas recommandée.

En cas d'échec des traitements précédents : isotrétinoïne orale (0,5 mg/kg/jour en attaque jusqu'à une dose cumulée comprise entre 100 et 150 mg/kg) (cf AMM).

En cas de contre-indication, d'inefficacité ou de mauvaise tolérance des autres traitements généraux, le gluconate de zinc peut être prescrit dans une acné inflammatoire minime à modérée.

#### **Acné nodulaire et autres formes sévères**

- isotrétinoïne orale – voir dans le RCP les mises en garde concernant le traitement par isotrétinoïne

#### **Traitement d'entretien**

- rétinoïdes locaux, notamment adapalène à 0,1%, éventuellement en association avec le gluconate de zinc oral ;
- chez la femme souhaitant une contraception : hormonothérapie non androgénique.

#### **4.3.2 Place d'EPIDUO gel dans la stratégie thérapeutique**

Dans les formes d'acné localisées EPIDUO gel doit être prescrit en deuxième intention après échec d'un premier traitement local.

Dans les formes étendues, EPIDUO gel est recommandée en association aux antibiotiques par voie orale, au même titre que chacun des 2 produits utilisé seul. Le choix de ces stratégies sera fait en fonction des caractéristiques des lésions et du choix du prescripteur.

#### **5.4. Population cible**

La prévalence de l'acné chez l'adolescent de 12 à 20 ans a été estimée selon les études<sup>6,7</sup> entre 72 % et 91%, quelque soit la sévérité de la maladie. Ainsi, 5,0 à 5,7 millions d'individus âgés de 12 à 20 ans sont atteints d'acné.

L'acné peut toucher aussi des personnes adultes. D'après une publication anglaise<sup>8</sup>, 12 % des femmes et 3% des hommes de plus de 25 ans aurait une acné légère à modérée. Rapportés à la population française entre 20 et 49 ans, l'acné concernerait 1,8 millions d'adulte.

Au total, la population ayant une acné est d'environ 7 millions de personnes.

#### **5.5. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

5.5.1. Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription

5.5.2. Taux de remboursement : 30 %

---

<sup>6</sup> Ghodsi SZ et al. Prevalence, severity and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based study. J Invest Dermatol 2009; 129: 2136-41

<sup>7</sup> Daniel F. Epidémiologie descriptive de l'acné dans la population scolarisée en France métropolitaine pendant l'automne 1996. Ann Dermatol Vénéréol 2000 ;127 :273-8

<sup>8</sup> Goulden V, Stables GI, Cunliffe WJ. Prevalence of facial acne in adults. J Am Acad Dermatol 1999;41:4:577-80