

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

adapalène/peroxyde de benzoyle

CASARENEL 0,3 %/2,5 %,

gel

Inscription : primo-inscription

Hybride

Adopté par la Commission de la transparence le 1er avril 2026

- Acné vulgaire
- Adulte / Adolescent / Enfants à partir de 12 ans
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans le « traitement cutané de l'acné vulgaire en présence de comédons, papules et pustules chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus »

Place dans la stratégie thérapeutique	CASARENEL 0,3 %/2,5 % (adapalène/peroxyde de benzoyle) est un traitement d'attaque de 1^{re} intention dans les acnés modérées à sévères de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans. Le prescripteur peut choisir entre les deux dosages disponibles de l'association adapalène/peroxyde de benzoyle (0,3 %/2,5 % ou 0,1 %/2,5 %) en fonction de la gravité clinique du patient et de la tolérance de chaque patient. L'intérêt de l'utilisation de l'association adapalène/peroxyde de benzoyle 0,3 %/2,5 % en traitement d'entretien n'a pas été démontrée. L'association adapalène/peroxyde de benzoyle est contre-indiquée chez les femmes enceintes ou planifiant une grossesse (voir le RCP pour plus de précisions).
Service médical rendu (SMR)	MODERE dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	CASARENEL 0,3 %/2,5 % (adapalène, peroxyde de benzoyle), gel, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres associations d'adapalène et de peroxyde de benzoyle pour application cutanée.
Population cible	La population cible est estimée à un minimum de 7 millions de patients.

Sommaire

1. Contexte	3
2. Environnement médical	4
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	4
2.2 Prise en charge actuelle	5
2.3 Couverture du besoin médical	6
3. Synthèse des données	7
3.1 Données disponibles	7
3.2 Synthèse des données d'efficacité	7
3.2.1 Etude NCT01880320	7
3.2.2 Etude NCT02735421	9
3.3 Qualité de vie	11
3.4 Profil de tolérance	11
3.5 Modification du parcours de soins	11
3.6 Programme d'études	11
4. Discussion	12
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	13
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	13
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	13
5.3 Service Médical Rendu	14
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	14
5.5 Population cible	15
5.6 Autres recommandations de la Commission	15
6. Annexe	16

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Avril 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription d'un hybride
Précisions	Cette spécialité est un hybride de la spécialité de référence EPIDUO 0,3 %/2,5 % (adapalène, peroxyde de benzoyle), gel, qui n'est pas inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. CASARENEL et EPIDUO (adapalène, peroxyde de benzoyle) sont également disponibles au dosage de 0,1 %/2,5 %. Ces spécialités ont été précédemment évaluées par la Commission de la Transparence qui leur a octroyé un service médical rendu modéré dans le traitement cutané de l'acné vulgaire en présence de comédons, papules et pustules chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 9 ans et plus (avis du 14/12/2011¹ et du 27/08/2025²). Cependant, ces spécialités ne sont pas inscrites à ce jour. Le dosage à 0,3 %/2,5 % a une AMM uniquement chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Ce médicament est indiqué dans le traitement cutané de l'acné vulgaire en présence de comédons, papules et pustules. CASARENEL 0,3 %/2,5 % est indiqué chez les adultes, adolescents âgés de 12 ans et plus. »
DCI (code ATC) Présentations concernée	adapalène/peroxyde de benzoyle (D10AD53) CASARENEL 0,3 %/2,5 %, gel – 1 tube polyéthylène haute densité (PEHD) PEBDL : polyéthylène à basse densité linéaire de 30 g (CIP : 34009 303 143 6 4)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	EURODEP PHARMA
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure décentralisée) : 14/03/2025
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I
Posologie dans l'indication évaluée	CASARENEL doit être appliqué sur l'ensemble de la zone affectée par l'acné du visage et du tronc, une fois par jour, le soir, sur une peau nettoyée et séchée. La durée du traitement doit être déterminée par le prescripteur en fonction de l'état clinique global et de la réponse thérapeutique au traitement. Les premiers signes d'amélioration clinique apparaissent généralement après 1 à 4 semaines de traitement. Si aucune amélioration n'est observée après 4 à 8 semaines de traitement, l'intérêt de la poursuite du traitement doit être réévalué. Pour plus de précision, se référer au RCP.

¹ Haute Autorité de Santé – Commission de la transparence. Avis d'inscription relatif à EPIDUO 0,1% / 2,5%, gel, du 14 décembre 2011. Disponible sur : [EPIDUO 18012012 AVIS CT11465](#)

² Haute Autorité de Santé - Commission de la transparence. Avis d'inscription relatif à CASARENEL 0,1 %/2,5 %, gel, du 27 août 2025

Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'une association de deux substances actives à usage topique, l'adapalène qui est un rétinoïde et le peroxyde de benzoyle.
Mécanisme d'action	L'adapalène se lie aux récepteurs nucléaires spécifiques de l'acide rétinoïde et agit comme un puissant modulateur de la différenciation cellulaire et de la kératinisation et il a des propriétés anti-inflammatoires. Le peroxyde de benzoyle a une activité antimicrobienne, en particulier contre <i>Cutibacterium acnes</i>, qui est anormalement présent dans le follicule pilo-sébacé acnéique.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, le médicament n'est pas pris en charge dans d'autres pays européens.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 1er avril 2026. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

L'acné est une maladie chronique de la peau, le plus souvent bénigne, liée à l'hyperactivité des glandes sébacées sous l'influence de l'imprégnation hormonale lors de la puberté, provoquant l'obstruction des pores de la peau et l'apparition de différentes lésions.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

L'acné est de sévérité variable et peut avoir un retentissement très important sur la qualité de vie des adolescents : détérioration de l'image de soi, renfermement et évitement de la vie sociale, échec scolaire, dépressions, idées suicidaires voire passage à l'acte.

Le visage est la zone la plus constamment atteinte, le dos, le cou et la partie antérieure du thorax pouvant également être concernés. Les lésions d'acné peuvent laisser des cicatrices atrophiques définitives, des cicatrices hypertrophiques, ou des macules érythémateuses le plus souvent transitoires et/ou pigmentées.

La sévérité de l'acné est évaluée à l'aide de l'échelle GEA (*Global Acne Evaluation*)³ de la façon suivante :

Grade 0	Une pigmentation résiduelle et un érythème peuvent être présents
Grade 1	Pratiquement pas de lésions. Rares comédons ouverts ou fermés
Grade 2	Facilement identifiable ; moins de la moitié du visage est atteinte, quelques comédons ouverts ou fermés et quelques papulo-pustules
Grade 3	Plus de la moitié de la surface du visage est atteinte. Nombreuses papulo-pustules, nombreux comédons ouverts ou fermés. Un nodule peut être présent.

³ Echelle GEA : outil d'évaluation global de la sévérité de l'acné avec 6 niveaux allant du grade 0 (pas de lésion) au grade 5 (très sévère).

Grade 4	Tout le visage est atteint, couvert de nombreuses papulo-pustules, comédons ouverts ou fermés et rares nodules.
Grade 5	Acné très inflammatoire recouvrant le visage avec des nodules

Épidémiologie

L'acné touche une très grande partie de la population (80 % des adolescents⁴). La prévalence de l'acné chez l'adolescent de 12 à 20 ans a été estimée, selon les études^{5,6} entre 72 % et 91 %, quel que soit la sévérité de la maladie. L'acné peut toucher aussi des personnes adultes et d'après une publication anglaise⁷, 12 % des femmes et 3 % des hommes de plus de 25 ans aurait une acné légère à modérée.

2.2 Prise en charge actuelle

Selon les recommandations de la Société française de dermatologie (voir Annexe 1)⁸ la prise en charge de l'acné dépend de la forme clinique de l'acné et de sa sévérité et associe un traitement médicamenteux à des soins d'hygiène.

Le traitement médicamenteux comporte un traitement d'attaque d'une durée de 3 mois, dont l'objectif est d'obtenir une réduction importante ou une disparition des lésions, et un traitement d'entretien pour éviter les rechutes.

Le choix du traitement d'attaque est guidé par la gravité de l'acné. En cas d'échec du traitement d'attaque de 1^{re} intention après 3 mois, un traitement de 2^e intention est instauré. Après rémission, le traitement local d'entretien doit être prolongé aussi longtemps que nécessaire afin d'éviter les rechutes.

L'arsenal médicamenteux comprend des traitements topiques et des traitements systémiques.

Les traitements locaux, sont des crèmes ou de gels à base de peroxyde de benzoyle, de rétinoïdes (isotrétinoïne, trétinoïne, trifarotène et adapalène), d'antibiotiques locaux (érythromycine, clindamycine) et d'un antibactérien (l'acide azélaïque), disponibles en monothérapie ou en association. Les rétinoïdes sont contre-indiqués en cas de grossesse ou chez la femme planifiant une grossesse.

Les traitements oraux, comportent des antibiotiques et l'isotrétinoïne. Les antibiotiques oraux sont réservés aux formes modérément sévères ou sévères ou en 1^{re} intention ou après échec du traitement local.

L'association de rétinoïdes locaux (dont l'adapalène 0,1 %) et de peroxyde de benzoyle est recommandée comme traitement de 1^{re} intention dans les formes légères (grade 2), moyenne (grade 3) et sévère (grade 4), et en traitement de 2^e intention dans les formes très légères (grade 1) et légère (grade 2), association à un traitement antibiotique local ou oral ou à un traitement oral par rétinoïde ou local par acide azélaïque. Les rétinoïdes locaux (dont l'adapalène 0,1 %) ou l'association adapalène 0,1 % + peroxyde de benzoyle sont recommandés en traitement d'entretien (grade = 0) afin de réduire le risque de rechute.

⁴ K. Bhate and H.C. Williams (2012) : Epidemiology of acne vulgaris. British Journal of Dermatology. DOI 10.1111/bjd.12149

⁵ 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.

⁶ Daniel F. Épidémiologie descriptive de l'acné dans la population scolarisée en France métropolitaine pendant l'automne 1996. Ann Dermatol Vénéréol 2000 ;127 :273-8.

⁷ Goulden V, Stables GI, Cunliffe WJ. Prevalence of facial acne in adults. J Am Acad Dermatol 1999;41:4:577-80.

⁸ Recommandations de la SFD disponibles en ligne (2015) : <https://reco.sfdermato.org/fr/recommandations-acn%C3%A9/contexte-et-objectif-des-recommandations>

En l'absence de besoin contraceptif, il n'est pas recommandé de prescrire un oestroprogestatif dans l'objectif de traiter l'acné.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Les traitements de l'acné utilisés au même stade de la stratégie thérapeutique sont les autres associations de rétinoïdes et de peroxyde de benzoyle en préparation pour application cutanée. Aucune de ces spécialités n'est remboursable à ce jour.

Les spécialités évaluées par la Commission de la Transparence sont listées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
EPIDUO 0,1 %/2,5 %, gel (adapalène / peroxyde de benzoyle) Galderma	Traitement cutané de l'acné vulgaire en présence de comédons, papules et pustules.	18/01/2012 (inscription)	Modéré	ASMR V dans la stratégie thérapeutique. (Non remboursable)
CASARENEL 0,1 %/2,5 %, gel (adapalène / peroxyde de benzoyle) Eurodep Pharma	Traitement cutané de l'acné vulgaire en présence de comédons, papules et pustules. CASARENEL 0,1 %/2,5 % est indiqué chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 9 ans et plus.	27/08/2025	Modéré	ASMR V par rapport à EPIDUO 0,1 % / 2,5 %, gel. (Non remboursable)

Deux autres associations d'adapalène et de peroxyde de benzoyle disposent d'une AMM dans l'indication de l'acné vulgaire mais elles n'ont pas été évaluées par la CT à la date du présent avis :

- DESARENA 0,1 %/2,5 % (adapalène / peroxyde de benzoyle), gel : Eurodep Pharma
- EPIDUO 0,3 %/2,5 % (adapalène / peroxyde de benzoyle), gel : Galderma

→ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par plusieurs associations d'adapalène et de peroxyde de benzoyle, non remboursables. Néanmoins, il n'existe pas d'association d'adapalène 0,3 % et peroxyde de benzoyle 2,5 % dans l'arsenal thérapeutique disponible. La mise à disposition de ce nouveau dosage doit permettre au prescripteur de pouvoir choisir entre les deux dosages en fonction de l'atteinte et de la gravité clinique du patient. Il convient de noter que le dosage à 0,3 %/2,5 % a une AMM uniquement à partir de 12 ans. Cependant, il persiste un besoin de disposer de traitements efficaces et bien tolérés, notamment chez les femmes enceintes ou planifiant une grossesse, chez lesquelles les rétinoïdes sont contre-indiqués (voir le RCP pour plus de précisions).

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de l'association adapalène 0,3 % et peroxyde de benzoyle 2,5 % repose sur 2 études cliniques, réalisées avec la spécialité de référence EPIDUO 0,3 %/2,5 % chez des patients atteints d'acné vulgaire modérée à sévère :

- une étude de phase III ([NCT01880320](#)), de supériorité versus placebo, réalisée chez patients âgés de 12 ans,
- une étude de phase IV ([NCT02735421](#)), de supériorité versus placebo (comparaison intra-individus), chez des patients âgés de 16 à 35 ans.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude [NCT01880320](#)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III comparative, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de l'association adapalène 0,3 % + peroxyde de benzoyle 2,5 % par rapport au placebo, après 12 semaines de traitement, chez des patients âgés de 12 ans et plus ayant une acné vulgaire modérée (IGA = 3) à sévère (IGA = 4) avec une atteinte faciale.

L'étude prévoyait également un 3^e groupe recevant une association d'adapalène 0,1 %/peroxyde de benzoyle 2,5 %, néanmoins elle n'a pas été conçue pour comparer formellement ni les deux dosages de l'association adapalène/peroxyde de benzoyle, ni pour comparer l'association adapalène 0,1 %/peroxyde de benzoyle 2,5 % au placebo.

La randomisation a été stratifiée sur la sévérité de l'atteinte (IGA « modérée » 3 vs « sévère » 4).

L'étude a débuté en juillet 2013 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu en mars 2014.

Critères d'inclusion

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- âge ≥ 12 ans,
- diagnostic clinique d'acné vulgaire avec atteinte faciale avec :
 - grade IGA modéré (3) ou sévère (4) à la visite de sélection,
 - entre 20 et 100 lésions inflammatoires (papules et pustules) sur le visage (y compris le nez) à la visite de sélection.
 - entre 30 et 150 lésions non inflammatoires (comédons ouverts et comédons fermés) sur le visage (y compris le nez) à la visite de sélection.

Parmi les critères de non-inclusion, il fallait notamment ne pas avoir plus de 2 nodules d'acné sur le visage à la visite de sélection.

Traitements reçus

Un total de 503 patients a été randomisé pour recevoir :

- **Groupe adapalène/POB 0,3 %/2,5 %** : adapalène 0,3 % + peroxyde de benzoyle 2,5 % en gel ;

- **Groupe adapalène/POB 0,1 %/2,5 %** : adapalène 0,1 % + peroxyde de benzoyle 2,5 % en gel ;
- **Groupe placebo** : véhicule en gel.

Les traitements ont été appliqués une fois par jour sur le visage et les autres zones affectées.

Critères de jugement

Les deux co-critères de jugement principaux (risque alpha contrôlé par une méthode d'Hochberg) étaient :

- l'évaluation à S12 du pourcentage de succès thérapeutique, celui-ci étant défini par une réponse IGA 0/1 (acné « guérie » ou « presque guérie »⁹) avec une réduction d'au moins 2 grades¹⁰,
- la différence absolue moyenne du nombre de lésions inflammatoires et non-inflammatoires à S12 semaine par rapport à l'inclusion

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont, par conséquent, pas décrits dans cet avis.

Les analyses ont été réalisées dans la population en intention de traiter (ITT¹¹) et dans la sous-population de patients atteints d'acné sévère (IGA = 4).

Pour rappel, l'étude n'a pas été conçue pour comparer formellement l'efficacité d'EPIDUO 0,3 %/2,5 %, gel au plus faible dosage d'adapalène 0,1 %/peroxyde de benzoyle 2,5 %, ni pour comparer le plus faible dosage d'adapalène 0,1 %/peroxyde de benzoyle 2,5 % au placebo.

Méthode d'analyse des résultats

Le protocole prévoyait de tester les critères de jugement principaux dans deux populations : la population ITT et la sous-population de patients ayant une atteinte sévère soit un score à l'inclusion IGA = 4 (environ 50 % de la population ITT).

La multiplicité des tests liée aux deux critères de jugement principaux et aux deux populations d'analyse (ITT et IGA = 4 à l'inclusion) a été prise en compte en utilisant une procédure de Hochberg permettant d'assurer un contrôle de l'erreur de type 1.

Effectifs et principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Un total de 503 a été randomisé, dont 217 patients dans le groupe adapalène/POB 0,3 %/2,5 %, 217 patients dans le groupe adapalène/POB 0,1 %/2,5 % et 69 patients dans le groupe placebo.

L'âge moyen était de 19,6 ans, 60,2 % étaient âgés de 18 ans ou moins et 52,3 % des patients étaient de sexe féminin.

Les caractéristiques de leur acné à l'inclusion étaient une affection modérée (score IGA = 3) pour 49,9 % des patients et sévère (IGA = 4) pour 50,1 % des patients.

⁹ **IGA (Investigator's Global Assessment for acne)** : score prenant en compte le type de lésion (comédons, papules, pustules et nodules), l'intensité globale de l'inflammation et l'apparence clinique d'ensemble. Le score s'étend du grade 0 (guéri) au grade 4 (sévère). Un grade IGA « presque guéri » (IGA = 1) correspond à quelques comédons dispersés et quelques petites papules.

¹⁰ Dans la sous-population de patients atteints d'acné sévère pour être défini comme un succès il fallait une réduction d'au moins 3 grades par rapport à l'inclusion.

¹¹ **Population ITT** : correspond à l'ensemble des patients randomisés dans la période de traitement en double aveugle.

Résultats sur les critères de jugement principaux

Dans la population ITT, le groupe adapalène/POB 0,3 %/2,5 % a été supérieur au groupe placebo à la semaine 12 :

- sur la réponse IGA 0/1 avec amélioration minimum de 2 grades : 33,7 % dans le groupe adapalène/POB 0,3 %/2,5 % versus 11,0 % dans le groupe placebo, soit une différence de 22,7 % entre les deux groupes ($p < 0,001$),
- sur la différence absolue moyenne du **nombre de lésions inflammatoires** à S12 par rapport à l'inclusion (moyenne des moindres carrés) : réduction de 27,04 lésions dans le groupe adapalène/POB 0,3 %/2,5 % versus 14,4 lésions dans le groupe placebo ($p < 0,001$),
- sur la différence absolue moyenne du **nombre de lésions non inflammatoires** à S12 par rapport à l'inclusion (moyenne des moindres carrés) : réduction moyenne de 40,2 lésions dans le groupe adapalène/POB 0,3 %/2,5 % versus 18,5 lésions dans le groupe placebo ($p < 0,001$).

Dans la sous-population de patients atteints d'acné sévère (IGA = 4), adapalène/POB 0,3 %/2,5 % a été supérieur au placebo à la semaine 12 :

- sur le pourcentage de succès thérapeutique (IGA 0/1 avec amélioration minimum de 3 grades) : 31,9 % dans le groupe adapalène/POB 0,3 %/2,5 % versus 11,8 % dans le groupe placebo, soit une différence de 20,1 % entre les deux groupes ($p = 0,029$),
- sur la différence absolue moyenne du **nombre de lésions inflammatoires** à S12 par rapport à l'inclusion (moyenne des moindres carrés) : réduction moyenne de 35,17 lésions dans le groupe adapalène/POB 0,3 %/2,5 % versus 15,46 lésions dans le groupe placebo ($p < 0,001$),
- sur la différence absolue moyenne du **nombre de lésions non inflammatoires** à S12 par rapport à l'inclusion (moyenne des moindres carrés) : réduction moyenne de 45,61 lésions dans le groupe adapalène/POB 0,3 %/2,5 % versus 17,25 lésions dans le groupe placebo ($p < 0,001$).

Dans le groupe adapalène/POB 0,1 %/2,5 % (données exploratoires), les résultats ont été dans la population ITT :

- une réponse IGA 0/1 avec amélioration minimum de 2 grades observée chez 27,3 % des patients,
- une réduction moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion de 26,72 du nombre de lésions inflammatoires et de 39,00 du nombre de lésions non inflammatoires.

3.2.2 Etude [NCT02735421](#)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase IV comparative, randomisée intra-patient (la moitié droite du visage versus la moitié gauche du visage), en simple aveugle (investigateur aveugle), multicentrique, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de l'association adapalène 0,3 % + peroxyde de benzoyle 2,5 % par rapport au placebo sur la réduction du nombre de cicatrices d'acné atrophiques après 24 semaines chez des patients âgés de 16 à 35 ans atteints d'acné modérée à sévère.

La durée de la phase randomisée en double aveugle de l'étude était de 24 semaines, avec une évaluation du critère de jugement principal à la semaine 24. L'étude prévoyait aussi une période d'extension ouverte à plus long terme de 24 semaines supplémentaire où l'association d'adapalène 0,3 %/peroxyde de benzoyle 2,5 % était appliquée sur les 2 côtés du visage de chaque patient.

L'étude a débuté en mai 2016 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu en novembre 2017.

Critères d'inclusion

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- âge ≥ 12 ans,
- diagnostic clinique d'acné vulgaire avec atteinte faciale avec :
 - un grade IGA modéré (3) ou sévère (4), avec le même score sur chaque moitié de visage, à la visite de sélection,
 - un minimum de 25 lésions inflammatoires (papules et pustules), et au moins 10 de chaque côté (excluant la région du nez),
 - pas plus de 2 nodules d'acné (≥ 1 cm),
 - un minimum de 10 cicatrices atrophiques (> 2 mm),
- nombre équivalent de lésions inflammatoires et non inflammatoires, de cicatrice atrophique sur les 2 côtés du visage,
- phototype de Fitzpatrick compris entre I à IV.

Traitements reçus

Chaque patient ($n = 67$) a été son propre contrôle, tous les patients ont été randomisés pour recevoir un des deux traitements sur une moitié du visage et l'autre sur l'autre moitié du visage, une fois par jour, pendant 24 semaines :

- **Groupe adapalène/POB 0,3 %/2,5 %** : adapalène 0,3 % + peroxyde de benzoyle 2,5 % en gel,
- **Groupe placebo** : véhicule en gel.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le **nombre de cicatrices atrophiques d'acné par hémiface à la 24^e semaine**.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont, par conséquent, pas décrits dans cet avis.

Les analyses ont été réalisées dans la population en intention de traiter (ITT¹²).

Population de l'étude

Un total de 67 patients a été inclus.

L'âge moyen était de 21,5 ans, 28,4 % étaient âgés de 18 ans ou moins et 65,7 % des patients étaient de sexe féminin.

La grande majorité des patients avaient une acné de sévérité modérée (93 %). Les 2 hémifaces étaient bien équilibrées en ce qui concerne les lésions d'acné. Le nombre de cicatrices d'acné était de 12 de chaque côté avec une majorité de cicatrices de 2 à 4 mm. La majorité des patients (63 %) avaient des cicatrices de sévérité globalement légère et environ 30 % avaient des cicatrices de sévérité modérée.

Résultats sur le critère de jugement principal

Dans la population ITT, l'association adapalène/POB 0,3 %/2,5 % a été supérieure au placebo à la semaine 24 sur le nombre de cicatrices atrophiques d'acné par hémiface : 9,5 ($\pm 5,5$) cicatrices d'acné

¹² **Population ITT** : correspond à l'ensemble des patients randomisés dans la période de traitement en double aveugle.

en moyenne dans le groupe Adapalène/POB 0,3 %/2,5 % versus 13,3 ($\pm$ 7,4) dans le groupe placebo, soit une différence de 3,7 ($\pm$ 4,4) cicatrices d'acné en faveur du groupe Adapalène/POB 0,3 %/2,5 % ($p < 0,0001$).

3.3 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études précédemment décrites.

3.4 Profil de tolérance

Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques et après commercialisation ont été :

- fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) : dermatite atopique, eczéma, sensation de brûlure de la peau, irritation cutanée, érythème, desquamation,
- peu fréquents ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) : sécheresse cutanée, prurit, rash, paresthésie, érythème palpébral,
- fréquence indéterminée (ne peut être estimé à partir des données disponibles) : œdème palpébral, réaction anaphylactique, sensation de gorge serrée, dyspnée, dermatite de contact allergique, gonflement du visage, douleur de la peau, vésicules cutanées, décoloration de la peau, urticaire brûlure du site d'application.

Le RCP précise également que les effets indésirables cutanés étaient plus fréquents avec adapalène/péroxyde de benzoyl 0,3 %/2,5 %, gel qu'avec le dosage inférieur (adapalène/péroxyde de benzoyl 0,1 %/2,5 %, gel) par rapport au placebo dans l'étude NCT01880320. Dans cette étude, 9,2 % des patients dans la population combinée traitée avec adapalène/péroxyde de benzoyl 0,3 %/2,5 %, gel avaient des effets indésirables cutanés liés au traitement et 3,7 % dans la population traitée avec adapalène/péroxyde de benzoyl, gel par rapport au groupe placebo (2,9 %).

3.5 Modification du parcours de soins

CASARENEL 0,3 %/2,5 % (adapalène / peroxyde de benzoyl) est présentée sous forme d'un gel à appliquer quotidiennement, le soir, sur une peau nettoyée et séchée et pendant une durée déterminée par le prescripteur. C'est la première association de ces principes actifs comportant de l'adapalène dosé à 0,3 %. Selon le RCP, le prescripteur peut choisir entre les deux dosages en fonction de l'atteinte et de la gravité clinique du patient. Il convient de noter que le dosage à 0,3 %/2,5 % est indiqué uniquement chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 12 ans et plus.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, il n'y aucune étude en cours dans l'indication évaluée ou d'autres indications.

4. Discussion

Le laboratoire sollicite l'inscription CASARENEL 0,3 %/2,5 % (adapalène/péroxyde de benzoyle), gel, dans l'indication du traitement cutané de l'acné vulgaire en présence de comédons, papules et pustules chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 12 ans et plus. Cette spécialité est un hybride de la spécialité de référence EPIDUO 0,3 %/2,5 % (adapalène, peroxyde de benzoyle), gel, qui n'est pas inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

L'évaluation de CASARENEL 0,3 %/2,5 % (adapalène/péroxyde de benzoyle) repose principalement sur 2 études cliniques, réalisées avec la spécialité de référence EPIDUO 0,3 %/2,5 % chez des patients atteints d'acné vulgaire modérée (IGA = 3) à sévère (IGA = 4) avec une atteinte faciale :

- étude de phase III ([NCT01880320](#)) de supériorité versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, d'une durée de 12 semaines, réalisée chez 503 patients âgés de 12 ans et plus (l'étude avait également prévu un 3^e groupe, à titre descriptif seulement, recevant une association à un faible dosage d'adapalène/péroxyde de benzoyle 0,1 %/2,5 %) ;
- étude de phase IV ([NCT02735421](#)) de supériorité versus placebo (comparaison intra-individuelle de chaque côté de la face), randomisée, simple aveugle (investigateur aveugle), multicentrique, d'une durée de 24 semaines, réalisée chez 67 patients âgés de 16 à 35 ans.

Dans l'étude de phase III, l'association adapalène/péroxyde de benzoyle 0,3 %/2,5 % a été supérieure au placebo à S12 :

- sur la réponse IGA 0 ou 1 avec une amélioration d'au moins 2 grades par rapport à l'inclusion dans la population ITT totale : 33,7 % versus 11,0 %, soit une différence de 22,7 % entre les deux groupes ($p < 0,001$) ;
- sur la différence absolue moyenne du nombre de lésions inflammatoires à S12 par rapport à l'inclusion (moyenne des moindres carrés) : réduction moyenne de 35,17 lésions dans le groupe adapalène/POB 0,3 %/2,5 % versus 15,46 dans le groupe placebo ($p < 0,001$),
- sur la différence absolue moyenne du nombre de lésions non inflammatoires à S12 par rapport à l'inclusion (moyenne des moindres carrés) : réduction moyenne de 45,61 lésions dans le groupe adapalène/POB 0,3 %/2,5 % vs 17,25 dans le groupe placebo ($p < 0,001$).

Les résultats observés dans la population atteinte d'acné sévère (IGA = 4) ont été cohérents avec ceux observés dans la population ITT. Les résultats du groupe adapalène/péroxyde de benzoyle 0,1 %/2,5 % sont similaires à ceux observés avec le dosage 0,3%/2,5 % (données exploratoires).

Dans l'étude de phase IV, l'association adapalène/péroxyde de benzoyle 0,3 %/2,5 % a été supérieure au placebo à la semaine 24 sur le nombre de cicatrices atrophiques d'acné par hémiface : 9,5 ($\pm 5,5$) cicatrices d'acné en moyenne dans le groupe adapalène/péroxyde de benzoyle 0,3 %/2,5 % versus 13,3 ($\pm 7,4$) dans le groupe placebo, soit une différence de traitement 3,7 ($\pm 4,4$) cicatrices d'acné en faveur du groupe adapalène/péroxyde de benzoyle 0,3 %/2,5 % ($p < 0,0001$).

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans ces études. Ceci est regrettable compte tenu de l'altération importante de la qualité de vie des patients atteints d'acné modérée à sévère avec notamment un retentissement sur le bien être psychologique, émotionnel et les relations sociales.

Le profil de tolérance est inchangé par rapport à celui connu pour le dosage 0,1 %/2,5 % de l'association adapalène/péroxyde de benzoyle, marqué principalement par une dermatite atopique, un eczéma, une sensation de brûlure de la peau, une irritation cutanée, un érythème et une desquamation. Le RCP précise que les EI étaient plus fréquents avec le dosage 0,3 %/2,5 % qu'avec le dosage 0,1 %/2,5 % dans l'étude de phase III.

La portée des résultats décrits est limitée par plusieurs points méthodologiques. Dans l'étude de phase III, il n'est pas précisé si le calcul d'estimation de l'échantillon a été effectué en tenant compte du

second critère de jugement principal (réduction du nombre de lésions inflammatoires et non-inflammatoires). Dans l'étude de phase IV, les hypothèses statistiques initiales ne sont pas présentées dans le protocole.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites sur la transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de CASARENEL 0,3 %/2,5 % (adapalène/péroxyde de benzoyle) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie par rapport au plus faible dosage à 0,1 %/2,5 % et à la spécialité de référence EPIDUO 0,3 %/2,5 % (adapalène/péroxyde de benzoyle).

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Selon les recommandations de la SFD, l'association de rétinoïdes locaux, dont l'association d'adapalène 0,1 % et de peroxyde de benzoyle 2,5 %, est recommandée comme traitement d'attaque de 1^{re} intention dans les formes légères (grade 2), moyenne (grade 3) et sévère (grade 4), et en traitement de 2^e intention dans les formes très légères (grade 1) et légère (grade 2). Les recommandations préconisent aussi l'utilisation de rétinoïdes locaux ou de l'association adapalène 0,1 % et peroxyde de benzoyle en traitement d'entretien (grade 0) afin de réduire le risque de rechute. Elles ne se prononcent pas sur la place de l'association adapalène/péroxyde de benzoyle 0,3 %/2,5 %.

L'association adapalène/péroxyde de benzoyle 0,3 %/2,5 % a montré son efficacité en traitement d'attaque chez des patients âgés de 12 ans et plus atteints d'acné modérée à sévère et spécifiquement dans le sous-groupe des patients ayant une acné sévère.

Par conséquent, la Commission considère que CASARENEL 0,3 %/2,5 % (adapalène/péroxyde de benzoyle) est un traitement d'attaque de 1^{re} intention dans les acnés modérées à sévères de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans. Le prescripteur peut choisir entre les deux dosages disponibles de l'association adapalène/péroxyde de benzoyle (0,3 %/2,5 % ou 0,1 %/2,5 %) en fonction de la gravité clinique du patient et de la tolérance de chaque patient.

L'intérêt de l'utilisation de l'association adapalène/péroxyde de benzoyle 0,3 %/2,5 % en traitement d'entretien n'a pas été démontrée.

L'association adapalène/péroxyde de benzoyle est contre-indiquée chez les femmes enceintes ou planifiant une grossesse (voir le RCP pour plus de précisions).

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- L'acné vulgaire est une maladie sans caractère de gravité dont le retentissement psychologique peut être important dans les formes sévères.
- CASARENEL 0,3 %/2,5 % (adapalène, peroxyde de benzyle), gel, est un médicament à visée symptomatique.
- Son rapport efficacité/effets indésirables est modeste compte tenu d'une efficacité modérée et d'effets indésirables locaux fréquents.
- Il s'agit d'un traitement d'attaque de 1^{re} intention dans les acnés modérées à sévères de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans. Le prescripteur peut choisir entre les deux dosages disponibles de l'association adapalène/péroxyde de benzyle (0,3 %/2,5 % ou 0,1 %/2,5 %) en fonction de l'atteinte et de la gravité clinique du patient. L'intérêt de l'utilisation de l'association adapalène/péroxyde de benzyle 0,3 %/2,5 % en traitement d'entretien n'a pas été démontrée.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie du fait d'un fort impact sur la qualité de vie et de sa forte prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert identifié,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu de :
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbidité par rapport aux alternatives existantes,
 - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins et le parcours de soin ou de vie du patient,

CASARENEL 0,3 %/2,5 % (adapalène, peroxyde de benzyle), gel, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CASARENEL 0,3 %/2,5 % (adapalène, peroxyde de benzyle), gel, est modéré dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de CASARENEL 0,3 %/2,5 % (adapalène, peroxyde de benzyle), gel, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

- **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 30 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

CASARENEL 0,3 %/2,5 % (adapalène, peroxyde de benzyle), gel, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres associations d'adapalène et de peroxyde de benzyle pour application cutanée.

5.5 Population cible

L'introduction de CASARENEL 0,3 %/2,5 % (adapalène/péroxyde de benzoyle), gel, dans la stratégie thérapeutique de l'acné vulgaire n'est pas de nature à modifier la population cible des patients relevant d'un traitement par association d'un rétinoïde local et du peroxyde de benzoyle.

La prévalence de l'acné chez l'adolescent de 12 à 20 ans a été estimée, selon les études^{13, 14} entre 72 % et 91 %, quel que 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 anglaise¹⁵, 12 % des femmes et 3 % des hommes de plus de 25 ans aurait une acné légère à modérée. D'après une autre publication¹⁶, les formes modérées à sévères chez l'adulte représenteraient environ 20 % des cas, soit une prévalence globale estimée autour de 5 à 10 % dans la population adulte.

Au total, la population cible de patients ayant une acné peut être estimée à un minimum de 7 millions de personnes.

La population cible est estimée à un minimum de 7 millions de patients.

5.6 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹³ 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.

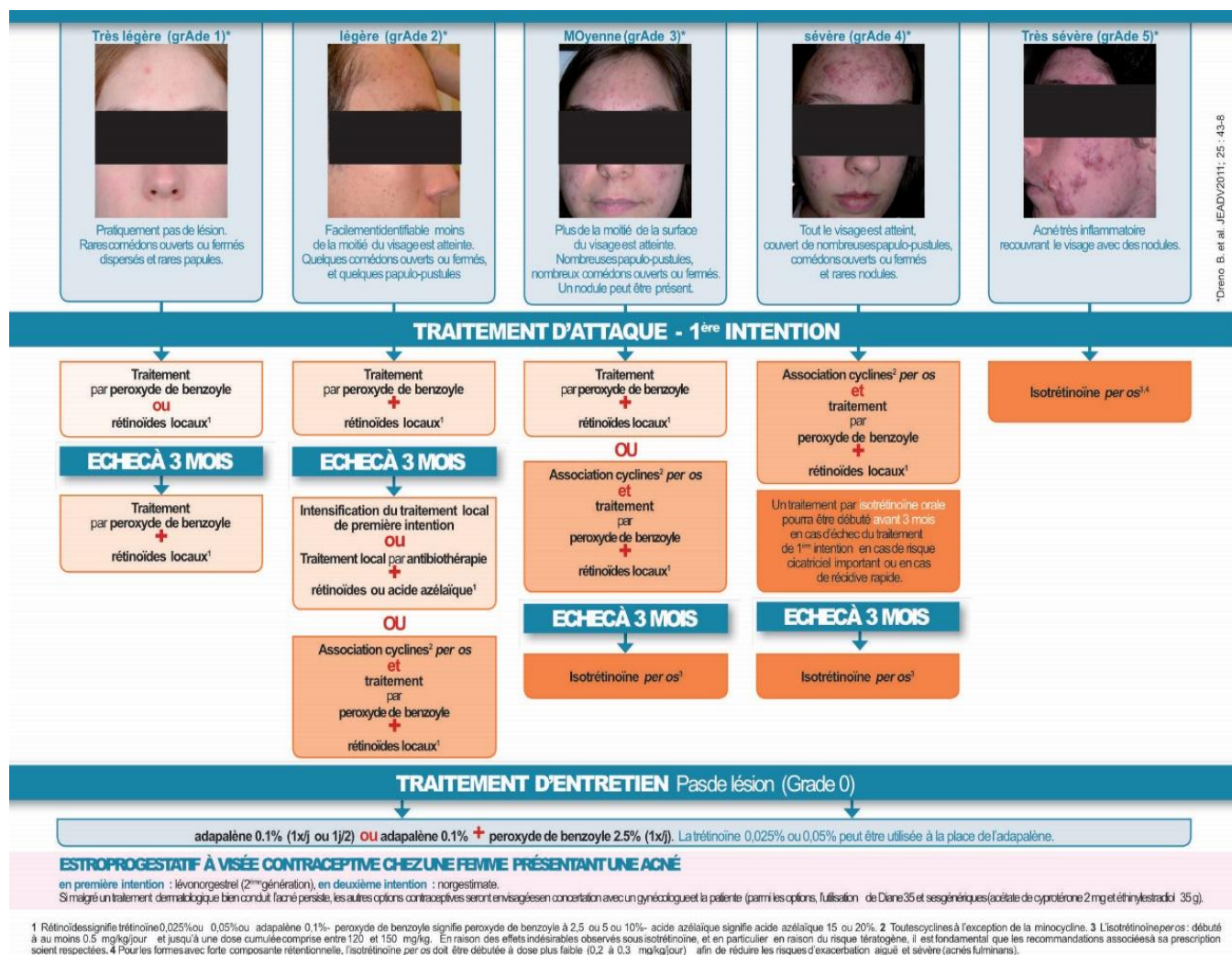
¹⁴ Daniel F. Epidémiologie descriptive de l'acné dans la population scolarisée en France métropolitaine pendant l'automne 1996. Ann Dermatol Vénéréol 2000 ;127 :273-8.

¹⁵ Goulden V, Stables GI, Cunliffe WJ. Prevalence of facial acne in adults. J Am Acad Dermatol 1999;41:4:577-80.

¹⁶ Dréno B. Données récentes sur l'épidémiologie de l'acné. Ann Dermatol Venereol. 2010 Nov;137(Suppl 2):S49–S51. doi:10.1016/S0151-9638(10)70024-7

6. Annexe

Annexe 1. Algorithme des recommandations de traitement dans l'acné de la SFD (2015)



CASARENEL 0,3 %/2,5 %, 1er avril 2026

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr