

1	Promoteur : Centre Léon Bérard	
2	Dénomination du (des) médicament(s) expérimental (aux) : Cicaderma®	
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : Cicaderma®	
4	Titre complet de la recherche : CICA-RT – Etude multicentrique randomisée de phase III évaluant l'efficacité de la pommade Cicaderma® versus la pratique courante de chaque centre sur la prévention des radiodermites après prise en charge adjuvante par irradiation mammaire post-opératoire chez des patientes atteintes d'un cancer du sein non métastatique	
5	Investigateur(s) ¹ : Séverine RACADOT, Youlia KIROVA (investigateurs coordonnateurs), 16 investigateurs	
6	Lieux de recherche et centres ² : 5	
7	Publications ³ : En cours	
8	Durée de la recherche : 27 mois	9. Phase d'expérimentation clinique : III
8.1	- date de la première inclusion : 02/06/2020	
8.2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 01/07/2021	
10	<p>Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche :</p> <p>Objectif principal :</p> <p>Comparer l'efficacité de la pommade Cicaderma® versus la prise en charge standard de chaque centre quant à la prévention de l'apparition de radiodermites de grade ≥ 2 selon le National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events-Version (NCI-CTCAE-V5).</p> <p>Objectifs secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluer dans chaque bras : <ul style="list-style-type: none"> • La satisfaction des patientes, • La qualité de vie des patientes, • La douleur des patientes sur la zone irradiée, • Le taux d'arrêts temporaires et définitifs de la radiothérapie lié à la survenue de radiodermites de grade 3, • Le taux d'apparition d'un prurit quel que soit le grade, • Les doses de radiothérapies reçues, • Le délai d'apparition d'un premier évènement cutané (radiodermite ou prurit) de grade ≥ 2. - Evaluer dans le bras expérimental : <ul style="list-style-type: none"> • L'observance de l'application du Cicaderma - Déterminer quels sont les facteurs mesurés avant l'initiation du traitement qui sont associés à l'apparition de radiodermites de grade ≥ 2. 	
11	<p>Méthodologie de la recherche⁴ :</p> <p>Il s'agit d'une étude prospective, interventionnelle, paucicentrique, comparative, randomisée, ouverte avec 2 bras parallèles.</p>	
12	Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :	
12.1	- nombre de personnes prévues : 248	
12.2	- nombre de personnes analysées : 258	
13	<p>Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion :</p> <p>Condition médicale ou pathologie étudiée :</p> <p>Adénocarcinome mammaire traité par radiothérapie post-opératoire. Radiothérapie post-opératoire mammaire</p> <p>Critères d'inclusion :</p> <p>11. Patiente dont l'âge est ≥ 18 ans ;</p>	

¹ Si la recherche est multicentrique, indiquer le ou les noms des investigateurs coordonnateurs et le nombre total d'investigateurs.

² Indiquer le nombre de lieu(x) de recherches et de centres (s'il diffère du nombre de lieux).

³ Préciser dans l'ordre : le nom des auteurs, le titre de la publication, le nom de la revue, l'année, le numéro du tome, les pages concernées.

⁴ Préciser notamment si la recherche comporte un tirage au sort, si elle est comparative, en ouvert, en simple insu, en double insu, à groupes parallèles, en plan croisé, les types de comparateurs utilisés.


	<p>12. Patiente nécessitant une radiothérapie post-opératoire (post mastectomie ou tumorectomie) pour un adénocarcinome mammaire ou un cancer du sein in situ histologiquement prouvé, en situation précoce (non métastatique) unilatéral ;</p> <p>13. Patiente ne présentant pas de résidu tumoral (R0 ou R1) ;</p> <p>14. Patiente informée et ayant signé un consentement de participation à l'étude ;</p> <p>15. Patiente affiliée à un régime d'assurance maladie (ou bénéficiaire d'un tel régime).</p> <p>Critères de non inclusion :</p> <p>E1. Toxicités cutanées non résolues d'un traitement antérieur, quel qu'il soit ;</p> <p>E2. Traitement par hormonothérapie débuté avant la radiothérapie ;</p> <p>E3. Utilisation concomitante d'autres traitements topiques que ceux de l'étude sur la zone à irradier ;</p> <p>E4. Patiente traitée par chimiothérapie concomitante et/ou thérapies ciblées ;</p> <p>E5. Hypersensibilité connue à au moins un des composants des topiques utilisés ou du Cicaderma® ;</p> <p>E6. Patiente dont le suivi ne paraît pas envisageable même à court terme ;</p> <p>E7. Femme enceinte ou allaitante ;</p> <p>E8. Participation à un autre essai clinique risquant d'interférer avec l'évaluation du critère principal ;</p> <p>E9. Patiente sous tutelle ou curatelle ou privée de liberté.</p>
14	<p>Médicament(s) expérimental (aux) étudié(s)⁵ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) :</p> <p>CICADERMA®, pommade est un médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans les plaies, les brûlures superficielles de faible étendue et les piqûres d'insectes.</p> <p>Posologie : Appliquer Cicaderma® en étalant 2 noisettes de pommade sur l'ensemble de la zone traitée par radiothérapie. Cicaderma® doit être appliqué après la séance de radiothérapie et le soir au coucher, dès la première séance de radiothérapie, puis 2 fois par jour pendant 30 jours suivant la fin de la radiothérapie (y compris les samedis et dimanches).</p>
15	Durée du traitement ⁶ : Pendant la radiothérapie et pendant 30 jours suivant la fin de la radiothérapie
16	Médicament(s) expérimental (aux) de référence ⁷ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant : NA
17	<p>Critère(s) d'évaluation :</p> <p>Critère de jugement principal</p> <p>Taux de patientes en succès de traitement. Une patiente sera considérée en succès si aucune radiodermite de grade ≥ 2 n'apparaît dans les 30 jours (+/- 4 jours) suivant la fin de la radiothérapie.</p> <p>Critères de jugement secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - Satisfaction des patientes sur la prise en charge préventive des radiodermes grâce à un questionnaire d'autosatisfaction comprenant une échelle de Likert en 5 points à J30 (+/- 4 jours après la fin de la radiothérapie), - Qualité de vie des patientes mesurée par le questionnaire DLQI, à l'inclusion, lors de chaque visite hebdomadaire au cours de la radiothérapie et à J30 (+/- 4 jours après la fin de la radiothérapie), - Douleur mesurée (concernant la zone irradiée) à l'aide d'une échelle numérique graduée de 0 à 10. La note 0 correspondant à « pas de douleur » et la note de 10 correspondant à « douleur maximale imaginable », à l'inclusion, lors de chaque visite hebdomadaire au cours de la radiothérapie et à J30 (+/- 4 jours après la fin de la radiothérapie), - Taux de patientes avec arrêts définitifs et temporaires de la radiothérapie liés à la survenue d'une radiodermite de grade 3, évalué lors de chaque visite hebdomadaire au cours de la radiothérapie, - Taux de patientes avec apparition d'un prurit évalué lors de chaque visite hebdomadaire au cours de la radiothérapie et à J30 (+/- 4 jours post fin de la radiothérapie), - Observance de l'application des produits non corticoïdes alloués par la randomisation estimée à partir des données recueillies dans le carnet patient et mesurée dans le bras expérimental, - Doses de radiothérapies reçues, - Délai d'apparition d'un premier évènement cutané (prurit ou radiodermite) ≥ 2, - Détermination des facteurs mesurés avant l'initiation du traitement qui sont associés à l'apparition de radiodermes de grade ≥ 2.
18	<p>Analyses statistiques :</p> <p>De manière générale, les données qualitatives seront décrites par leur fréquence et leur pourcentage. Le nombre de données manquantes sera présenté. Les données quantitatives seront décrites par le nombre de patientes, la moyenne, l'écart type, la médiane, le minimum et le maximum. La date de randomisation sera considérée comme date de référence dans tous les calculs de délai sauf précision contraire. Un niveau de signification de 5 % en situation bilatérale sera appliqué à tous les tests statistiques lors de l'analyse.</p>

⁵ Répéter la section si la recherche porte sur plusieurs médicaments expérimentaux étudiés.

⁶ Préciser, le cas échéant, pour chaque médicament expérimental étudié, la durée maximale de traitement pour la personne qui s'est prêtée à la recherche.

⁷ Répéter la section si la recherche comporte plusieurs médicaments expérimentaux de référence.

	<p>Analyse du critère principal :</p> <p>Les taux de patientes en succès de traitement seront présentés dans chaque bras en termes de proportions, avec l'intervalle de confiance à 95% associé. Ils seront comparés entre les deux bras à l'aide d'un test du Chi2 (ou un test exact de Fisher si nécessaire). Une patiente sera considérée en succès si aucune radiodermite de grade ≥ 2 n'apparaît dans les 30 jours (+/-4 jours) suivant la fin de la radiothérapie.</p> <p>Analyse des critères secondaires :</p> <p>Le délai d'apparition d'un événement cutané de grade ≥ 2 sera présenté en terme de nombre de patientes faisant l'évènement, de nombre de patientes censurées et à risque pour chaque temps d'intérêt. Il sera estimé à l'aide de la méthode de Kaplan Meier et décrit en termes de médiane avec l'intervalle de confiance à 95% associé. Les distributions seront comparées avec un test du logrank ajusté sur les critères de stratification de la randomisation.</p> <p>Pour les autres critères, des tests classiques seront utilisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les données qualitatives seront analysées avec un test du Chi2 (ou test exact de Fisher si nécessaire) - Les données quantitatives seront analysées avec un test de Student ou un test de Wilcoxon, Mann and Whitney dans le cas non paramétrique. <p>Une analyse multivariée à l'aide d'un modèle de régression logistique sera réalisée afin de déterminer les facteurs associés à l'apparition d'une radiodermite de grade ≥ 2.</p>
19	<p>Résumé – conclusions de la recherche</p> <p>From June 2020 to April 2021, 258 patients were enrolled in CICA-RT study. 130 patients were randomized in arm A (Cicaderma) and 128 were randomized in arm B (standard practice).</p> <p>Included patients were women, with a median (min-max) age of 61 (22-91) years. The majority of patients (85%) were PS 0 and 13% were PS 1. Patients mainly wore a cup size B (33%), C (36%) and D (17%) and were predominantly classified as phototype II (53%) and III (35%) according to the Fitzpatrick classification. 38.4% of patients had an invasive carcinoma of no special type and 34.5% had an invasive ductal carcinoma.</p> <p>Median durations of radiotherapy were 35 days and 34 days in arms A and B, respectively. The median total dose was 50 Gy in the two arms. More than half patients (58.5%) were irradiated with a 3D technique (62% in Cicaderma arm vs 54.5% in standard arm) and 29% with IMRT technique (22% in Cicaderma arm vs 37% in standard arm). Majority of patients (95%) were irradiated on breast area, 91% on sub-clavicular, 52% on tumour bed and 33% on lymph node area. No patient had early permanent cessation of radiotherapy, but 3 patients temporary stopped following a radiation dermatitis episode (1 in Cicaderma arm and 2 in standard arm).</p> <p>Patients followed the hygiene rules, only six patients missed them once and one patient missed them 3 times. A quarter of patients (29% in Cicaderma arm vs 22% in standard arm) consulted a fire helmsman/magnetizer. In standard arm, patients mainly applied laluset (56%) and/or Diprosone (20%). One quarter never applied a topical.</p> <p>In experimental arm, patients applied an average of 4.5 Cicaderma tubes, with a maximum of 13 tubes. More than half of the patients (60%) applied between 3 and 5 tubes. The standard dose of treatment was a box of 5 tubes which was provided at inclusion, but 16% of patients required additional tubes. Two patients reported Cicaderma hypersensitivity and 3 patients never applied Cicaderma.</p> <p>No differences between arms were observed on radiodermatitis of grade ≥ 2 (primary endpoint). In each arm, 95 patients/123 (77%) did not develop grade ≥ 2 dermatitis radiation during the study. Sensitivity analysis and per-protocol analysis also showed no difference between the two arms. However, a slight imbalance in success rate (no grade ≥ 2 radiodermatitis) was observed by BMI, with a higher success in Cicaderma arm when the BMI was ≤ 25 (83% vs 74%) and a lower success in Cicaderma arm when the BMI was > 25 (71% vs 81%).</p> <p>In addition, no differences between arms were observed on grade ≥ 2 skin event (radiodermatitis or pruritus) and on their time to onset. Sixty-four patients (33 in Cicaderma arm and 31 in standard arm) experienced a radiodermatitis and/or a pruritus of grade ≥ 2 and time to onset was similar in both arms. Nevertheless, the application of Cicaderma had an impact on pruritus, because 38 patients (31%) in Cicaderma arm developed at least one pruritus episode versus 58 patients (47%) in standard arm, with a statistically significant difference ($p=0.009$).</p> <p>Overall, patients had no pain in the irradiated area (43% in Cicaderma arm vs 41% in standard arm) or a mild pain rated between 1 and 3 (42% in Cicaderma arm vs 36% in standard arm). The level of patients' pain increased slightly during radiotherapy (with an average of 0.6 after 7 days of radiation vs 1.6 after 35 days). A small difference between arm was observed after one month of radiation (mean level of 1.1 vs. 2 after 35 days in Cicaderma and standard arms, respectively) but this result must be interpreted with caution taking account that only 90 patients/258 reported their pain at this time. Post-radiotherapy, pain decreased back to inclusion level, and was similar in both arms. Similarly, the patients' overall quality of life was not impaired, on average patients had a maximum DLQI score of 4.8, which corresponds to a small effect on the quality of life. It should be noted that the quality of life during the radiotherapy was weakened slightly (average score of 1.4 at baseline vs 4.0 after 35 days of radiation). Despite an alteration of the quality of life during the treatment, 30 days after the end of radiotherapy, patients' quality of life was less impaired, with a score of 2.3 on average.</p>

	<p>Patients were satisfied of the preventive management of radiation dermatitis (37% were satisfied and 46% were very satisfied) and the rate of very satisfied patients was slightly higher in Cicaderma arm than in standard arm (53% vs 39%).</p> <p>Finally, it should be noted that patients with a total dose $\geq 50\text{Gy}$ have 4.5 (CI95% [1.9; 10.7]) times greater risk of developing grade ≥ 2 radio dermatitis than patients with a total dose $< 50\text{Gy}$. The choice of radiotherapy dose was correlated to the age of the patient.</p> <p>Initial hypotheses suggested that a success rate of 50% was expected in control arm compared to 70% in experimental arm (reflecting an Odds Ratio equals to 0.429). However, a higher basal rate of success (77%) was observed in the control arm, which can suggest an important Placebo effect. This may result in an underpowered study.</p>
20	Date du rapport : 16/02/2022
21	Numéro EudraCT : 2019-001711-23
22	<p>Date de transmission du rapport : 16/05/2022</p> <p>Signature :</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p>Nom / qualité : Séverine METZGER, Chef de projet</p>