

MyPeBS

Etude internationale randomisée comparant, chez les femmes âgées de 40 à 70 ans, un dépistage personnalisé en fonction du risque individuel de développer un cancer du sein, au dépistage standard

Protocole no. UC-0109/1805

ID-RCB no. 2018-A00535-50

BROCHURE D'INFORMATION ET FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Version 1.3 – 24 JUILLET 2018

INTERNATIONAL INVESTIGATEUR COORDINATEUR	Dr Suzette Delaloge MD Oncologie médicale Gustave Roussy, 114 rue Édouard Vaillant, 94805 Villejuif, France Tél. : + 33 (0)1 42 11 42 93 Fax : + 33 (0)1 42 11 52 74 E-mail : Suzette.Delaloge@gustaveroussy.fr
PROMOTEUR	UNICANCER 101, rue de Tolbiac - 75654 PARIS CEDEX 13 - FRANCE Tél. : +33. (0)1.44.23.04.04 Fax : +33.(0)1.44.23.55.69
INVESTIGATEUR COORDINATEUR FRANCE	Dr Corinne BALLEYGUIER Radiologue Gustave Roussy, 114 rue Édouard Vaillant, 94805 Villejuif, France Email : corinne.balleyguier@gustaveroussy.fr

BROCHURE D'INFORMATION POUR LES PATIENTES PARTICIPANT AU PROTOCOLE DE RECHERCHE INTERVENTIONNELLE*

Madame,

Il vous a été proposé par un médecin travaillant sur cette étude clinique (appelé Investigateur*) de participer à l'étude clinique MyPeBS intitulée :

MyPeBS

« Etude internationale randomisée comparant, chez les femmes âgées de 40 à 70 ans, un dépistage personnalisé en fonction du risque individuel de développer un cancer du sein, au dépistage standard »,

Cette étude a pour objet d'évaluer l'intérêt d'un dépistage du cancer du sein plus personnalisé comparé aux pratiques de dépistage standard actuelles. Ce document décrit l'étude. Il résume le déroulement de l'étude, ses objectifs, ses bénéfices potentiels et ses possibles inconvénients pour vous.

Avant de prendre la décision de participer ou non à cette étude, veuillez prendre le temps d'en comprendre les objectifs, ce qu'elle implique et les éventuels bénéfices, risques et gênes qu'elle pourrait vous occasionner. Nous vous recommandons de lire ce document d'information attentivement. *Vous trouverez à la fin du document un glossaire de termes (termes suivis d'une *).*

N'hésitez pas à parler de MyPeBS avec votre famille, vos amis et votre médecin généraliste. Veuillez contacter –l'investigateur qui vous a proposé de participer si vous souhaitez obtenir des précisions sur certains points.

Votre participation à cette étude est totalement volontaire. Le fait que vous acceptiez ou non d'y participer n'affectera pas votre relation avec votre (vos) médecin(s). Si vous ne souhaitez pas participer, vous pouvez poursuivre le programme standard de dépistage du cancer du sein en France. Si vous acceptez de participer, vous pouvez cependant décider d'arrêter l'étude à tout moment sans devoir vous justifier. Si vous décidez de quitter l'étude, il vous suffit d'en informer – votre investigateur. De même, il peut mettre un terme à votre participation à l'étude s'il (si elle) estime que cela est dans votre intérêt.

Cette étude sera menée dans cinq pays et est financée par l'Union européenne. MyPeBS a été conçue et est menée par un groupe de médecins, chercheurs et scientifiques, tous experts dans la prévention et le dépistage du cancer du sein, ainsi que des défenseurs des patientes. Notre objectif est d'améliorer le dépistage standard du cancer du sein. Cette étude est supervisée et contrôlée par le comité exécutif du projet MyPeBS, par le comité directeur de l'étude et par un comité indépendant d'éthique, de surveillance des données et de réalisation de l'étude (EDMC). Plus d'informations à propos de MyPeBS sont disponibles sur le site web : www.mypebs.eu.

En France, l'étude a été autorisée par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé) et approuvée par un comité de protection des personnes (CPP Sud Ouest et Outre Mer IV Limoges, date 30 Août 2018).

I) Quel est l'objectif de la recherche ?

L'étude MyPeBS a été conçue pour évaluer, chez les femmes âgées de 40 à 70 ans, si le dépistage du cancer du sein personnalisé selon le risque individuel de développer un cancer du sein dans les 5 prochaines années est au moins aussi efficace que le dépistage standard actuel. Dans les deux groupes on évaluera la survenue de cancer du sein invasif* de stade avancé (stade 2 et plus).

MyPeBS évaluera également si cette stratégie personnalisée de dépistage peut réduire les conséquences potentielles négatives du dépistage classique, notamment les biopsies inutiles pour des images dépistées qui ne sont au final pas des cancers ("faux-positifs")*, mais aussi le dépistage de cancers peu agressifs sans potentiel évolutif que l'on qualifie de "surdiagnostics"*, en particulier chez les femmes à faible risque. De plus, nous comparerons l'impact sociopsychologique et socioéconomique des deux stratégies de dépistage, en évaluant la satisfaction des femmes, leur anxiété, etc.

Après l'analyse de tous les résultats de l'étude, le projet européen MyPeBS proposera des recommandations générales pour organiser plus efficacement le dépistage du cancer du sein en Europe.

2) Avantages et inconvénients du dépistage actuel du cancer du sein, et l'estimation du risque individuel de cancer du sein

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes occidentales. Il s'agit d'une maladie grave, car près d'une femme sur 5 atteintes d'un cancer du sein en décède.

Le dépistage du cancer du sein a pour but de détecter le plus tôt possible un éventuel cancer, car le traitement est en principe plus léger et les chances de guérison plus importantes que quand le cancer est diagnostiqué à un stade plus avancé.

Le dépistage du cancer du sein est généralisé dans la plupart des pays occidentaux depuis environ quinze ans.

Actuellement en France, le dépistage organisé du cancer du sein concerne les femmes de 50 à 74 ans, qui sont invitées à passer une mammographie* tous les 2 ans. Seules quelques femmes, présentant des facteurs de risque spécifiques très élevés, ont un dépistage plus intensif .

Dépistage du cancer du sein : les bénéfices connus

- Dans les pays occidentaux, le dépistage du cancer du sein consiste en des mammographies régulières* (examens radiologiques des deux seins).
- En dehors de très rares patientes à très haut risque, l'âge est actuellement le seul critère d'entrée dans le dépistage organisé.
- Ces recommandations de dépistage s'appuient sur des études à grande échelle qui ont démontré que le dépistage réduisait les décès par cancer du sein d'environ 20% . Le bénéfice du dépistage entre l'âge de 40 et 50 ans est controversé et chaque pays essaie actuellement de statuer sur ce point. Le dépistage par mammographie réduit également le nombre de cancers diagnostiqués à un stade 2 et plus chez les femmes de plus de 50 ans.

Dépistage standard actuel du cancer du sein par mammographie : les inconvénients connus

Le dépistage par mammographie tel qu'il est pratiqué actuellement comporte des inconvénients :

- 1 à 2 cancers du sein sur 1 000 femmes examinées apparaissent entre les invitations au dépistage (« cancers d'intervalle* »)
- Environ un quart des cancers du sein survenant chez des femmes dépistées régulièrement ont au moment du diagnostic déjà atteint un stade 2 ou plus*
- Dans un faible pourcentage de cas, les mammographies de dépistage conduisent à des bilans supplémentaires ou à des biopsies* qui mettent finalement en évidence une lésion bénigne, c'est-à-dire non cancéreuse (résultats « faux positifs »)*
- Un certain nombre de cancers (estimés en moyenne à environ 10 %, soit 1 sur 10) qui sont diagnostiqués par le dépistage organisé se développent si lentement qu'ils ne causeraient

jamais de problèmes au cours de la vie de la femme concernée (ils sont appelés des « surdiagnostics* »).

- Enfin, la mammographie expose à une faible dose de rayons X qui, à long terme, peut augmenter le risque de cancer du sein (cancers radio-induits*). Ce risque semble toutefois extrêmement faible (environ 1 sur 1 000 femmes dépistées pendant 30 ans) comparé aux bénéfices d'un diagnostic précoce et les doses de rayonnement délivrées sont aujourd'hui très étroitement contrôlées.

Estimer le risque individuel de cancer du sein pour mieux « cibler » à qui proposer le dépistage : pour qui et quel programme de dépistage ?

Notre capacité à identifier les femmes à haut ou à faible risque de développer un cancer du sein devrait permettre de mieux cibler le dépistage de ce cancer. Cela aurait pour résultat d'offrir un dépistage plus intensif (plus fréquent) aux femmes présentant un risque élevé et un dépistage moins fréquent à celles présentant un faible risque.

Pour cela, nous avons besoin d'estimer le risque de cancer du sein dans la population générale des femmes.

Ce risque est calculé à partir de données personnelles et cliniques simples, telles que l'âge de la femme, ses antécédents familiaux de cancer, ses antécédents personnels de maladie bénigne du sein/non-cancéreuse, et son exposition à des hormones naturelles (âge des premières règles/cycle menstruel, grossesse, âge de la ménopause, etc.) et à des hormones médicales (les traitements hormonaux de substitution, la pilule, etc.), ainsi qu'un score de densité mammaire (c'est à dire une évaluation de la densité de vos seins par mammographie) et une analyse de polymorphismes de votre ADN.

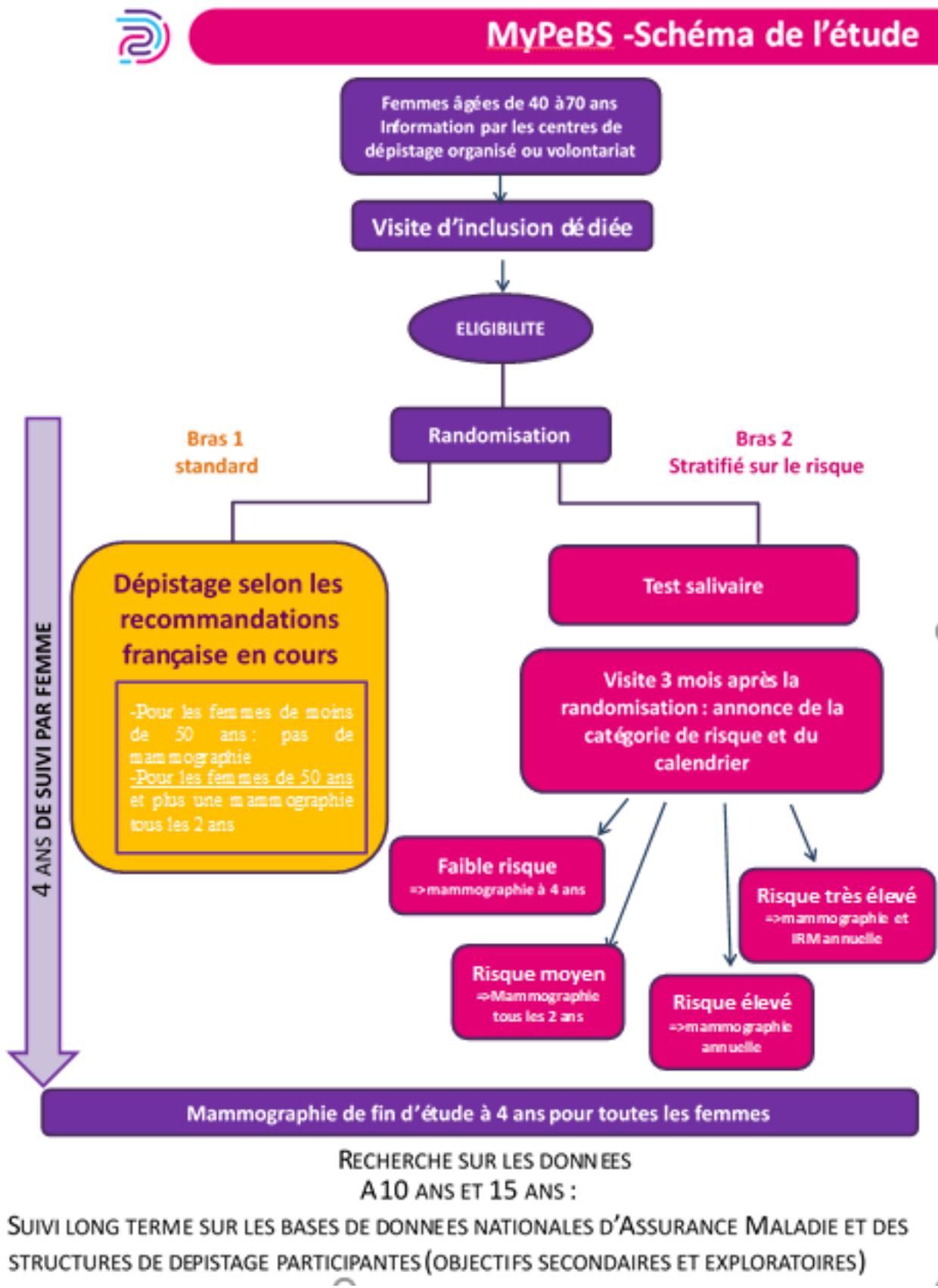
3) Quelles est la méthodologie et la procédure ?

Cinq pays (France, Italie, Royaume-Uni, Belgique et Israël) participent à l'étude MyPeBS. L'étude inclura 85 000 femmes âgées de 40 à 70 ans qui participeront chacune à l'étude pendant 4 ans.

Il s'agit d'une étude randomisée*, ce qui signifie que les femmes qui souhaitent participer seront assignées par hasard (tirage au sort par ordinateur) à l'un des deux programmes de dépistage : soit le dépistage standard (groupe 1), soit le dépistage basé sur le risque (groupe 2). Les femmes auront ainsi 1 chance sur 2 (50 %) d'être tirées au sort dans l'un ou l'autre groupe.

Dans le groupe 1, elles suivront le dépistage standard, en France ; Dans le groupe 2, elles auront un programme de dépistage personnalisé en fonction de leur risque individuel estimé de développer un cancer du sein (dans les 5 ans à venir). Ce « dépistage basé sur le risque » peut inclure une mammographie, réalisée à des fréquences diverses, et dans quelques cas, un examen d'Imagerie par Résonance magnétique (IRM)*. Chez certaines femmes présentant un tissu mammaire dense, une échographie complémentaire pourra être proposée.

Plan de l'étude :



Le calendrier général de l'étude est fourni en détail dans le tableau 1 (ci-dessous)

Tableau 1 : Programme des visites avec votre investigateur et examens :

VISITES	Inclusion : pour toutes les femmes incluses dans l'étude	Visite 2 : Uniquement pour le groupe du dépistage personnalisé (groupe 2)	Période de suivi : pour toutes les femmes incluses dans l'étude			
Dates des visites	Visite d'inclusion - Jour 0	A 3 mois : 8 à 12 semaines après la visite d'inclusion	A 1 an (6 à 18 mois après la visite d'inclusion)	A 2 ans (18 à 30 mois après la visite d'inclusion)	A 3 ans : (30 à 42 mois après la visite d'inclusion)	A 4 ans (42 à 54 mois après la visite d'inclusion)
Mode d'échange / de collecte des données	RDV physique	RDV physique	En ligne sur la plateforme web			
Critères d'inclusion et de non-inclusion	X					
Signature du formulaire de consentement	X					
Mammographie (si pas déjà disponible)	X					
Collecte de données médicales minimales	X					
Randomisation Remise du calendrier pour les femmes du groupe 1	X					
PRELEVEMENT DE SALIVE	X (uniquement pour le groupe 2)					
Information sur votre niveau de risque et remise de votre calendrier du dépistage		X (uniquement pour le groupe 2)				
EXAMENS RADIOLOGIQUES : Mammographies et, si recommandé pour vous : échographie et/ou IRM	Nécessité et fréquence déterminées en fonction de votre groupe/ programme					
REmplissage des questionnaires psycho-sociaux (En ligne sur la plateforme web)	X	X	X	X		X
MISE À JOUR DE VOS DONNÉES (En ligne sur la plateforme web))			X	X	X	X

3.1 Visite d'inclusion – pour TOUTES les femmes participant à l'étude :

Vous vivez dans l'un des départements participant à l'étude MyPeBS. et vous remplissez les critères d'éligibilité (vérifiés par votre investigateur*).

Il vous sera demandé, après avoir lu le formulaire d'information de signer un formulaire de consentement situé à la fin du présent document, vos informations personnelles seront saisies dans une plateforme web centralisée qui gérera toutes les données de l'étude, dans un espace personnel sécurisé. Puis vous serez répartie au hasard dans l'un des 2 groupes :

1. **Si vous êtes dans le groupe « dépistage standard » (groupe 1),** votre calendrier de dépistage, c'est-à-dire le calendrier de vos mammographies, suivra le programme de dépistage standard en vigueur en France pour les 4 prochaines années (soit la durée de votre participation à l'étude). Il n'y aura pas d'autre visite dans le cadre de l'étude MyPeBS.
2. **Si vous êtes « randomisée » dans le groupe « dépistage personnalisé basé sur le risque »** (groupe 2), il vous sera demandé pendant la visite d'inclusion de fournir un échantillon de salive qui sera utilisé pour analyser votre ADN*. Cette analyse, également appelée génotypage*, recherchera un ensemble de polymorphismes génétiques* dont on sait qu'ils sont associés au risque de cancer du sein. Votre échantillon de salive sera envoyé et analysé dans un laboratoire d'analyse spécialisé situé en France. Votre niveau de risque, incluant les résultats des polymorphismes, sera disponible après quelques semaines. Ce score de risque vous sera communiqué et expliqué par votre investigateur, lors de votre seconde visite (cf section 3.2), en même temps que votre programme de dépistage personnalisé, c'est à dire le calendrier de vos mammographies (et des autres examens radiologiques si tel est le cas) pour les 4 prochaines années.

Questionnaires à remplir lors de la première visite

Dans le cadre de l'étude, il vous sera demandé lors de la visite d'inclusion de :

- Remplir un questionnaire sur vos antécédents de cancer personnels et familiaux, et votre style de vie
- Remplir un questionnaire sur votre connaissance du dépistage du cancer du sein et de ses facteurs de risque, et sur votre niveau d'anxiété et votre compréhension des informations reçues.

3.2. Seconde visite, UNIQUEMENT pour les femmes du groupe 2 « dépistage personnalisé basé sur le risque »

Si vous êtes dans le groupe 2 de « dépistage personnalisé basé sur le risque », il vous sera demandé d'effectuer une seconde visite avec investigateur. Cette visite aura lieu environ 12 semaines après la visite d'inclusion, le temps que l'analyse génétique soit effectuée.

Lors de cette visite, l'investigateur vous informera sur votre niveau individuel de risque (faible, moyen, élevé ou très élevé) et vous donnera votre programme de dépistage personnalisé pour les quatre années à venir. Ce programme de dépistage sera adapté à votre niveau de risque estimé : **plus votre risque sera élevé, plus le dépistage sera fréquent.**

Le Tableau ci-après résume les examens requis en fonction des catégories de risque :

<u>Risque à 5 ans</u>	Faible risque	Risque moyen	Risque élevé	Risque très élevé
Mammographie#	Après 4 ans	Tous les 2 ans	Chaque année	Chaque année
Examen supplémentaire	-	Échographie en cas de densité mammaire élevée	Échographie en cas de densité mammaire élevée	IRM chaque année jusqu'à 60 ans

#Ou tomosynthèse* pour les centres qui utiliseront cette technique

À l'approche de la date de votre (vos) visite(s)/examen(s) programmés, vous recevrez un rappel par courrier, e-mail ou SMS.

3.3 Analyse de l'ADN de votre salive pour rechercher des facteurs génétiques de prédisposition au cancer du sein

Pour les femmes du groupe 2 « dépistage personnalisé basé sur le risque », il vous sera demandé de donner un échantillon de salive lors de la visite d'inclusion.. Votre échantillon collecté dans un tube spécifique sera identifié par un code-barres sur le tube (sans vos nom et prénom), et sera envoyé à la plateforme centralisée située en France (Centre d'étude du polymorphisme humain (CEPH) à Paris et Centre National de Recherche en Génomique Humaine (CNRGH) à Evry) pour une analyse de polymorphisme génétique (ou génotypage)*.

Les résultats complets des tests des polymorphismes seront stockés de manière confidentielle et peuvent être utilisés pendant l'étude pour réévaluer votre risque. Par exemple, si de nouveaux polymorphismes, d'intérêt majeur, sont identifiés pendant l'étude, votre score de risque sera réévalué en utilisant les résultats de l'analyse de salive de la première visite. Si cela entraîne un changement de votre score de risque, vous en serez informée et un nouveau calendrier de dépistage personnalisé vous sera proposé. Toutefois, ceci a très peu de chances d'arriver.

Aucune autre analyse génétique courante ne sera pratiquée pour cette étude. En particulier, nous ne dépisterons pas les anomalies très rares de gènes de prédisposition* au cancer du sein (type *BRCA1* ou *BRCA2*). Cependant, si vous pensez (ou votre médecin) que vous pourriez avoir une prédisposition héréditaire du fait de vos antécédents familiaux de cancer du sein, il vous sera conseillé de vous rendre à une consultation d'oncogénétique. Votre investigateur peut vous fournir davantage d'informations, au besoin.

Stockage de l'ADN résiduel :

Si vous consentez à donner l'ADN qui restera après l'analyse de votre salive, celui-ci sera stocké dans une banque d'ADN de façon pseudo-anonymisée* entièrement sécurisée, spécialement ouverte pour l'étude MyPeBS pendant une durée pouvant aller jusqu'à 25 ans. Ce résidu pourra être utilisé à des fins de recherche future, par exemple pour rechercher d'autres gènes causant des maladies cancéreuses. Un traitement automatisé de vos données génétiques issues des échantillons biologiques sera mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de ces recherches. Dans ce cas, ni vous ni votre médecin ne recevrez les résultats de cette recherche.

3.4. Examens radiologiques de l'étude

Mammographies : dans les deux groupes, les radiologues peuvent utiliser, en fonction des directives du pays, des régions ou des centres, soit la mammographie dite « 2D », soit une nouvelle technique, appelée tomosynthèse mammaire numérique* (DBT).

Vous recevrez vos résultats d'examen, ainsi qu'un rapport détaillé sur votre mammographie ou votre tomosynthèse (s'il est disponible et en fonction de la pratique de chaque pays), tout comme cela aurait été le cas dans le cadre du dépistage organisé standard de votre pays.

Il est important pour les résultats de l'étude que vous respectiez votre calendrier de dépistage aussi scrupuleusement que possible pendant les 4 années de participation, quel que soit le programme de dépistage auquel vous aurez été affectée.

Il vous sera demandé de bien vouloir indiquer sur votre espace privé sécurisé de la plateforme web, les dates et résultats de chacun de vos examens d'imagerie.

Dans les 2 groupes, une mammographie est requise à la fin de l'étude après 4 ans de participation, à la fin de l'étude. La date et le résultat doivent être saisis sur la plateforme web. La mammographie de fin d'étude sera indiquée sur votre calendrier de dépistage.

Couverture des examens

Vous n'aurez pas à payer pour la mammographie, l'examen d'IRM, ni pour l'analyse de salive ou toute autre procédure programmée dans l'étude.

Si, en fonction des résultats de la mammographie ou de l'IRM, d'autres examens supplémentaires sont nécessaires (échographie, biopsie, mammographie supplémentaire, voire un traitement en cas d'identification d'une lésion nécessitant un traitement), leur prise en charge respectera les conditions habituelles en France. Vous/votre assurance mutuelle privée pourriez donc avoir à payer une partie du prix de ces examens.

3.5 Que se passe-t-il si les résultats des examens réalisés pendant l'étude ne sont pas normaux ?

Si un résultat anormal est détecté pendant vos examens et nécessite une examen complémentaire (nouvelle mammographie ou échographie, examen d'IRM supplémentaire, biopsie), toutes les dispositions seront prises conformément à la pratique courante par votre radiologue et/ou votre médecin référent.

Si des examens de ce type sont nécessaires, merci de bien vouloir remplir la section concernée dans votre espace personnel sur la plateforme web de l'essai. Le signalement de ces informations est très important pour que les données de l'étude soient fiables et complètes. **Votre coopération est essentielle pour que l'étude soit concluante.**

Que se passe-t-il si vous constatez une anomalie dans vos seins ?

Quel que soit votre programme de dépistage, si vous constatez une anomalie dans un de vos seins, (déformation, écoulement mamelonnaire, grossesurs, etc.), vous devez consulter votre médecin référent* dès que possible. Votre médecin référent organisera des tests/examens complémentaires au besoin. **Même chez les femmes ayant un faible risque estimé de cancer du sein, ce type d'événements peut survenir ; De même, un test de dépistage négatif ne signifie pas une absence totale de risque. Il est donc important de surveiller ces signes.**

Que se passe-t-il en cas d'apparition d'un cancer du sein ?

Si un cancer du sein vous était diagnostiqué au cours de l'étude, votre médecin référent serait chargé d'organiser vos soins de santé et vous seriez prise en charge aussi bien que si vous ne participiez pas à cette étude, et conformément aux réglementations nationales en vigueur et aux directives de bonnes pratiques. Si cette situation se produisait, il vous sera demandé de bien vouloir le signaler sur la plateforme web, ainsi que le(s) traitement(s) proposé(s).

3.6. Collection et mise à jour de vos données

Chacune des participantes accèdera de manière privée et sécurisée à la plateforme web de l'étude MyPeBS.

Une fois que vous aurez rejoint l'étude, –l'investigateur créera votre accès privé à votre espace personnel sécurisé sur le portail des participantes de la plateforme web de l'étude. Vous pourrez ainsi accéder à votre espace personnel, à votre programme de dépistage, aux questionnaires, aux informations de l'étude, si besoin à des lettres à imprimer pour vos différents médecins si besoin, etc.

Votre espace personnel sur la plateforme web est privé et confidentiel ; Toutes vos données personnelles collectées pour les besoins de l'étude seront dé-identifiées * ou pseudonymisées*, de sorte qu'il sera absolument impossible de vous identifier en dehors de cet espace personnel sécurisé sur le portail des participantes de l'étude. Vos prénoms, nom et coordonnées ne seront connus que de votre médecin et jamais des chercheurs ou de toute autre personne (voir section 7.b).

Nous vous remercions à l'avance de bien vouloir mettre à jour vos données personnelles pendant les 4 années de votre participation à l'étude. **Il sera particulièrement important d'y indiquer tout changement dans vos antécédents personnels ou familiaux de cancer** ; de même, toute modification de style ou de lieu de vie devra être indiquée car elle pourra avoir des conséquences sur votre participation à l'étude (par exemple un déménagement dans une autre région qui ne

participerait pas à MyPeBS). Plus généralement toute nouvelle information personnelle que vous jugez pertinente pourra être saisie sur la plateforme.

Nous vous remercions également par avance de bien vouloir remplir les questionnaires de suivi (voir les questionnaires détaillés dans le tableau 1 : programme des visites et examens).

Ainsi, il vous sera demandé de renseigner les éléments suivants au cours des 4 années d'étude :

- Questionnaires de suivi psychologique et de satisfaction : après 3 mois, 1 an et 4 ans à compter de la première visite
- Vos dates et résultats d'examens radiologiques (mammographies, IRM etc...)
- Signalement d'événements médicaux ou personnels qui pourraient survenir pendant les quatre années de suivi, tels que la nécessité d'une biopsie du sein ou des événements graves, comme un diagnostic de cancer vous concernant vous-même ou votre famille.

Si vous êtes dans le groupe 2 de « dépistage basé sur le risque » : votre risque individuel estimé de cancer du sein peut évoluer avec le temps, en fonction du changement de vos caractéristiques personnelles et de vos antécédents familiaux ; c'est pourquoi il est très important que vous mettiez à jour en permanence les informations sur la plateforme web sécurisée de l'étude. Votre risque personnel sera réévalué et mis à jour si besoin. Si votre catégorie/niveau de risque change après un événement significatif (tel qu'un nouveau cas de cancer du sein dans la famille ou une biopsie du sein, etc.), un nouveau programme de dépistage vous sera envoyé ou remis. Veuillez alors respecter ce nouveau programme de dépistage. Si vous avez des questions, n'hésitez pas à en parler avec votre investigateur. Votre portail personnel contiendra toutes les informations sur votre programme de dépistage mis à jour.

Cette web-plateforme sera également utilisée par le promoteur afin de partager avec vous toutes nouvelles informations survenant pendant votre participation qui seraient susceptibles de modifier votre décision de continuer à participer.

3.8 Que se passera-t-il une fois l'étude terminée ?

À la fin de l'étude, vous poursuivrez le dépistage standard en vigueur en France, indépendamment de la stratégie de dépistage à laquelle vous étiez affectée. Cependant, si les pratiques de dépistage changeaient en France et ailleurs suite à l'étude MyPeBS, vous pourriez ultérieurement après la fin de l'étude accéder ou revenir à un dépistage personnalisé en fonction du risque.

Vous pouvez discuter de la poursuite de votre suivi avec votre médecin référent conformément aux normes en vigueur à ce moment en matière de soins.

Quand tous les résultats de l'étude seront disponibles, ils vous seront communiqués dès que possible, ainsi qu'à toutes les participantes à l'étude et à tous les investigateurs.

Certaines informations médicales de suivi à long terme sont très importantes pour évaluer l'impact d'un dépistage personnalisé sur la santé et la survie des femmes. Cependant, le suivi de l'étude ne dure que 4 ans. C'est pourquoi nous vous demandons de **nous autoriser à recueillir vos données de suivi jusqu'à 15 ans après votre entrée dans l'étude MyPeBS**. Si vous acceptez, celles-ci nous seront transmises de manière confidentielle par votre centre de coordination de dépistage et/ou la caisse d'assurance-maladie dont vous dépendez. Vous avez le droit de changer d'avis à tout moment.

4) Quels sont les bénéfices attendus liés à la participation à cette étude ?

Si vous êtes dans le groupe 1 « programme de dépistage national standard », aucun bénéfice individuel particulier n'est attendu. Cependant, vous recevrez régulièrement des informations à propos du dépistage du cancer du sein que nous mettrons à jour pendant l'étude sur la plateforme web et le site web de l'étude. **Les données obtenues des participantes à l'étude, y compris vos données, pourraient changer le futur dépistage du cancer du sein en Europe. Lorsque nous**

publierons les résultats de l'étude MyPeBS et si le dépistage personnalisé basé sur le risque devient la norme, alors il pourra vous être proposé après l'étude.

Si vous êtes dans le groupe 2 « dépistage personnalisé basé sur le risque » et que votre catégorie de risque implique des examens plus fréquents que le dépistage standard, et **si malheureusement vous développez un cancer du sein, il pourra être détecté à un stade plus précoce que dans des conditions ordinaires**. Nous estimons que dans ce groupe, environ 50 femmes bénéficieront d'un diagnostic de cancer du sein à un stade plus précoce, prévenant ainsi théoriquement environ 50 cancers de stade 2 ou plus*. Or un cancer diagnostiqué à un stade plus précoce est associé à un meilleur pronostic et à des traitements moins intenses. De plus, nous espérons observer dans ce groupe moins de "cancers d'intervalle", cancers qui se développent entre deux épisodes de dépistage négatifs.

Si vous êtes dans le groupe 2 « dépistage personnalisé basé sur le risque » et que vous êtes dans la catégorie à faible risque de cancer du sein, vous passerez alors moins d'examens que pour un dépistage standard. Cela pourrait réduire le risque de faux positifs* de mammographie, de surdiagnostics*, de cancers radio-induits* et de stress ou d'anxiété induits par les examens associés.

5) Quels sont les risques potentiels et les effets désagréables liés à la participation à cette étude ?

Si vous êtes dans le groupe 1 « dépistage standard », aucun risque supplémentaire ni aucun effet désagréable ne sont attendus si vous avez 50 ans ou plus. Les avantages et inconvénients du dépistage classique ont été décrits **avant (Section 2)**. Si vous avez moins de 50 ans, vous devrez passer une mammographie de fin d'étude. En France, où cette mammographie n'est pas une pratique courante, cette mammographie supplémentaire peut conduire à des faux positifs*, ou un surdiagnostic* comme expliqué ci-dessus (Section 2).

Si vous êtes dans le groupe 2 « dépistage personnalisé basé sur le risque », les risques potentiels et les effets indésirables comprennent :

- Pour les femmes de plus de 50 ans présentant un faible risque de cancer du sein, il existe un risque, en cas de développement d'un cancer du sein, que celui-ci puisse être diagnostiqué plus tard qu'avec le dépistage classique. La probabilité pour que cela se produise est très faible (environ 1 femme sur 1 000).
- Les femmes catégorisées à haut risque auront des examens de dépistage plus fréquents qu'avec le dépistage classique. Cela peut conduire à un risque accru de faux positifs* de mammographie et à des surdiagnostics* (voir Section 2). Cela peut entraîner une anxiété inutile, et jusqu'à un traumatisme émotionnel.

6) Risques liés aux examens radiologiques

Les risques médicaux des examens radiologiques (mammographies, échographies et IRM) réalisés pendant l'étude sont identiques aux risques de ces examens lorsqu'ils sont réalisés dans la pratique courante.

7) Quels sont vos droits en tant que participante à une étude clinique ?

a. Réglementation et éthique

Le promoteur de cette recherche est UNICANCER, Groupement de Coopération Sanitaire (GCS), de gestion privée à but non lucratif, inscrit au FINESS sous le numéro 75 005 093 2 dont le code SIRET est le 532 834 090 00013, ayant son siège social au 101, rue de Tolbiac – 75654 Paris Cedex 13 – France.

Le promoteur a pris toutes les dispositions prévues par la loi relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches interventionnelles, Loi n°2012-300 du 5 mars 2012 (dite loi "Jardé") relative aux recherches impliquant la personne humaine, ainsi que par la Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

Votre participation est bénévole. Elle n'entraînera par ailleurs **aucun coût supplémentaire pour vous.** Les tests de dépistage (mammographie et IRM) programmés dans cette étude clinique seront gratuits.

Si vous acceptez de participer, vous devez être couverte par un régime de sécurité sociale. À la fin de l'étude et si vous l'acceptez, les bases de données de l'étude clinique et celles de l'assurance sociale nationale seront associées. Votre numéro d'inscription INSEE (NIR-numéro de sécurité sociale) sera utilisé à cette fin sauf si vous le refusez.

UNICANCER devant assumer l'indemnisation des éventuelles conséquences dommageables de la recherche interventionnelle pour la personne qui s'y prête, a souscrit une assurance de recherches interventionnelles, conformément à la législation en vigueur n° de contrat 0100713714024 180005, auprès de la Société HDI-GLOBAL SE (Tour OPUS 12 - La Défense 9, 77 Esplanade de la Défense – 92914 PARIS LA DEFENSE Cedex) par l'intermédiaire de la société de courtage d'assurances Biomedic Insure (Parc d'Innovation Bretagne Sud, 56038 Vannes, tél. 02.97.69.19.19). Cette attestation d'assurance est consultable sur demande dans votre centre.

Lorsque la responsabilité du promoteur n'est pas engagée, les participantes peuvent demander une indemnisation par l'intermédiaire de l'ONIAM, (Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux, 36, Avenue du Général de Gaulle, 93175 BAGNOLET Cedex, numéro gratuit : 0 810 600 160).

Les modalités de ce protocole ont été soumises à autorisation de 2 instances lesquelles ont pour mission de vérifier la pertinence scientifique de l'essai, les conditions requises pour votre protection et le respect de vos droits :

1) L'Autorité compétente (Agence Nationale de sécurité des médicaments – ANSM) a autorisé cet essai le 31 Juillet 2018 sous le no. IRCCB :2018-A00535-50 (réf 2018073100143).

2) Le Comité de Protection des Personnes - Sud Ouest et Outre Mer IV de Limoges a approuvé l'essai le 30 Août 2018.

Conformément aux recommandations du Plan Cancer français 2014-2019 (Action 5.4. Associer les patients et leurs représentants aux essais cliniques et dans le parcours permettant l'accès à ces recherches), ce document a été soumis pour relecture, avis et conseils au comité de patients de la Ligue française contre le cancer.

Votre médecin généraliste sera informé de votre participation à l'étude MyPeBS, sauf opposition de votre part.

Les résultats de l'étude MyPeBS peuvent être publiés dans des publications scientifiques/médicales. Cependant, cela n'arrivera que dans plusieurs années (en général plusieurs mois après la fin de l'étude), car il faut du temps pour recueillir, analyser et interpréter les données. Les résultats individuels des participantes ne seront pas publiés, seuls les résultats globaux de l'étude le seront.

Conformément aux dispositions de la loi No. 2002-303 du 4 mars 2002, relative aux droits des patients, vous serez informée de l'ensemble des résultats de l'étude en contactant n'importe lequel des médecins étant intervenu dans votre programme de dépistage pendant l'étude.

b. Protection des données personnelles

Votre dossier médical soumis au secret professionnel restera **confidentiel** et ne pourra être consulté que sous la responsabilité de l'investigateur s'occupant de votre suivi ainsi que par les autorités de santé et par des personnes dûment mandatées par le promoteur de l'essai.

Un traitement des données vous concernant est nécessaire pour la réalisation de cette recherche scientifique conformément aux objectifs légitimes d'UNICANCER et menée dans l'intérêt public dans le domaine de la santé publique (articles 6.1.e, 6.1.f, 9.2.i et 9.2j du Règlement (UE) n° 2016/679). Par conséquent, les données nécessaires pour répondre aux questions scientifiques de cette recherche, menée dans l'intérêt public dans le domaine de la santé publique, seront collectées, envoyées et traitées par UNICANCER, le promoteur, et ses prestataires dans le strict cadre de la réalisation de leurs missions. Celles-ci seront traitées de manière confidentielle pour permettre d'analyser les résultats de la recherche.

Si vous l'acceptez, les données collectées durant l'essai pourront être utilisées de manière confidentielle et sécurisée par UNICANCER ou ses partenaires afin de poursuivre la recherche dans le domaine de la santé dont notamment sur le cancer, la prévention, la nutrition ou la génétique.

A ces fins, les données médicales vous concernant seront transmises au Promoteur de la recherche, aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, ses partenaires, et aux autorités compétentes, en France ou à l'étranger. En cas de recherche ultérieure conduite par un partenaire d'Unicancer, davantage d'informations seront disponibles sur la plateforme web dédiée à l'étude.

Vos données seront conservées pour un maximum de deux ans après la dernière publication scientifique liées aux projets de recherche. Elles seront ensuite archivées, avec un accès très restreint, pour un maximum de vingt-cinq ans.

Vous disposez, sur les données vous concernant, des droits suivants :

- droits d'accès aux données vous concernant,
- droit de rectification des données erronées,
- droit d'effacement des données en cas de traitement illicite,
- droit de limitation du traitement, notamment si le traitement venait à être remis en cause.

Vous disposez également d'un droit d'opposition au traitement. Celui-ci empêche tout traitement ultérieur des données par le responsable de traitement. Si le traitement est nécessaire dans l'intérêt public, UNICANCER ne pourra répondre favorablement à l'exercice de ce droit d'opposition.

Ces droits s'exercent auprès du délégué à la protection des données UNICANCER : Délégué à la protection des données, 101 rue de Tolbiac 75654 Paris Cedex 13 – dpo@unicancer.fr.

Si malgré l'engagement d'UNICANCER, à respecter vos droits et à protéger les données vous concernant, vous restez insatisfait, il vous est possible d'introduire une réclamation auprès de l'autorité de contrôle : la Commission nationale de l'informatique et des libertés (cnil.fr).

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble des données médicales vous concernant en application des dispositions de l'article L.1111-7 du Code de la Santé Publique.

c. Droits relatifs aux échantillons biologiques

Conformément à la loi de bioéthique No. 2004-800 du 6 août 2004 modifiée, l'utilisation de votre salive pour des tests génétiques dans le cadre de la présente étude (évaluation des polymorphismes spécifiques du risque de cancer du sein) est soumise à votre consentement écrit préalable.

De plus, si vous donnez votre approbation, ils pourront être stockés par un centre garantissant leur protection et leur confidentialité afin d'être utilisés par Unicancer ou ses partenaires dans le cadre

de recherches ultérieures en oncologie. Cela sera effectué conformément à la législation application tant que les échantillons conserveront un intérêt scientifique pour améliorer le dépistage ou la prise en charge des cancers. Vous pouvez néanmoins vous y opposer à tout moment en informant votre médecin. Par ailleurs, à tout moment pendant la recherche, vous pouvez demander à votre investigateur de détruire les échantillons.

d. Puis-je participer à un autre essai clinique en même temps que MyPeBS ?

Dans le cadre de MyPeBS, nous n'avons pas mis de restriction à la participation à d'autres essais cliniques, nous vous demandons tout de même de contacter votre médecin-investigateur qui vérifiera avec le promoteur de la compatibilité de votre participation à cet essai clinique.

8) Qui contacter en cas de questions ou problèmes pendant l'étude ?

Veuillez contacter les personnes suivantes si vous rencontrez des problèmes ou des évènements indésirables pendant l'étude ou si vous avez des questions :

Vos contacts dans l'étude : <i>(Titre, nom, prénom, adresse et numéro de téléphone) :</i>
.....
Coordonnées –de l'investigateur
.....

Glossaire :

- **ADN** : l'acide désoxyribonucléique est une macromolécule biologique présente dans toutes les cellules du corps humain. L'ADN contient des informations génétiques sous la forme de dizaines de milliers de gènes codant pour des protéines qui permettent le développement, le fonctionnement et la reproduction des êtres humains.
- **Cancer de stade 2 et plus** : cancer du sein de 2 ou plus de 2 cm ou avec une atteinte des ganglions axillaires
- **Cancers d'intervalle** : Cancers du sein apparaissant entre deux invitations de dépistage négatives.
- **Cancer du sein radio-induit** : cancer provoqué par une exposition à long terme à de faibles doses de rayons X
- **Dé-identifié/dé-identification** : cf Pseudonymisation
- **Densité du sein** : décrit la quantité de tissu dense comparé à la quantité de tissu adipeux (grasseux) dans le sein sur une mammographie. Les tissus mammaires denses présentent plus de tissus fibreux et glandulaires que de graisse. Il existe différents niveaux de densité mammaire ; Plus la densité est élevée, plus il peut être difficile de détecter des tumeurs ou d'autres changements sur une mammographie, ce qui peut nécessiter le recours à une échographie complémentaire.
- **Échographie mammaire** : procédure réalisée par un radiologue au moyen d'ultrasons afin d'étudier les tissus mammaires internes. Cet examen est indolore
- **Faux positif** : mammographies qui conduisent à d'autres évaluations (ECS, échographie, biopsie) en l'absence de lésion ou alors que la lésion est bénigne/non-cancéreuse.
- **Invasif** : terme décrivant un cancer capable d'envahir les tissus environnants et potentiellement de métastaser.
- **Investigateur** : médecin dirigeant et surveillant la réalisation d'un essai clinique et assurant la prise en charge des patients participant à cet essai.
- **IRM du sein** : L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est un examen utilisé pour enregistrer des vues du sein en deux ou trois dimensions. L'IRM fournit des informations sur les lésions qui ne sont pas visibles sur les radiographies ou échographies classiques
- **Lésion précancéreuse** : terme utilisé pour décrire certaines affections ou lésions impliquant des cellules anormales qui sont associées à un risque accru de développement en cancer
- **Mammographie** : Examen radiologique des seins avec deux images par sein. Cet examen peut-être un peu douloureux.
- **Médecin référent** : Médecin s'occupant de vous au quotidien (en général, votre généraliste)
- **Pseudonymisation (ou dé-identification)** : Remplacement de toutes les données (dans une base de données, etc.) qui identifient une personne par un identifiant artificiel
- **Polymorphismes** : variants normaux, mais rares de séquences de gènes potentiellement liées à une fonction différente de la protéine codée par le gène. Les polymorphismes permettent la variété génétique, mais peuvent également être associés à un niveau de sensibilité différent à certaines substances ou médicaments ou à un risque différent de certaines maladies.
- **Prédisposition** : Ensemble de facteurs, chez un individu, qui augmentent le risque de développer une maladie particulière
- **Randomisation** : affectation/assignation aléatoire, par ordinateur, pour répartir aléatoirement les personnes participant à l'étude en deux groupes
- **Recherche interventionnelle** : Recherche chez l'homme incluant une intervention sur la personne (c'est-à-dire une procédure de diagnostic, un traitement ou une surveillance). Les stratégies de soin et les procédures de diagnostic et de surveillance sont déterminées à l'avance par un protocole de recherche.
- **Surdiagnostic** : Environ 1 cancer du sein sur 10 détectés par le dépistage se développe si lentement qu'il ne causerait jamais de problèmes au cours de la vie de la femme concernée. Cela signifie que le traitement était inutile dans ces cas. Ces cas sont appelés des « surdiagnostics. »
- **Tomosynthèse mammaire numérique*** (DBT). Cette nouvelle technologie produit des images du sein en 3 dimensions (3D) et des images reconstruites (de synthèse) en 2D. Elle a été recommandée par les Directives européennes comme une option à la place de la mammographie classique.

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT À LA PARTICIPATION À L'ÉTUDE

Titre : MyPeBS, Etude internationale randomisée comparant, chez les femmes âgées de 40 à 70 ans, un dépistage personnalisé en fonction du risque individuel de développer un cancer du sein, au dépistage standard » - Protocole n° UC-0109/1805

Conformément à l'Article L1122-1 et suivants du Code de Santé publique français, il vous est demandé de signer le formulaire de consentement éclairé ci-joint (un exemplaire est pour vous, vous le trouverez sur votre espace privé sécurisé sur la plateforme web dédiée à l'étude, l'autre exemplaire sera enregistré par votre investigateur).

Je soussignée, nom :

Prénom :

Date de naissance :

Adresse :

Déclare avoir pris connaissance de l'intégralité de la note d'information aux pages précédentes m'expliquant le protocole de recherche mentionné ci-dessus. J'ai pu poser toutes les questions que je voulais, j'ai reçu des réponses adaptées et j'ai pu disposer d'un temps de réflexion suffisant entre l'information que j'ai reçue et ma décision de participer à cet essai.

Choix optionnels ne remettant pas en cause la participation à l'étude MyPeBS « si case cochée non » <i>cocher les cases appropriées en fonction de votre volonté (OUI/NON)</i>	OUI	NON
1) Si je suis dans le groupe 2 de « dépistage personnalisé basé sur le risque », j'accepte de donner le reste/résidu de mon ADN de salive, après analyse ADN, à des fins de recherche dans le domaine de la santé dont notamment sur le cancer, la prévention, la nutrition ou la génétique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2) J'accepte que mes données d'étude et mes données de santé soient croisées avec des données de dépistage nationales ou les bases de données du système d'assurance national dans le cadre de l'étude, et uniquement à des fins de recherche.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3) J'accepte que mes données, le matériel génétique et les images recueillies pendant cette étude soient utilisées à des fins de recherche ultérieure, y compris de recherche génétique.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Mon consentement pour la participation à MyPeBS ne dégage pas le promoteur et les investigateurs de leurs responsabilités. J'ai bien noté que je serai libre à tout moment d'arrêter ma participation sans avoir à me justifier et sans conséquences sur les relations futures avec mon investigateur et ma prise en charge et que je dispose des droits cités au paragraphe **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** de la note d'information. Les données médicales me concernant resteront confidentielles et seront traitées dans les conditions définies au paragraphe 7.b de la note d'information.

À compléter par la participante à la recherche	Section à compléter par l'investigateur
Nom et prénoms :	Nom et prénoms :
Signature :	Signature :
Date :	Date :

Le promoteur de cette recherche est UNICANCER ayant son siège social au 101, rue de Tolbiac – 75654 Paris Cedex 13 – France.