

Groupe Tumeur d'UNICANCER : UCBG- SCREENING

Protocole n°: UC-0109/1805

ID RCB : 2018-A00535-50

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

Titre abrégé : MyPeBS (personnalisation du dépistage du cancer du sein)

1.1 Résumé

A) IDENTIFICATION DE L'ÉTUDE

NUMERO DE CODE DU PROTOCOLE PROMOTEUR :

VERSION (NUMERO & DATE) :

TITRE DE L'ÉTUDE : MYPEBS - ÉTUDE INTERNATIONALE RANDOMISEE COMPARANT, CHEZ LES FEMMES AGEES DE 40 A 70 ANS, UN DEPISTAGE PERSONNALISE EN FONCTION DU RISQUE INDIVIDUEL DE DEVELOPPER UN CANCER DU SEIN, AU DEPISTAGE STANDARD,

TITRE ABREGE : MYPEBS – MY Personalized Breast Screening (personnalisation du dépistage du cancer du sein)

INVESTIGATEUR COORDONNATEUR INTERNATIONAL : DR SUZETTE DELALOGE

INVESTIGATEUR COORDONNATEUR DE LA FRANCE : DR CORINNE BALLEYGUIER

INVESTIGATEUR COORDONNATEUR DE L'ITALIE : DR PAOLO GIORGI ROSSI

INVESTIGATEUR COORDONNATEUR DU ROYAUME-UNI : PR FIONA GILBERT

INVESTIGATEUR COORDONNATEUR DE LA BELGIQUE : DR JEAN-BENOIT BURRION

INVESTIGATEUR COORDONNATEUR D'ISRAËL : DR MICHAL GUINDY

NOMBRE DE CENTRES : 852

NOMBRE DE FEMMES RANDOMISEES REQUISSES : 85 000 EN

EUROPE AVEC LA REPARTITION DES INCLUSIONS SUIVANTES PAR PAYS :

- 20 000 EN FRANCE

- 10 000 EN BELGIQUE

- 30 000 EN ITALIE

- 15 000 EN ISRAËL

- 10 000 AU ROYAUME-UNI

B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR

NOM :

UNICANCER

101, rue de Tolbiac

75654 Paris Cedex 13

(France)

PERSONNE A CONTACTER :	MME CECILE VISSAC-SABATIER Chef de projet R&D UNICANCER Tél. : +33 (0)1 73 79 77 58 Fax : +33 (0)1 44 23 55 69 E-mail : c-vissac@unicancer.fr
------------------------	---

C) INFORMATIONS GÉNÉRALES SUR L'ÉTUDE

INDICATION : Dépistage du cancer du sein chez les femmes âgées de 40 à 70 ans dans l'ensemble de la population.

DESCRIPTION/PLAN DE L'ETUDE :

My-PeBS est une étude européenne, multicentrique, ouverte, randomisée évaluant l'efficacité d'une stratégie de dépistage du cancer du sein basée sur le risque individuel (utilisant un score de risque clinique et des polymorphismes) comparé au dépistage standard (selon les directives nationales en vigueur dans chaque pays), en termes de détection des cancers du sein de stade 2 ou plus.

Durant 4 ans, les femmes seront dépistées selon le protocole, puis, après une mammographie de fin d'étude, elles retourneront dans le système de dépistage standard. Le critère d'évaluation principal est mesuré à la fin des quatre années de dépistage.

De plus, les données des femmes seront collectées pendant 15 ans à partir de l'entrée dans l'étude pour évaluer à long terme l'incidence cumulée du cancer du sein et la survie spécifique au cancer du sein (se référer au schéma p17).

SUJETS

Femmes issues de l'ensemble de la population, âgées de 40 à 70 ans, sans antécédent personnel de cancer du sein ni d'un risque élevé de développer un cancer

OBJECTIF PRINCIPAL :

L'objectif principal est de démontrer la non-infériorité de la stratégie de dépistage basé sur le risque individuel de cancer du sein en termes du taux d'incidence du cancer du sein de stade 2 et plus (2+), comparé au dépistage standard.

OBJECTIFS SECONDAIRES :

TOUS SERONT DETERMINES A 4 ANS SAUF INDICATION CONTRAIRE

1. L'objectif secondaire principal, si la non-infériorité est avérée, est de démontrer la **supériorité** du groupe du dépistage basé sur le risque individuel en terme de réduction du taux d'incidence du cancer du sein de stade 2 et plus, comparé au dépistage standard.
2. Comparer le taux de morbidité entre les groupes, en termes de résultats d'imagerie faux positifs et de biopsies bénignes
3. Décrire les caractéristiques psychosociales de la population recrutée et évaluer l'impact psychosocial de chaque stratégie (acceptation, observance, anxiété, détresse, satisfaction, regret de la décision, etc.)
4. Évaluer les coûts et la rentabilité de chaque stratégie
5. Évaluer l'incidence du cancer du sein de stade spécifique dans chaque groupe
6. Estimer les taux de surdiagnostic et de traitement excessif dans les groupes de dépistage basé sur le risque individuel et de dépistage standard
7. Comparer le taux de mammographies faussement négatives et de cancers d'intervalle entre les groupes
8. Évaluer la supériorité du dépistage basé sur le risque individuel en termes de mortalité spécifique du cancer du sein à 10 et 15 ans dans l'étude MyPeBS et dans une analyse combinée des études Wisdom et MyPeBS
9. Évaluer la valeur ajoutée de la tomosynthèse (TS) dans la détection des cancers du sein de stade 2 et plus
10. Évaluer l'incidence de tous les stades des cancers du sein de stade 2 et plus à 10 et 15 ans de suivi
11. Évaluer l'incidence du cancer du sein de stade 2 et plus dans le dépistage basé sur le risque individuel chez les femmes âgées de 40 à 50 ans comparé au dépistage standard
12. Évaluer le taux de cancers du sein découverts lors d'une seconde lecture dans chaque groupe
13. Évaluer les résultats d'imagerie faux négatifs et les taux de biopsie bénigne du sein chez les femmes classées dans la catégorie à faible risque du groupe basé sur le risque individuel

OBJECTIFS EXPLORATOIRES (TOUS SERONT DETERMINES A 4 ANS SAUF INDICATION CONTRAIRE) :

1. Évaluer la valeur ajoutée de l'échographie dans la détection des cancers du sein de stade 2 et plus dans chaque groupe
2. Décrire et comparer entre les groupes, les taux de cancer du sein prévus à 10 et 15 ans, de risque métastatique > 10 % en utilisant des prédicteurs de pathologie clinique validés et les taux de cancers nécessitant une chimiothérapie
3. Explorer l'efficacité et la morbidité du dépistage basé sur le risque individuel par rapport au dépistage standard dans des sous-groupes (inclusif le pays, les catégories de risque et d'âge)
4. Affiner les scores de prédition du risque de cancer du sein à long terme par l'amélioration des scores existants et/ou la description de nouveaux scores de risque incluant les caractéristiques cliniques, d'imagerie et/ou de génotypage et la prédition de différents sous-types de cancer du sein
5. Affiner la valeur de prédition du risque de cancer du sein des images de mammographie et d'autres images
6. Évaluer notre capacité à prédire un mauvais impact psychosocial et un faible respect du dépistage
7. Évaluer l'exactitude (la sensibilité et la spécificité) des SNPs (polymorphisme nucléotidique) afin de prévoir la présence d'une mutation germinale de BRCA1 ou BRCA2 ((BRCA1 (185delAG et 5382insC) et BRCA2 (6174delT))

DIAGNOSTIC ET CRITERES D'INCLUSION :

Les femmes issues de l'ensemble de la population d'une région participante, dans un pays participant, sont éligibles à l'étude si elles respectent tous les critères suivants (vérifiés durant la phase d'inclusion et avant la randomisation) :

1. Femmes (nées femmes ou non)
2. Agée de 40 ans à 70 ans (inclus)
3. Souhait et capacité à respecter les visites de l'étude, les tests de laboratoire et toutes autres procédures de l'étude
4. Capable de signer le consentement éclairé de l'étude avant toute procédure dans le cadre de l'étude
5. Compréhension suffisante des langues utilisées dans l'étude
6. Affiliée à un régime de sécurité sociale ou un système de santé national

CRITERES DE NON-INCLUSION :

Les femmes satisfaisant l'un quelconque des critères suivants ne sont pas éligibles à une participation à l'étude :

1. Histoire personnelle de cancer du sein invasif ou de carcinome canalaire in situ
2. Antécédent de lésion atypique du sein, de carcinome lobulaire in situ ou d'irradiation de la paroi thoracique
3. Haut risque de prédisposition au cancer du sein : mutation germinale des gènes BRCA1/2, PALB2, TP53 ou équivalents
4. Antécédent de mastectomie bilatérale
5. Découverte récente d'anomalie du sein (lésion suspecte ou image BI-RADS 4 ou 5)
6. Désordre psychiatrique ou tout autre désordre qui ne serait pas compatible avec les requis du protocole et le suivi
7. Femmes qui n'auraient pas l'intention d'être suivies pendant 4 ans

CRITERE PRINCIPAL :

Le critère principal est le taux d'incidence des cancers du sein de stade 2 et plus à 4 ans (UICC 2010)

CRITERE(S) SECONDAIRE(S) :

Tous seront déterminés à 4 ans sauf indication contraire :

1. Taux de résultats d'imagerie faux positifs et de biopsies bénignes dans chaque groupe d'étude
 - Les résultats d'imagerie faux positifs comprennent les lésions BIRADS-ACR 3, 4 et 5 (ou équivalentes) identifiées sur les images de dépistage et conduisant à la nécessité d'images supplémentaires (échographie, IRM, ...), d'un contrôle ultérieur ou d'une biopsie du sein
 - Les biopsies bénignes comprennent toute procédure de diagnostic mammaire percutanée ou chirurgicale visant à identifier la nature d'une image d'un sein
2. Évaluations socio-psychologiques à l'inclusion, puis à 1 et 4 ans incluant l'évaluation de : la compréhension des informations, l'acceptation de la stratégie de dépistage proposée, l'observance, la persévérence, l'anxiété, la détresse, la satisfaction, le regret de la décision (voir questionnaires dans le tableau 1)
3. Coûts bruts, comparaison de la rentabilité et impact budgétaire de chaque stratégie
 - Les coûts bruts sont définis comme les coûts réels totaux par diagnostic de cancer de stade 2 dans chaque groupe
 - La rentabilité du dépistage mammographique sera calculée en comparant les années de vie estimées et les coûts du cancer du sein dans chaque groupe
4. Incidence du cancer du sein tous stades confondus dans chaque groupe (y compris le cancer canalaire in situ)
5. Estimations des taux de surdiagnostic et de traitement excessif dans chaque groupe d'étude
 - Les cas de cancer du sein surdiagnostiqués sont définis comme des cancers qui n'auraient jamais été diagnostiqués si les femmes n'avaient pas été dépistées. La différence de surdiagnostic peut être mesurée en comparant l'incidence cumulée de cancer du sein à partir du recrutement jusqu'à une période raisonnablement longue après la fin de l'intervention, c'est-à-dire plus longue que le temps de latence attendu des cancers détectés par dépistage. Dans cette étude, les deux groupes seront surveillés concernant l'incidence du cancer du sein pendant 10 -15 ans après la fin de l'étude en interrogeant les bases de données des systèmes de santé nationales et/ou les structures de dépistages organisés du cancer du sein.
6. Taux d'images de faux négatifs et de cancers d'intervalle dans chaque groupe
 - Faux négatifs sur les images : en cas de diagnostic de cancer du sein chez les femmes dont les dernières images de dépistage (y compris mammographie +/- échographie et IRM) ont été considérées comme BI-RADS 1 ou 2 au maximum 6 mois avant le diagnostic
 - Les cancers d'intervalle sont définis comme des cancers du sein diagnostiqués entre un épisode de diagnostic négatif [mammographie classée comme normale (BI-RAD-ACR 1 ou 2 ou équivalent) ou mammographie anormale, mais évaluation négative] et la mammographie suivante prévue
7. Survie spécifique du cancer du sein à 10 et 15 ans dans MyPeBS et dans une analyse combinée des études Wisdom et MyPeBS
8. Taux de détection du cancer du sein de stade 2 et plus chez les femmes ayant subi une tomosynthèse de dépistage (où et quand celle-ci est disponible) et le taux sans tomosynthèse
9. Incidence des cancers du sein de stade 2 et plus à 10 et 15 ans de suivi
10. Incidence des cancers du sein de stade 2 et plus dans chaque groupe, chez les femmes âgées de 40 à 49 ans à l'inclusion
11. Taux de cancers du sein identifiés à la seconde lecture dans chaque groupe
12. Taux de résultats d'imagerie faux négatifs et de biopsie du sein bénigne chez les femmes classées à faible risque dans le groupe basé sur le risque individuel

CRITERES EXPLORATOIRES (TOUS SERONT DETERMINES A 4 ANS SAUF INDICATION CONTRAIRE) :

1. Pourcentage de cancers du sein et de cancers de stade 2 et plus qui ont été détectés uniquement par échographie dans chaque groupe
2. Taux de cancers du sein à haut risque métastatique dans chaque groupe utilisant un prédicteur clinique validé
3. Analyses en sous-groupes de l'incidence des cancers de stade 2 et plus et du cancer du sein tous stades confondus, ainsi que des résultats faux positifs et des biopsies bénignes dans chaque groupe (incluant le pays, les risques et l'âge des groupes)
4. Mise à jour ou découverte de nouveaux scores de prédition du risque de cancer du sein incluant les variables cliniques, les paramètres d'imagerie et le génotypage
5. Identification de nouveaux paramètres d'imagerie ou mise à jour de ceux-ci pour prédire le risque de cancer du sein
6. Identification de prédicteur d'un mauvais impact psycho-social et/ou du respect du dépistage
7. Évaluer l'exactitude (la sensibilité et la spécificité) des SNPs afin de prévoir la présence d'une mutation germinale de BRCA1 ou BRCA2 ((BRCA1 (185delAG et 5382insC) et BRCA2 (6174delT))

TABLEAU 1 : QUESTIONNAIRES SOCIO-PSYCHOLOGIQUES

VISITES	Inclusion	Groupe du dépistage basé sur le risque individuel	Suivi	
Visites n°	Visite (V0)	V1	NA	NA
Dates des visites	D0	V0 + 8 à 12 semaines	M12 +/- 6 mois	M48 +/- 6 mois
Type de visite	Visite	Visite ou appel téléphonique	En ligne	En ligne
QUESTIONNAIRE				
1. Formulaire STAI version courte (état d'anxiété)	X	X	X	X
2. Questionnaire de compréhension	X	X		X
3. Questionnaire de comportement en matière de recherche d'information		X		X
4. Qualité de vie (EQ-5D)	X			X
5. Satisfaction			X	X
6. Questionnaire sur le statut sociodémographique et économique	X			X

D) ANALYSES STATISTIQUES

NOMBRE REQUIS DE FEMMES A INCLURE : 85 000 EN EUROPE**RANDOMISATION**

Les femmes ayant signé le consentement éclairé se verront attribuer un identifiant unique de participante et seront randomisées aléatoirement (1:1) soit dans le groupe de dépistage standard, soit dans le groupe de dépistage basé sur le risque individuel. La randomisation sera réalisée au moyen d'un système en ligne en temps réel automatisé (méthode de permutation des blocs).

STRATIFICATION

La randomisation sera stratifiée par pays, par âge (femme âgée de moins de 50 ans ou de plus de 50 ans), et selon la mammographie antérieure (oui ou non). Ceci assurera l'équilibre entre les modalités de dépistage, les risques insérant à la population générale et le taux de prévalence des cancers du sein au moment de l'entrée dans l'étude.

METHODOLOGIE DE L'ETUDE DU DEPISTAGE DU CANCER DU SEIN BASE SUR LE RISQUE INDIVIDUEL

Les femmes qui consentent à participer seront assignées aléatoirement 1:1 dans le groupe de dépistage standard soit dans le groupe de dépistage basé sur le risque individuel.

HYPOTHESES

Il est attendu un taux d'incidence du cancer du sein de stade 2 et plus dans le groupe standard de l'étude My-PeBS de 120 cas/100 000/an. Ce chiffre est calculé à partir de celui observé dans les populations de dépistage des pays européens et en intégrant les femmes de 40 à 50 ans qui ont un plus faible taux d'incidence :

- L'incidence chez les femmes de 50-74 ans est en moyenne de 140/100 000/ans dans les populations de dépistage en prenant en compte des cancers sans dépistage et des cancers d'intervalle
- Nous prévoyons d'inclure 25 % des femmes entre 40 et 49 ans
- L'incidence chez les femmes de 40 à 49 ans est la moitié de celle des femmes plus âgées
- L'incidence attendue des cancers du sein de stade 2 et plus pour 100 000 femmes suivies pendant 1 an dans le groupe standard de l'étude My-PeBS est donc : $(140 \times 0,75) + (0,25 \times 0,5 \times 140) = 105 + 17,5 = 122$. Une estimation légèrement prudente est donc de 120.

Nous prévoyons un taux d'abandon inférieur à 5 % dans les deux groupes et des taux de non-observance de 10 % dans le groupe de dépistage basé sur le risque individuel et de 30 % dans le groupe standard. Ces femmes ne seront pas incluses dans l'analyse prévue par le protocole en raison de leur non-observance, pendant la période des 4 ans après l'inclusion.

L'hypothèse principale est que le groupe de dépistage basé sur le risque individuel ne sera pas inférieur au groupe de dépistage standard en termes de taux de risque cumulé dans la population per protocole. Les fonctions de risque cumulé des cancers de stade 2 ou plus seront comparées entre les 2 groupes de l'étude.

Les autres suppositions sont une marge de non-infériorité d'une augmentation relative de 25 % dans le groupe basé sur le risque individuel (hypothèse nulle $H_0 : \lambda_e/\lambda_c \geq 1,25$ avec e et c correspondant aux groupes expérimental et standard respectivement ; cela correspond à une augmentation jusqu'à 120/100 000 cancers de stade 2 du taux de risque cumulé sur 4 ans dans le groupe basé sur le risque individuel sous H_0), une puissance de 80 %, un niveau de signification de 2,5 % et un test unilatéral. Si nous supposons que selon l'hypothèse alternative, une amélioration relative de 10 % peut être attendue par le groupe de dépistage expérimental stratifié en fonction du risque (c'est-à-dire $\lambda_e/\lambda_c = 0,9$) du fait de notre prévision d'augmentation du nombre moyen de mammographies dans le groupe expérimental, un total de 298 cancers de stade 2 est requis pour l'évaluation de non-infériorité utilisant un test logarithmique par rangs. Nous supposons un total de 85 000 patientes, 42 500 dans chaque groupe, à inclure sur 2,5 ans.

Pour l'analyse principale et le critère secondaire principal, chaque sujet sera suivi pendant quatre ans, afin de pouvoir comparer des cycles de mammographies entre les 2 groupes de traitement. Des mises à jour ultérieures des analyses de l'étude seront réalisées en ayant recours à un suivi plus long.

ANALYSES STATISTIQUES :

Un plan d'analyse statistique (PAS) sera élaboré et détaillera toutes les analyses statistiques à réaliser. Un rapport d'avancement intermédiaire sera établi après 1 an d'inclusion pour évaluer la solidité de l'étude concernant les taux d'inclusion initiaux estimés, les catégories d'âge attendues, les prédictions de risque, et le respect des recommandations de dépistage, sur la population générale et à l'échelle des pays pour recommander des changements potentiels du protocole et/ou de la gestion de l'étude. En effet, si l'âge et la structure des risques de la population semblaient sensiblement différents de ceux attendus, avec une influence potentielle importante sur le pouvoir ou la capacité de conclure l'étude, les modifications pourraient être proposées par le Comité directeur de l'essai clinique, sur Conseil du Comité d'éthique et de suivi des données.

Ce rapport d'avancement sera mis à jour après 2 ans d'inclusion et pendant la période de suivi après la randomisation de la dernière patiente.

De plus, le choix des SNPs et la répartition harmonieuse de la population sera vérifiée après que 5000 femmes seront incluses.

Toutes les analyses pour les rapports d'avancement seront réalisées en aveugle des résultats d'efficacité de l'étude (incidence du cancer). Une fois que toutes les patientes auront été suivies pendant 4 ans, la base de données nettoyée sera verrouillée et un rapport statistique final sera préparé.

L'analyse principale comparera les fonctions de risque cumulé des cancers de stade 2 ou plus entre les deux groupes randomisés de femmes au moyen d'un test logrank. Le taux de cancers de stade 2 et plus pour chaque groupe sera estimé comme le nombre de cancers de stade 2 ou plus détectés soit cliniquement, soit par dépistage sur le total des années et des personnes suivies.

L'analyse de non-infériorité principale sera réalisée sur la population conforme au protocole (PP), qui inclura toutes les femmes randomisées et éligibles dans le groupe auquel elles auront été affectées aléatoirement et qui auront respecté leur recommandation de dépistage en termes de nombre de mammographies. Les analyses seront répétées pour la sensibilité dans la population en intention de traiter (ITT). Dans une analyse de sensibilité supplémentaire, nous estimerons l'effet moyen du dépistage basé sur le risque individuel comparé au dépistage classique sur l'incidence du stade 2 comme si toutes les patientes avaient respecté le protocole en utilisant des méthodes d'interférence causale.

S'il est conclu à la non-infériorité du groupe de dépistage stratifié en fonction du risque par rapport au groupe témoin pour le critère principal, la supériorité du groupe de dépistage du risque sera alors testée par rapport au groupe standard (procédure d'essai fermé). L'analyse de supériorité déductive sera réalisée dans la population en ITT, avec l'analyse de la sensibilité dans la population PP. Nous estimons que pour l'analyse de supériorité, nous aurons au moins une puissance de 80 % pour détecter une augmentation relative de 30 % dans le groupe basé sur le risque individuel.

Dans une autre analyse de sensibilité supplémentaire, nous allons exclure tous les cas prévalents (Cancer détecté 2 mois après la première mammographie) de l'analyse pour se concentrer sur les femmes sans cancer à l'entrée dans l'étude afin de réévaluer l'avantage du dépistage adapté au risque.

Les méthodes statistiques classiques, telles que les analyses de Kaplan-Meier, la régression à risques proportionnels spécifiques des causes de Cox, seront utilisées pour comparer les variables de temps avant l'événement entre les 2 groupes d'étude et estimer les risques relatifs ajustés en fonction des facteurs de stratification à un niveau de signification unilatéral de 0,025.

Un modèle multivarié sera également construit en utilisant des facteurs de risque majeurs de cancer du sein pertinents sur les différents critères de temps jusqu'à l'événement. Une approche de l'incidence cumulée des risques concurrents sera également appliquée.

Le surdiagnostic excédentaire global avec dépistage stratifié en fonction du risque comparé au dépistage classique sera estimé d'après l'étude. Différents modèles de temps de devancement seront appliqués pour obtenir une plage d'estimations modales du surdiagnostic ; un modèle de microsimulation sera calibré par rapport à la population de l'étude pour les estimations du surdiagnostic et les évaluations des coûts et de la rentabilité.

E) PROCÉDURES, INTERVENTION ET RÉALISATION DE L'ÉTUDE

PROCESSUS DE SELECTION, D'INCLUSION ET DE RANDOMISATION :

SELECTION

Les femmes satisfaisant les critères d'inclusion dans une région participant à l'essai seront invitées par la structure de dépistage référente régional. Certaines femmes peuvent s'adresser directement à un centre d'inclusion ou se verront proposer l'essai lors d'une consultation pour un dépistage préprogrammé ou pour une visite clinique régulière chez un généraliste ou un radiologue.

VISITE DE RECRUTEMENT

Les femmes souhaitant participer à l'étude passeront une visite spécifique avec un investigateur dans un centre participant. Lors de cette visite, elles recevront toutes les informations orales et écrites nécessaires concernant le dépistage actuel du cancer du sein (bénéfices et inconvénients), et concernant le risque de cancer du sein, ainsi que les motivations, les objectifs, la méthodologie, l'organisation et la logistique de l'essai clinique MyPeBS. Elles recevront des informations écrites concernant le dépistage du cancer du sein et l'essai MyPeBS. Si elles le souhaitent, les femmes pourront avoir un délai de réflexion de 15 jours avant de signer le formulaire de consentement.

Les femmes satisfaisant les critères d'inclusion et souhaitant participer signeront un formulaire de consentement électronique. Il leur sera demandé de remplir électroniquement des questionnaires d'inclusion (voir Tableau 1 et I, calendrier des activités) avant le résultat de la randomisation.

RANDOMISATION

Les femmes qui ont signé le consentement éclairé et remplissant tous les critères d'éligibilité seront randomisées directement en ligne par l'investigateur.

Les résultats de la randomisation seront donnés immédiatement. Voir H), calendrier de l'étude.

Les femmes randomisées dans le groupe standard recevront immédiatement leur programme de dépistage « standard » personnel pour les 4 ans à venir. Aucune autre visite avec l'investigateur n'est formellement prévue.

Les femmes randomisées dans le groupe basé sur le risque individuel devront fournir un échantillon de salive (voir ci-dessous). Leur densité mammaire sera évaluée. Une deuxième visite (physique ou par entretien téléphonique selon les réglementations nationales/locales) sera programmée pendant laquelle leur estimation de risque individuel et leur programme/plan de dépistage personnalisé, basé sur le risque individuel pour les 4 années à venir leur seront communiqués.

REALISATION DE L'ESSAI DANS LE GROUPE STANDARD

Dans le groupe standard de MyPeBS, les femmes subiront un dépistage du cancer du sein conformément aux directives et procédures nationales en vigueur : mammographie tous les 2 ou trois ans et/ou tomosynthèse (TS) à partir de l'âge de 40-50 ans, jusqu'à l'âge de 69-74 ans selon les pays, à laquelle s'ajoute ou pas une échographie en fonction de la densité mammaire à la mammographie et des directives en vigueur. Les directives nationales/régionales actuellement en vigueur dans le centre d'inclusion peuvent varier pendant l'étude. Les directives et procédures dans le groupe standard seront mises à jour en conséquence. Les directives actuelles par pays et par âge applicables au groupe standard comme décrites dans le Tableau 2.

MESURES DE REDUCTION DU RISQUE DE CANCER DU SEIN

Les participantes dans le groupe standard seront informées des stratégies de réduction du risque potentielles. Elles recevront de la documentation d'information écrite et en ligne, et seront encouragées de suivre ces mesures prédéfinies.

Les participantes recevront également des recommandations de vigilance normalisées, même si les femmes resteront libres de les respecter ou non.

REALISATION DE L'ESSAI DANS LE GROUPE BASE SUR LE RISQUE INDIVIDUEL

Les femmes dans le groupe basé sur le risque individuel fourniront un échantillon de salive lors de la visite 0 (inclusion). Cet échantillon sera envoyé pour un génotypage centralisé.

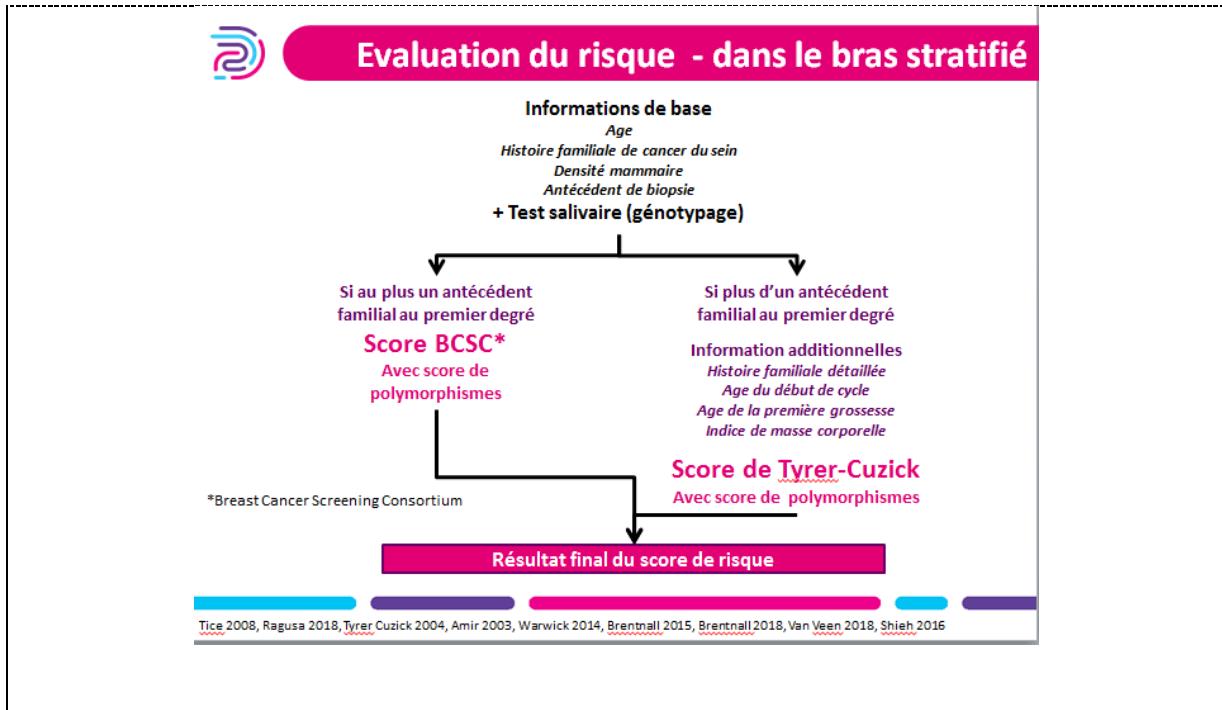
Les femmes auront une deuxième visite spécifique (8-12 semaines à partir de la visite initiale) pour connaître et se voir expliquer leur résultat d'estimation de risque et leur programme de dépistage personnel leur sera proposé. Cette visite peut être physique ou se passer sous la forme d'un entretien téléphonique selon les pays.

ÉVALUATION DU RISQUE A 5 ANS DANS LE GROUPE BASE SUR LE RISQUE INDIVIDUEL / STRATIFICATION DU RISQUE

La stratification du risque sera effectuée en utilisant un algorithme défini par le comité directeur de l'essai clinique et fondé sur la littérature la plus récente (scores de risque clinique et polymorphismes pertinents). L'évaluation du risque sera réalisée sur un logiciel centralisé et spécialisé d'évaluation du risque. Il utilisera les variables suivantes : âge, antécédents familiaux, antécédents de biopsie mammaire bénigne, antécédents hormonaux et reproductifs personnels, densité mammaire à la mammographie et résultats de génotypage (score de risque polygénique). Ainsi que représenté sur la Figure 1, pour les femmes ayant au maximum une parente au premier degré ayant un cancer du sein ou de l'ovaire, l'évaluation du risque sera réalisée en utilisant Mammorisk™ avec la mise en place des résultats de score de risque polygénique. Mammorisk™ utilise l'âge, les antécédents familiaux, les antécédents de biopsie bénigne antérieure, la densité à la mammographie. Il évalue le risque de cancer du sein invasif à 5 ans en utilisant une méthode des k plus proches voisins. Il a été déduit à partir de et validé sur la cohorte du Consortium de dépistage du cancer du sein et validé sur des cohortes de dépistage françaises. Il a été utilisé précédemment pour la stratification du risque dans un essai prospectif national. L'évaluation du risque nécessite un ajustement en fonction de l'incidence nationale du cancer du sein. Les résultats du génotypage de chaque femme (score de SNP) seront appliqués dans le calcul de risque ainsi que décrit précédemment, pour un calcul de risque final incluant les résultats des SNP.

Ainsi que représenté sur la Figure 1, les femmes ayant plus d'une parente au premier degré ayant un cancer du sein ou de l'ovaire verront leur risque estimé au moyen du score de risque Tyrer-Cuzick™ mis en œuvre avec le score de risque polygénique de chaque personne, tel que décrit précédemment. Le modèle de Tyrer-Cuzick™ a déjà été utilisé précédemment pour la stratification du risque dans des essais prospectifs.

FIGURE 1 : EVALUATION DU RISQUE DANS MYPEBS, GROUPE BASE SUR LE RISQUE INDIVIDUEL



L'EVALUATION DE LA DENSITE MAMMAIRE PAR MAMMOGRAPHIE fait partie des deux algorithmes d'évaluation du risque. La densité mammaire de base par mammographie sera évaluée en utilisant une procédure classique et classée en 4 catégories Bi-RADS. L'utilisation d'une seule méthode automatisée pour l'ensemble de l'étude est prévue ; un tel logiciel sera fourni aux centres. S'il ne devait pas être disponible pour certains investigateurs, une évaluation centrale serait assurée. En cas de non-disponibilité ou d'impossibilité, l'évaluation visuelle Bi-RADS du radiologue sera utilisée. Si aucune mammographie de base n'est disponible (femmes de moins de 50 ans), le risque maximal sera appliqué.

PROCEDE DE GENOTYPAGE

Pendant la visite d'inclusion les femmes recevront un dispositif de collecte d'ADN salivaire utilisé pour recueillir immédiatement un échantillon de salive. L'échantillon sera envoyé dans la semaine suivant le prélèvement au laboratoire central en charge des extractions d'ADN et du génotypage.

GENOTYPAGE DANS LE GROUPE BASE SUR LE RISQUE INDIVIDUEL

L'ADN sera extrait des échantillons de salives au moyen de protocoles standard. Le génotypage sera réalisé en utilisant une puce spéciale Illumina (environ 700 000 SNPs) contenant des variants présélectionnés supplémentaires aux fins de l'essai (les SNPs témoins et ceux liés au risque de cancer du sein non déjà présents sur la puce). Tous les variants actuellement connus pour être associés au risque de cancer du sein et dûment validés seront évalués pour être inclus sur la puce finalement conçue. Le score de SNP final (score de risque polygénique) utilisé pour l'essai sera défini par le comité directeur de l'essai clinique avant le démarrage du recrutement et contiendra entre 120 et 150 SNPs. Le bon étalonnage de chaque SNP dans la population recrutée sera évalué après que 2 000 femmes auront été incluses dans le groupe basé sur le risque individuel. Les SNPs non étalonnés devront être éliminés.

Si de nouveaux variants majeurs deviennent disponibles durant la réalisation de l'essai, soit pendant l'inclusion, soit pendant la phase de suivi, ils seront appliqués dans le score de SNP et le risque individuel sera réévalué. La probabilité d'un tel événement devrait être limitée par la bonne sélection initiale du score de SNP.

STOCKAGE DE L'ADN

Les restes d'ADN seront stockés de manière pseudonymisée dans une bio-banque dédiée spécifique.

ÉVALUATION DU SCORE DE RISQUE

Ainsi que cela a été mentionné, le risque individuel de cancer du sein sera estimé en utilisant le Mammorisk™ modifié (par l'inclusion de SNPs) ou, comme indiqué, par les scores modifiés de Tyrer Cuzick™, tous les deux incluant des polymorphismes, avec un algorithme prédéfini, développé par le consortium. Les deux scores seront ajustés en fonction des incidences nationales du cancer du sein et intégreront les résultats de génotypage pour toutes les patientes randomisées dans le groupe basé sur le risque individuel.

Les niveaux de risque de développer un cancer du sein seront alors classés en 4 catégories significatives qui ont été définies par le comité directeur de l'essai clinique, en fonction des directives disponibles et de la littérature publiée. Les procédures de dépistage seront programmées en conséquence, sur la base de l'arbre décisionnel de dépistage prédéfini (Tableau 3).

DEPISTAGE DU CANCER DU SEIN DANS LE GROUPE BASE SUR LE RISQUE INDIVIDUEL

Dans le groupe basé sur le risque individuel, les femmes sont dépistées en fonction de leur catégorie de risque :

Les recommandations de dépistage dans chaque catégorie de risque sont décrites dans le Tableau 3 ci-dessous. L'ensemble des recommandations ont été élaborées par le comité directeur de l'essai.

MODIFICATION DE L'AFFECTATION DU NIVEAU DE RISQUE DANS LE GROUPE BASE SUR LE RISQUE INDIVIDUEL

Ces recommandations de dépistage basé sur le risque individuel pourraient être sujettes à une évolution pendant l'essai, tant au niveau personnel des participantes qu'au niveau général de l'essai.

Au niveau personnel, une mise à jour annuelle sur le web sera organisée pour toutes les femmes dans le groupe basé sur le risque individuel pour mieux adapter leur profil de risque si nécessaire (uniquement en cas de changement des antécédents familiaux, de biopsie mammaire bénigne personnelle ou d'identification d'une mutation à haut risque de la lignée germinale).

Au niveau de l'essai, la réévaluation prendra en compte les connaissances fondées sur des preuves scientifiques publiées et reposant notamment sur les SNPs.

AUTRES MESURES ASSOCIEES AU NIVEAU DE RISQUE

TEST GENETIQUE DE LA LIGNEE GERMINALE

À noter que, pour les femmes identifiées comme ayant des antécédents familiaux importants, la consultation génétique pourrait être recommandée, en fonction des directives nationales et internationales. Ce conseil fera partie des recommandations produites par l'outil d'évaluation du risque. Cette consultation génétique sera réalisée dans le réseau génétique classique du pays et le test génétique visant à rechercher les mutations BRCA1/2 de la lignée germinale (ou test de panel) sera généralement effectué chez un parent touché par le cancer plutôt que chez la personne saine en consultation. Ces femmes resteront bien entendu dans l'essai et se verront assigner des catégories de risque élevé ou très élevé, avec le suivi adéquat proposé.

Spécifiquement en Israël, il a été prévu que les femmes ayant signé un consentement éclairé spécial (proposé à toutes les participantes à l'entrée dans l'étude) subiront une évaluation supplémentaire des polymorphismes et de leur score de SNP, dans le but d'identifier la présence de l'une des trois mutations connues chez les Ashkénazes. Ce résultat invitera à un test génétique pour confirmation, ainsi que décrit précédemment.

MESURES DE REDUCTION DU RISQUE DE CANCER DU SEIN

Les participantes recevront également des recommandations de vigilance normalisées, même si les femmes resteront libres de les respecter ou non. Elles seront informées des stratégies potentielles de réduction du risque associées à leur niveau de risque de cancer du sein individuel et à leurs facteurs de risque individuels. Lors du calcul du risque, elles recevront un document imprimé et en ligne résumant toutes leurs informations personnelles, leur affectation à la catégorie de risque, leur stratégie de dépistage proposée, mais aussi des suggestions de mesures personnalisées de réduction du risque (telles que le fait d'éviter certains traitements endocriniens, des recommandations de régime alimentaire et d'exercice, etc.). Ces mesures ont été prédefinies par le comité directeur de l'essai.

Les participantes pourront retrouver toutes leurs informations personnelles sur leur compte personnel sur la plateforme web de l'essai. Elles pourront également consulter d'autres informations générales sur le site web du projet.

Tableau 2 : SCHEMA DE DEPISTAGE DU CANCER DU SEIN DANS LE GROUPE **STANDARD**

Groupe standard (soit aucune mammographie, soit mammographie(s)/1-2-3 ans selon l'âge et le pays – défini individuellement à l'entrée)				
Population	40-49 ans (France, Belgique, Royaume-Uni et Israël) 40-44 ans (toutes les femmes en Italie) 45-49 ans (pour certaines femmes suivant la région d'Italie)	50-70 ans (Royaume-Uni)	50-70 ans (France, Belgique, Italie et Israël)	45-49 ans (certaines régions d'Italie)
Images programmées	Aucune mammographie	Mammographie* tous les 3 ans	Mammographie* tous les 2 ans	Mammographie* par an

* Ou Tomosynthèse + synthetic 2D si applicable dans le pays/centre

Tableau 3 : DEFINITION DES SEUILS DE RISQUE DANS MYPEBS ET SCHEMA DE DEPISTAGE DU CANCER DU SEIN DANS LE GROUPE BASE SUR LE RISQUE INDIVIDUEL

Groupe basé sur le risque individuel				
Niveau de risque	Faible risque	Risque moyen	Risque élevé	Risque très élevé
Définition chiffrée (risque de cancer du sein invasif à 5 ans)	<1 %	1-1,66 %	≥ 1,67 % et < 6 %	≥ 6 % à 5 ans
Mammographie*	1 à la fin de l'étude	Tous les 2 ans	Annuelle	Annuelle
Supplémentaire	Sensibilisation annuelle sur le cancer du sein	Densité élevée : Écho ou Écho automatisée 3D tous les 2 ans	Densité élevée : Écho ou Écho automatisée 3D par an	IRM annuelle jusqu'à 60 ans

* Ou Tomosynthèse + image de synthèse en 2D si applicable dans le pays/centre
L'utilisation de l'échographie sera effectuée comme dans le précédent tableau

F) ÉCHANTILLONS RECUEILLIS

TYPES D'ÉCHANTILLON : ÉCHANTILLONS DE SALIVE

QUANTITES D'ÉCHANTILLONS : un échantillon de salive à l'inclusion pour les femmes randomisées dans le groupe de dépistage basé sur le risque individuel

G) DURÉE DE L'ESSAI

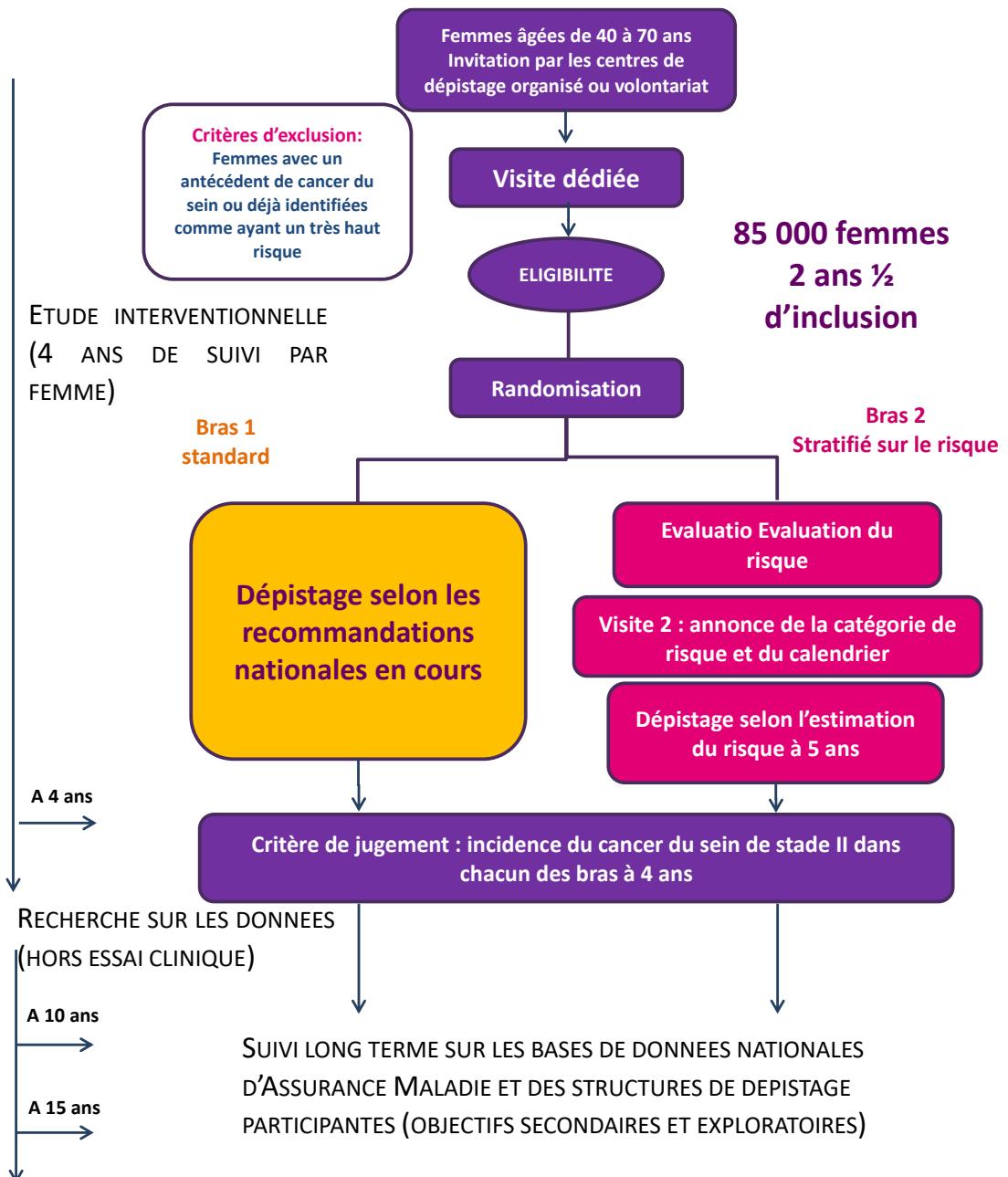
PERIODE D'INCLUSION : 2,5 ANS

DUREE DU SUIVI DANS LE CADRE DE L'ESSAI (POUR CHAQUE FEMME DANS LES DEUX GROUPES) : 4 ANS

SUIVI LONG TERME : COLLECTE DES DONNEES POUR L'EVALUATION DE L'INCIDENCE ET DE LA MORTALITE SPECIFIQUE AU CANCER DU SEIN PAR INTERROGATOIRE DES BASES DE DONNEES DES SYSTEMES D'ASSURANCE SANTE ET DE DEPISTAGE SPECIFIQUES A CHAQUE PAYS (ETUDE NON INTERVENTIONNELLES, NE FAISANT PAS PARTIE DU SUIVI DE L'ETUDE): JUSQU'A 15 ANS APRES L'ENTREE DANS L'ETUDE

DUREE JUSQU'A L'EVALUATION DU CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL : 6,5 ANS

H) CALENDRIER/PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE



I) CALENDRIER DES ACTIVITÉS

VISITES	Qui est chargé d'enregistrer les données dans la web-plateforme	Inclusion	Groupe du dépistage basé sur le risque individuel	Suivi			
				V1	NA	NA	NA
Visites n°		Visite (V0)	V1	NA	NA	NA	NA
Dates des visites/suivi Dates des évaluations		D0	V0 + 8 à 12 semaines	M12 V0 + 12 +/- 6 mois	M24 V0 + 24 +/- 6 mois	M36 V0 + 36 +/- 6 mois	M48 V0 + 48 +/- 6 mois
Type de visite		Visite	Visite ou appel téléphonique	En ligne	En ligne	En ligne	En ligne
Critères d'inclusion/d'exclusion	Investigateur	X					
Formulaire de consentement éclairé signé	Investigateur/ Femme	X					
Mammographie de base (le cas échéant)		X*					
Données médicales minimales	Investigateur	X					
Randomisation	Investigateur	X					
Antécédents médicaux	Investigateur/ Femme	X					
Résultat de score de risque (uniquement pour le dépistage basé sur le risque individuel)	Investigateur		X				
Programme des visites	NA	X#	X\$				
Mammographie de l'étude	NA	(X)€	(X)€	(X)€	(X)€	(X)€	(X)€
TEST BIOLOGIQUE (uniquement pour les femmes qui seront randomisées dans le groupe du dépistage basé sur le risque individuel)							
Test salivaire		X					
QUESTIONNAIRES							
1. Formulaire STAI version courte (état d'anxiété)	Femme	X	X	X			X
2. Questionnaire de compréhension	Femme	X	X				X
3. Questionnaire de comportement en matière de recherche d'information	Femme		X				X
4. Qualité de vie (EQ-5D)	Femme	X					X
5. Satisfaction	Femme			X			X
6. Questionnaire sur le statut sociodémographique et économique	Femme	X					X
DONNÉES DE SUIVI							
Mammographie oui/non + résultats	Femme/ OBSS ou sécurité sociale nationale			X	X	X	X
Écho (ou écho automatisée 3D) du sein oui/non + résultats	Femme/ OBSS ou sécurité sociale nationale			X	X	X	X
IRM du sein oui/non + résultats	Femme/ OBSS ou sécurité sociale nationale			X	X	X	X
Biopsie ou chirurgie mammaire + résultat et date	Femme/ OBSS ou sécurité sociale nationale			X	X	X	X
Cancer du sein oui/non + date	Femme/ OBSS ou sécurité sociale nationale			X	X	X	X

Autre problème médical majeur oui/non + date	Femme/ OBSS ou sécurité sociale nationale			X	X	X	X
---	--	--	--	---	---	---	---

* Les mammographies de référence effectuées jusqu'à 2 an avant l'inclusion sont acceptées

pour les femmes qui suivront le programme de dépistage de référence en vigueur

pour les femmes qui suivront le programme de dépistage basé sur le risque individuel

£ selon le programme des examens radiologiques individuel de chaque femme. Concernant la mammographie de fin d'étude (voir la section 1.1.14 du protocole)

OBSS : Structure organisée de dépistage du cancer du sein

Échographie automatisée 3D : Dépistage par échographie mammaire automatisée