

Synopsis - MyPeBS

A) IDENTIFICATION DE L'ÉTUDE	
NUMÉRO DE CODE DU PROTOCOLE PROMOTEUR : UC-0109/1805	
VERSION (NUMÉRO & DATE) : V2.1 du 6 septembre 2021	
TITRE DE L'ÉTUDE : MyPeBS - Étude 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 ABREGÉ : MYPEBS – My P ersonalized B reast S creening* <i>*Personnalisation du dépistage du cancer du sein</i>	
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR INTERNATIONAL : Dr Suzette Delalogue INVESTIGATEUR COORDONNATEURS NATIONAUX : <ul style="list-style-type: none"> • La Belgique : Dr Jean-Benoit Burrion • L'Espagne : Dr Marta Roman • La France : Dr Corinne Balleyguier • L'Israël : Dr Michal Guindy • L'Italie : Dr Paolo Giorgi Rossi • Le Royaume-Uni : Pr Fiona Gilbert 	
NOMBRE DE CENTRES : 852 <ul style="list-style-type: none"> • Belgique : 11 • Espagne : 2 • France : 816 • Israël : 8 • Italie : 12 • Royaume-Uni : 3 	NOMBRE DE PARTICIPANTES : 85.000 REPARTITION ESTIME DES INCLUSIONS PAR PAYS: <ul style="list-style-type: none"> • Belgique : 9 500 • Espagne : 5 000 • France : 19 000 • Israël : 14 000 • Italie : 28 000 • Royaume-Uni : 9 500

B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR	
NOM :	UNICANCER 101, rue de Tolbiac 75654 Paris Cedex 13 France
PERSONNE A CONTACTER :	Mme Cécile 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'ÉTUDE :

MyPeBS 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 de l'étude, Section H).

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.

Le stade du cancer du sein sera défini conformément à la 7e édition du système de classification de l'American Joint Committee on Cancer / Union for International Cancer Control [AJCC/UICC] de 2010 (Edge, 2010).

OBJECTIFS SECONDAIRES :

Tous seront déterminés à 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+, 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 dans la détection des cancers du sein de Stade 2+
10. Évaluer l'incidence de tous les stades des cancers du sein de Stade 2+ à 10 et 15 ans de suivi
11. Évaluer l'incidence du cancer du sein de Stade 2+ 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
14. Évaluer l'incidence du cancer du sein de Stade 2+ dans chaque bras selon la dernière version du classification AJCC/UICC

OBJECTIFS EXPLORATOIRES :

Tous seront déterminés à 4 ans sauf indication contraire

1. Évaluer la valeur ajoutée de l'échographie dans la détection des cancers du sein de Stade 2+ 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 (incluant le pays, les catégories de risque et d'âge)
4. Affiner les scores de prédiction 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 prédiction de différents sous-types de cancer du sein
5. Affiner la valeur de prédiction 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 techniques de polymorphisme nucléotidique (SNPs) et ploymerase chain reaction (PCR) à prévoir la présence d'une mutation germinale de BRCA1 (185delAG et 5382insC), ou BRCA2 (6174delT)

DIAGNOSTIC ET CRITERES D'INCLUSION :

Les femmes issues de l'ensemble de la population d'une région participante 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 connu ou suspecté : 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 Breast Imaging Reporting and Data Systems [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 Stade2+ à 4 ans (*Le stade du cancer du sein sera défini conformément à la 7e édition du système AJCC/UICC de 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, imagerie par résonance magnétique [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 persévérance, l'anxiété, la détresse, la satisfaction, le regret de la décision (se référer au schéma de l'étude, Section H)
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+ 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+ à 10 et 15 ans de suivi
 10. Incidence des cancers du sein de Stade 2+ 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
 13. Incidence du cancer du sein de Stade 2+ à 4 ans selon la dernière classification AJCC/UICC au moment de l'analyse de l'essai

CRITERES EXPLORATOIRES

Tous seront déterminés à 4 ans sauf indication contraire :

1. Pourcentage de cancers du sein et de cancers de Stade 2+ 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 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 prédiction 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 et PCR à prévoir la présence d'une mutation germinale de BRCA1 (185delAG et 5382insC) ou BRCA2 (6174delT)

D) ANALYSES STATISTIQUES

NOMBRE REQUIS DE PARTICIPANTES A INCLURE :

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.

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.

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 t 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 H0), 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.

ANALYSES STATISTIQUES :

Randomisation

Les femmes ayant signé le consentement éclairé se verront attribuer un identifiant unique de participante et seront randomisée 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.

Analyse intermédiaire

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 de pilotage (*Clinical Trial Steering Committee*, CTSC), sur l'avis du Comité d'éthique et de suivi des données (*Ethics and Data Monitoring Committee*, EDMC).

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 participante.

De plus, le choix des SNPs et la répartition harmonieuse de la population sera vérifiée après que 5000 femmes ont été 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+ entre les deux groupes randomisés de femmes au moyen d'un test logrank. Le taux de cancers de Stade 2+ pour chaque groupe sera estimé comme le nombre de cancers de Stade 2+ détectés soit cliniquement, soit par dépistage sur le total des années et des personnes suivies.

Analyse finale

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.

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.

Un plan d'analyse statistique (PAS) sera élaboré et détaillera toutes les analyses statistiques à réaliser.

E) PROCÉDURES, INTERVENTION ET RÉALISATION DE L'ÉTUDE

PROCESSUS DE SÉLECTION, D'INCLUSION ET DE RANDOMISATION :

Sélection

Les femmes satisfaisant les critères d'inclusion dans une région participant à l'essai seront invitées par la structure de dépistage référente régional (*Organised breast screening*)

structures, OBSS). 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, un gynécologue ou un radiologue.

Visite de recrutement

Selon l'organisation locale et les exigences réglementaires, l'accumulation des participants peut être effectuée à distance (par téléphone) ou lors d'une visite de consultation physique.

Les femmes souhaitant participer à l'étude passeront une consultation 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 qui répondent aux critères d'inclusion et souhaitent participer seront invitées à fournir leur consentement éclairé via la signature électronique de la Note d'information du participant/formulaire de consentement éclairé (NICE) sur la web plateforme MyPeBS (<https://portal.mypebs.eu/>).

Les participantes et/ou leur investigateur seront responsables de la saisie des données démographiques de base, des antécédents médicaux et des données cliniques (y compris les résultats de la mammographie la plus récente) dans le dossier de la participante. Les participants devront également remplir une série de questionnaires psychosociaux (voir calendrier des activités, Section H).

Randomisation

Après l'achèvement des évaluations de base et la vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion, les participants consentants seront assignés au hasard (1:1) via la plate-forme Web à :

- Le protocole de dépistage standard
- Un protocole de dépistage basé sur les risques

REALISATION DE L'ESSAI DANS LE GROUPE STANDARD

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 participantes du bras standard seront dépistées pour le cancer du sein selon les directives et procédures nationales en vigueur : avec une mammographie et/ou une tomosynthèse tous les deux ou trois ans à partir de 45-50 ans, jusqu'à 69-70 ans selon les pays, avec ou sans échographie selon la densité mammaire et les recommandations en vigueur. Les directives nationales/régionales actuellement utilisées dans le centre inclus peuvent être soumises à des modifications au cours de l'étude. Les lignes directrices et les procédures du bras standard seront mises à jour en conséquence.

Schéma de dépistage du cancer du sein dans le bras standard

Bras standard (soit aucune mammographie, soit mammographie(s)/1-2-3 ans selon l'âge et le pays – défini individuellement à l'entrée)				
Groupe d'âge (Pays)	40-49 (BE, ES, FR, IS, UK) 40-44 (IT) 45-49 (IT ^[a])	50-70 (UK)	50-70 (BE, ES, FR, IS, IT)	45-49 (IT ^[a])
Images programmées	Aucune mammographie	Mammographie ^[b] tous les 3 ans	Mammographie ^[b] tous les 2 ans	Mammogram ^[b] tous les ans

BE: Belgique; ES: Espagne; FR: France; IS: Israël; IT: Italie; UK: Royaume Uni

[a] Selon la région

[b] Or Tomosynthèse + synthetic 2D si applicable dans le pays/centre

Mesures de réduction du risque de cancer du sein

Les participantes dans le groupe standard seront informées des stratégies de réduction du risque potentielles et des recommandations de vigilance normalisées. Elles recevront de la documentation d'information écrite et en ligne, et seront encouragées de suivre ces mesures prédéfinies, même si elles resteront libres de les respecter ou non.

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

Les participants randomisés dans le bras basé sur le risque seront invités à fournir un échantillon de salive pour des analyses génétiques et leur densité mammaire sera évaluée à partir d'une mammographie récente. Une deuxième visite sera programmée pour ces participants environ 8 à 12 semaines après la visite initiale (en fonction de la disponibilité des résultats de l'analyse génétique), au cours de laquelle leur estimation du risque et leur protocole de dépistage personnalisé basé sur le risque sur 4 ans seront communiqués. Cette visite peut être réalisée à distance (par téléphone), ou lors d'une visite de consultation physique en fonction de la réglementation locale.

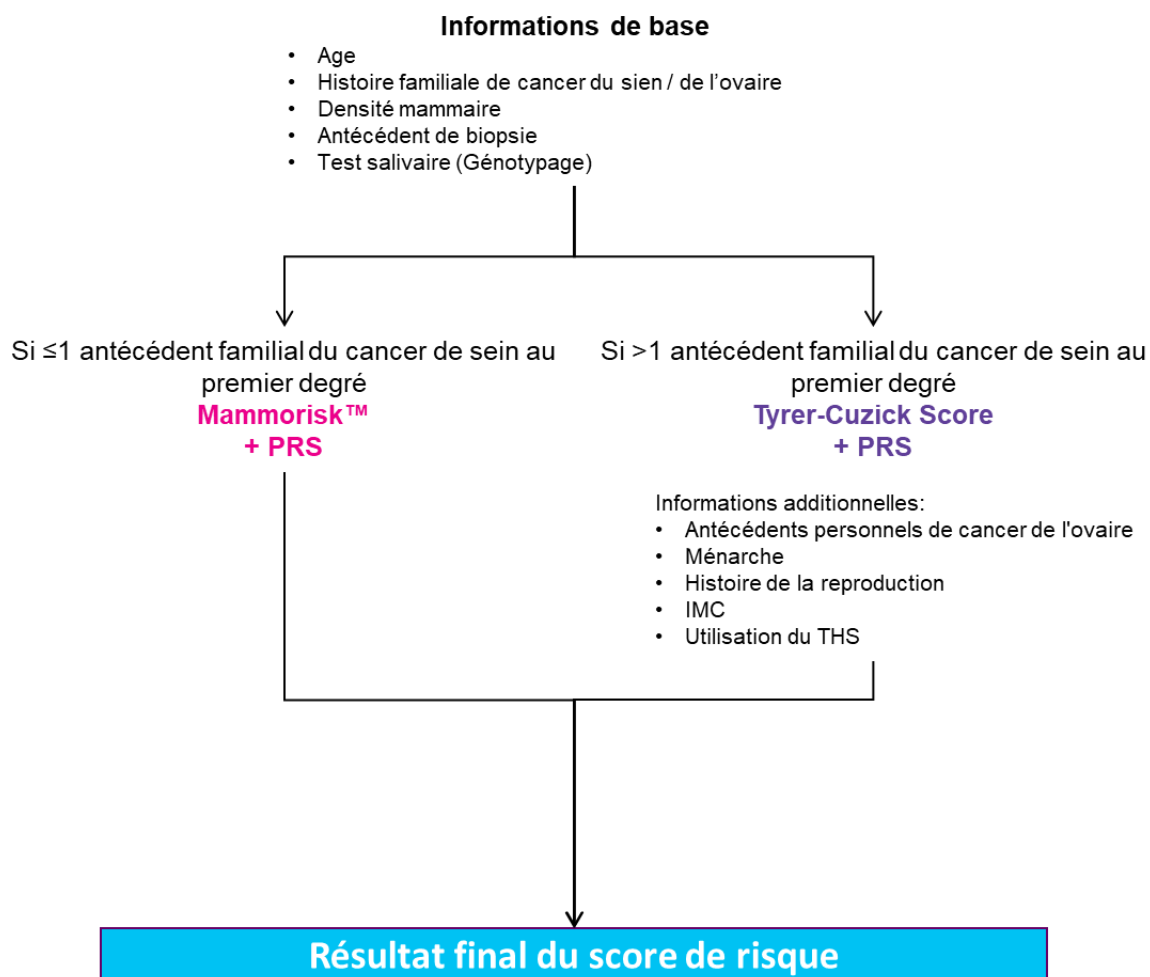
Évaluation du risque à 5 ans dans le groupe basé sur le risque individuel / Stratification du risque

La stratification du risque sera effectuée en utilisant un algorithme défini par le CTSC 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, PRS). Ainsi que représenté sur la figure ci-dessous, 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 Breast Cancer Screening Consortium 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

(PRS) seront appliqués dans le calcul de risque ainsi que décrit précédemment, pour un calcul de risque final incluant les résultats des PRS.

Les femmes ayant plus d'une parente au premier degré ayant un cancer du sein ou de l'ovaire verront leur risque estimé par le 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.

Évaluation des risques dans MyPeBS, bras basé sur les risques



L'évaluation de la densité mammaire par mammographie

L'évaluation de la densité 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 niveau de densité mammaire D sera appliqué.

Procédé de génotypage

Lors de la visite d'inclusion, les femmes randomisées dans le bras basé sur le risque recevront un dispositif pour collecter un échantillon de salive afin qu'un échantillon d'ADN puisse être obtenu. L'échantillon sera envoyé au laboratoire central en charge des extractions d'ADN et du génotypage, dans les 10 jours suivant le prélèvement.

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 variantes présélectionnées 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 PRS final utilisé pour l'étude a été défini par le CTSC avant le début de l'accumulation et contient 313 SNP. Le calibrage de chaque SNP dans la population d'accumulation sera évalué une fois que 2 000 femmes auront été incluses dans le bras basé sur le risque. Les SNP non calibrés doivent être éliminés.

Si de nouvelles variantes majeures deviennent disponibles pendant la conduite de l'étude, que ce soit pendant les phases d'inclusion ou de suivi, elles seront implémentées dans le score PRS et le risque individuel réévalué. La probabilité d'un tel événement devrait être limitée par la sélection initiale appropriée du score PRS.

Stockage de l'ADN

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

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 du PRS) 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 CTSC, 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).

Dépistage du cancer du sein dans le groupe basé 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 table ci-dessous. L'ensemble des recommandations ont été élaborées par le CTSC.

Définition des seuils de risque et schéma de dépistage du cancer du sein dans le bras basé sur le risque individuel

Bras 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% and <6%	≥6% at 5 years

Mammographie^[a]	1 à la fin de l'étude	Tous les deux 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

Echo: Echographie; IRM: imagerie par résonance magnétique;

[a] Ou Tomosynthèse + image de synthèse en 2D si applicable dans le pays/centre

Modification de l'affectation du niveau de risque dans le groupe basé 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 associées au niveau de risque

Test génétique de la lignée 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.

En Israël spécifiquement, il a été prévu que les femmes ayant signé un consentement éclairé dédié (proposé à tous les participants à l'entrée dans l'étude) aient, avec leur score SNP, une évaluation supplémentaire des polymorphismes, visant à identifier la présence de l'un des trois mutations fondatrices ashkénazes. Les deux mutations fondatrices BRCA1 (185delAG et 5382insC) seront criblées à l'aide de polymorphismes dédiés présents sur la puce Illumina Oncoarray, tandis que la mutation fondatrice BRCA2 (6174delT) sera recherchée à l'aide d'une méthode de réaction en chaîne par polymérase (PCR) directe. Des résultats positifs ne fourniront pas un diagnostic direct, mais des tests génétiques rapides pour confirmation, comme décrit précédemment.

Mesures de réduction 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 prédéfinies 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.

SOUS-ETUDE QUALITATIVE

En plus des tests et procédures décrits ci-dessus, des patients en France et au Royaume-Uni seront invités à participer à une sous-étude facultative qui vise à évaluer comment le dépistage stratifié en fonction du risque est perçu par des évaluations qualitatives avec jusqu'à 48 participants. Les détails de la sous-étude, y compris les objectifs de recherche et les procédures supplémentaires requises par cette recherche, sont fournis à l'annexe 5 du protocole.

F) ÉCHANTILLONS RECUEILLIS

Prélèvement d'échantillons de salive

Un échantillon de salive sera collecté au départ pour tous les participants randomisés dans le bras de dépistage basé sur le risque.

Génotypage

L'ADN sera extrait des échantillons de salive en utilisant des protocoles standard. Le génotypage sera effectué à l'aide d'une puce dédiée Illumina Oncoarray (environ 700 000 SNP) contenant des variantes présélectionnées supplémentaires aux fins de l'étude (contrôles et SNP liés au risque de cancer du sein non déjà présents sur la puce). Toutes les variantes actuellement connues pour être associées au risque de cancer du sein et correctement validées seront examinées pour être incluses dans le tableau final conçu. La SRP finale utilisée pour l'étude a été définie par le CTSC avant le début de la comptabilisation et contiendra 313 SNP. Le calibrage approprié de chaque SNP dans la population d'accumulation sera évalué une fois que 2 000 femmes auront été incluses dans le bras basé sur le risque. Les SNP non calibrés doivent être éliminés.

Si de nouvelles variantes majeures deviennent disponibles pendant la conduite de l'étude, que ce soit pendant les phases d'inclusion ou de suivi, elles seront implémentées dans le score SNP et le risque individuel réévalué. La probabilité d'un tel événement sera limitée par la sélection initiale appropriée du score SNP.

Stockage d'ADN

L'ADN restant sera stocké sous un pseudonyme dans une biobanque dédiée.

G) DURÉE DE L'ESSAI

PERIODE D'INCLUSION : 3 ans

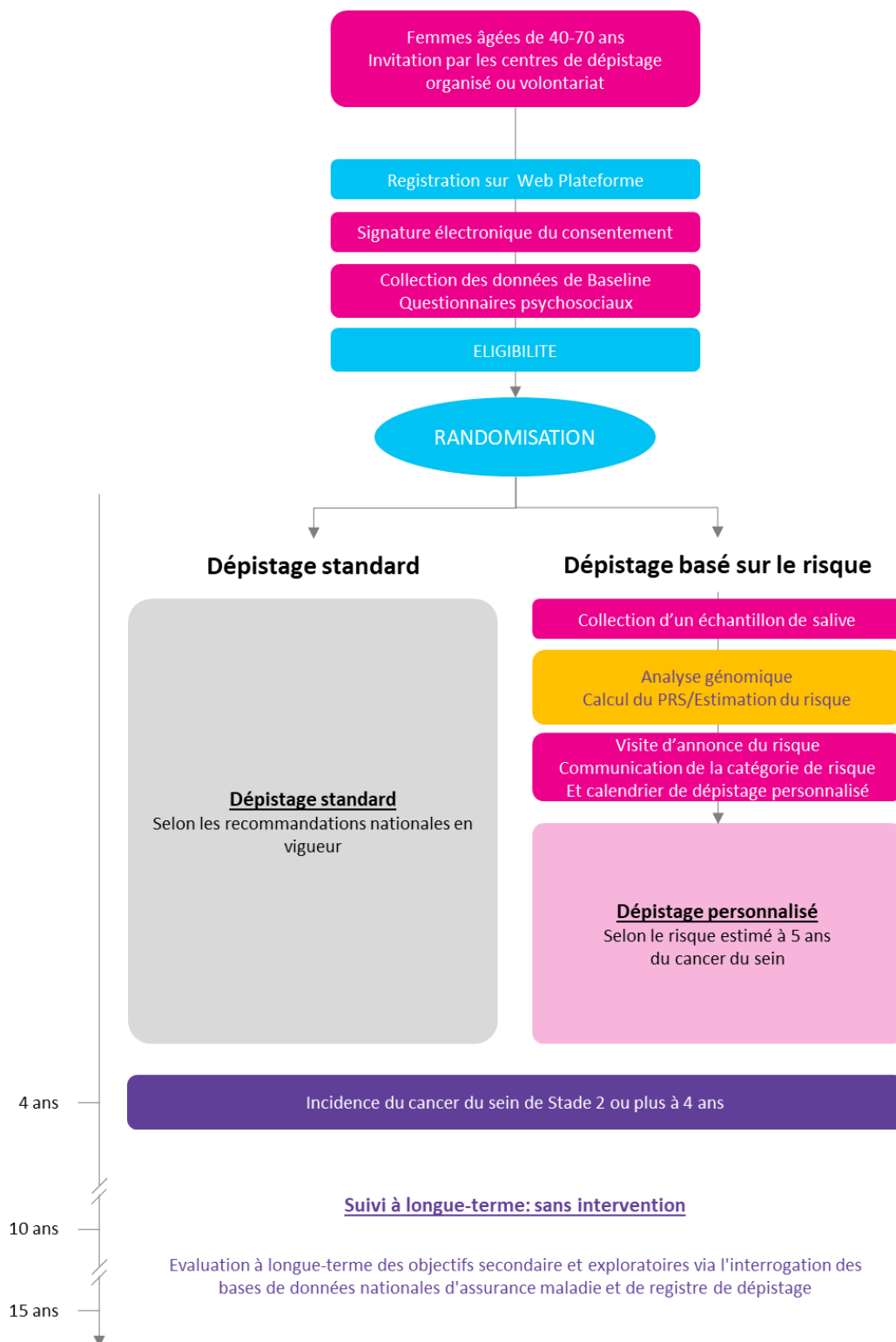
DUREE DU SUIVI DANS LE CADRE DE L'ESSAI : 4 ans (dans les deux groupes)

SUIVI LONG TERME : jusqu'à 15 ans après l'entrée dans l'étude

Des informations supplémentaires pour l'évaluation de l'incidence et de la mortalité spécifique au cancer du sein seront obtenues via l'interrogation des bases de données des structures d'assurance-maladie et de dépistage spécifiques au pays (non interventionnelles, ne faisant pas partie du suivi de l'étude)

DUREE JUSQU'A L'EVALUATION DU CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL : 7 ans

H) CALENDRIER/PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE



CALENDRIER ACTIVITIES

VISITES	Saisie par	Baseline	Visite 1	Suivi 1	Suivi 2	Suivi 3	Suivi 4
Date de la visite		J0	8-12 sem ^[a]	12 (±6) Mo ^[b]	24 (±6) Mo ^[b]	24 (±6) Mo ^[b]	24 (±6) Mo ^[b]
Type de visite		Physical	Physical ou à distance	En ligne	En ligne	En ligne	En ligne
Critères d'inclusion/d'exclusion	INV	X					
Consentement éclairé (e-signature)	INV / PNT	X					
Données médicales	INV / PNT	X					
Antécédents familiaux de cancer du sein	INV / PNT						
Randomisation	INV	X					
Annonce du score de risque de cancer du sein	INV		X ^[c]				
EXAMENS PARACLINIQUES							
Mammographie		X ^[d]		(X) ^{[e],[f]}	(X) ^[f]	(X) ^[f]	(X) ^[f]
COLLECTION D'ECHANTILLONS BIOLOGIQUES							
Echantillon salivaire ^[c]		X ^[c]					
QUESTIONNAIRES PSYCHOSOCIAUX							
6-STAI	PNT	X ^[g]	X ^[h]	X			X
Echelle d'inquiétude du cancer de Lerman ^[i]	PNT	X ^[g,i]	X ^[h,i]	X ^[i]			X ^[i]
Questionnaire de compréhension	PNT	X	X ^[h]				X
Perception de risque ^[f]	PNT	X ^[i]					X ^[i]
EUROQOL EQ-5D-5L	PNT	X					X
Statut sociodémographique et économique	PNT	X					X
Comportement de recherche d'information	PNT		X ^[h]				X
Satisfaction	PNT			X			X
FOLLOW-UP DATA							
Mammographie oui/non + resultat	PNT / OBSS			X	X	X	X
Echographie (ou ABUS) du sein oui/non + résultats	PNT / OBSS			X	X	X	X
IRM du sein oui/non + résultats	PNT / OBSS			X	X	X	X
Biopsie ou chirurgie mammaire + résultat et date	PNT / OBSS			X	X	X	X
Cancer du sein oui/non + date	PNT / OBSS			X	X	X	X
Autre problème médical majeur oui/non + date	PNT / OBSS			X	X	X	X

ABUS: Echographie automatisée 3D; INV: Investigateur; IRM: Imagerie par résonance magnétique; PNT: Participante; Mo: Mois; OBSS: Structure organisée de dépistage du cancer du sein, ou système national de sécurité sociale; sem: semaines; STAI-6: State-Trait Anxiety Inventory – short form; V: Visite

[a] Visite à effectuer après disponibilité du résultat risque (bras basé sur le risque) ou pendant la période de 12 à 16 semaines après la date de randomisation (bras standard)

[b] Une fenêtre de +/- 6 mois est tolérée pendant l'étude pour toutes les visites de suivi de l'étude et les procédures associées

[c] Pour les participants randomisés dans le groupe de dépistage basé sur le risque uniquement.

[d] Une mammographie de base est obligatoire pour les femmes âgées de 50 ans et plus. Les résultats de la mammographie pré-étude peuvent être utilisés à condition que l'examen ait été effectué dans les 2 ans suivant l'entrée dans l'étude. Si ce n'est pas le cas, une mammographie « de base » doit être réalisée au cours des 3 mois suivant l'entrée dans l'étude.

[e] Pour les participantes affectées aux groupes à risque élevé ou très élevé, la première mammographie de l'étude doit être effectuée 1 an après la mammographie de référence. Si aucune mammographie de référence n'existe (femmes de moins de 50 ans) ou a été réalisée plus d'un an avant l'entrée dans l'étude, la première mammographie de l'étude doit être réalisée immédiatement après l'annonce du risque.

[f] Selon le programme individuel d'exams radiologiques des participants

[g] A répondre avant la randomisation

[h] A répondre dans les 4 semaines suivant l'annonce du risque (Bras basé sur les risques), ou pendant la période de 12 à 16 semaines après la date de randomisation (Bras Standard)
[i] Non applicable en France