

**UNICANCER**

**R&D**

**MYPEBS**  
**MY PERSONAL BREAST SCREENING**  
**PROJET EUROPÉEN**

**Aude Sirven**

# Pourquoi MyPEBS?

## Le dépistage du cancer du sein

- **Actuellement, sauf cas particulier, le dépistage organisé du cancer du sein s'appuie sur l'âge comme unique facteur de risque : il commence à (40-45-) 50 ans et s'arrête à 70(-74) ans suivant les pays avec des mammographies tous les 1-2-3 ans suivant les pays**
- **Cas particulier : mutation connue BRCA1/2 ou antécédent de cancer. Dans ce cas dépistage personnalisé avec augmentation des fréquences (et IRM)**

# Pourquoi MyPEBS ?

## Les controverses sur le dépistage

- **La multiplication des mammographies entraine**
  - Faux positifs
    - Biopsies (et stress) inutiles
  - Surdiagnostic (détection de tumeurs qui ne donneraient aucun symptôme si non détectées)
    - Traitement lourd (coût, absence, stress ...)
  - Radiation
    - Petit nombre de radiation-induced cancer
- **Tout le monde n'a pas les mêmes besoins!**
- **Il y a en France un manque d'implication des femmes dans leur dépistage**
  - Des grandes variations suivant les publics

# Pourquoi MyPEBS?

## Les facteurs de risques connus

### ■ Outre l'âge et les quelques gènes connus (BRCA1/2, P53...) d'autres facteurs de risque ont été mis en évidence / caractérisés

- Antécédents familiaux de cancer du sein
- Antécédents de biopsies / lésion des seins
- Densité mammaire
- IMC
- Âge de début du cycle
- Grossesses
- Traitements substitutifs de la ménopause
- De multiples SNP (>100)

# Quelques exemples d'influence des facteurs de risque

Cas de base : 50 ans, sans cas familiaux, sans biopsies antérieures, densité mammaire minimale - risque à 5 ans : 0,43%

Facteur de risque		Risque à 5 ans	
Age	70 ans	1,08%	x 2,5
	40 ans	0,16%	x 0,4
Antécédents familiaux	Oui	0,69%	x 1,6
Biopsie	Non proliférative lésion	0,62%	x 1,4
Biopsie	proliférative change with atypia	1,28%	x 3
Densité mammaire	Hyper dense	1,45%	x 3,4

<https://tools.bcsc-scc.org/bc5yearrisk/calculator.htm>

# Objectif du projet

## ■ Comparer deux modèles de dépistage organisé

- Standard
- Modulé sur le risque individuel de chaque femme

## ■ Analyse sur

- La réduction du nombre de carcinomes in situ de type 2b (>2cm + invasion ganglionnaire) et supérieur
- Acceptabilité psycho-sociale
- Acceptabilité de la part des médecins
- Aspect médico-économique (coûts directs & indirects)

## ■ Au final proposer des recommandations européennes pour modifier (ou non) le dépistage organisé

## SC1-PM10: Comparing the effectiveness of existing healthcare interventions in the adult population

	projets soumis			projets présélectionnés			projets financés		
	projets	budget	partners	projets	budget	partners	projets	budget	partners
SC1-PM10	188	1 065M€	2103	21	133M€	252	6	+/- 44M€	80
<i>Moyenne</i>		5,6M€	11,2	(11%)	6,3M€	12,0	(3%)	+/- 7,3M€	13,3
<b>MyPEBS</b>					<b>12M€</b>	<b>20</b>		<b>12,4M€</b>	<b>24</b>
<i>Moyenne hors MyPEBS</i>					6,0M€	11,6		+/- 6,3M€	11,2

Note seuil pour la présélection (dossier de 10 pages) : 9,5/10 (MyPEBS a eu 10/10) sur deux critères (Excellence et impact –limité)

UNICANCER

R&D

Note pour MyPEBS à l'issue du processus global : 14/15 sur 3 critères (Excellence, impact –complet, faisabilité)



**UNICANCER** – promotion (UCBG) & management (DDP)  
**Gustave Roussy** – Statistiques & PI de l'étude  
**Statlife** – calcul du risque (BCSC)  
**Inserm** – génétique  
**CNGE** – formation des médecins  
**Univ Paris 13** – éthique et psycho-socio  
**Univ Lyon1** – psycho-socio  
**ARC** – communication dissemination  
**Santé Publique France** – accès données sécurité sociale

Associés : CGFL, CNG, structures de dépistage, INCa, associations de patients, gynécologues, radiologues ...



**Univ Cambridge** : PI de l'étude + génétique  
**Univ Manchester** : investigation + psycho-socio + calcul du risque (TC)  
**Univ Loughborough** : contrôle qualité des radiologues  
**Univ Queen Mary London** : Recommandations  
**ICPV** : association de patients



**Dépistage Reggio-Emilie** : PI de l'étude + tomosynthèse  
**Dépistage Turin**: investigation + communication  
**Dépistage Florence**: investigation  
**Dépistage Romagne** : investigation  
**Im3D** : imagerie

Associés : deux autres régions (Este-monselice et lombardie)



**Assuta medical centers** : PI de l'étude



**Univ ERASMUS** : Modèle médico-économique



**THE WISDOM STUDY**  
 (WOMEN INFORMED TO SCREEN DEPENDING ON MEASURES OF RISK)

**Univ Californie San Francisco** : projet « compagnon » WISDOM



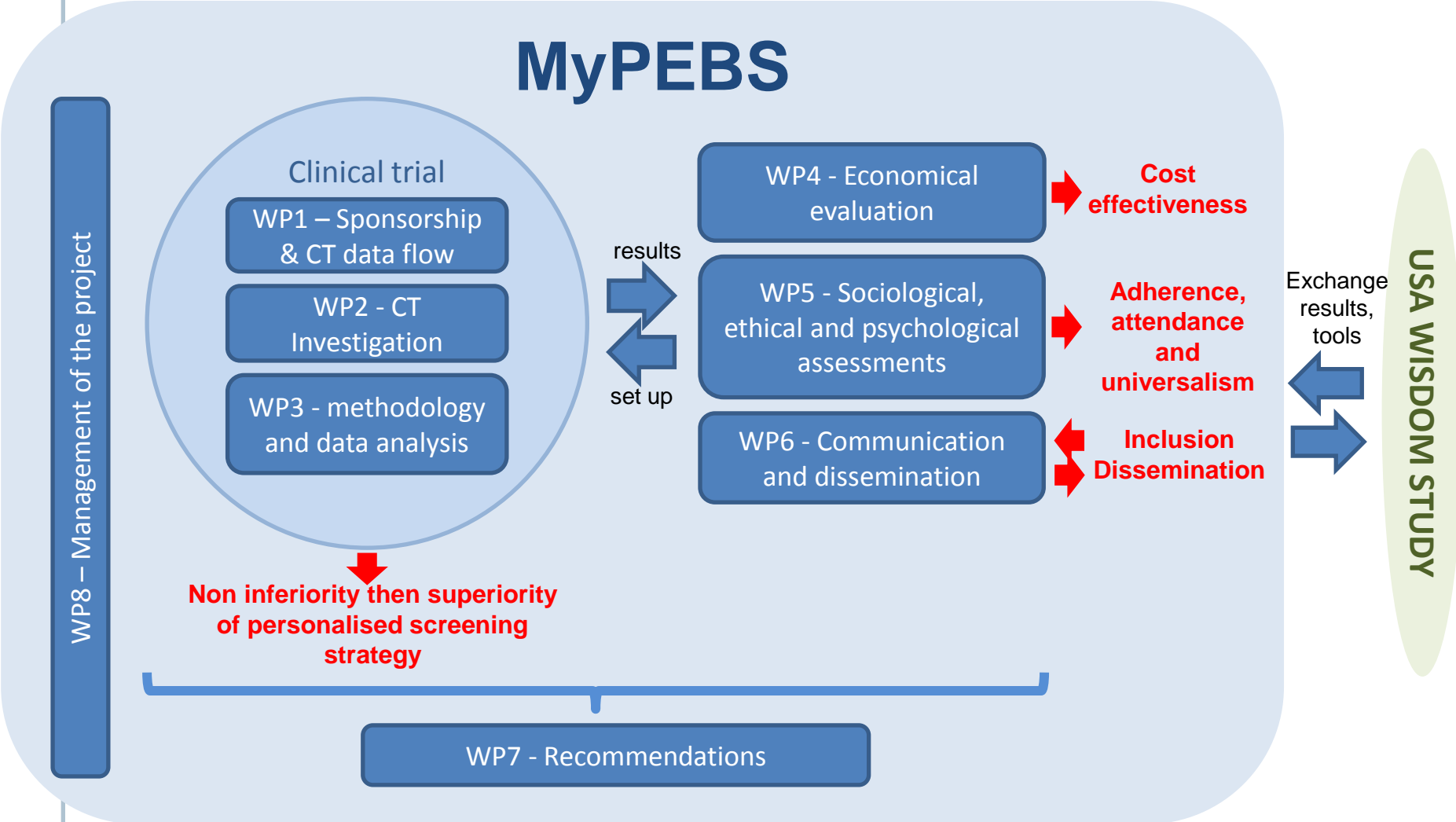
**Institut Jules Bordet** : PI de l'étude

Associés : région de Louvain et Wallonie

R&D



# Schéma global du projet



# Schéma de l'étude



Femmes âgées de 40 à 74 ans  
Invitation par les centres de dépistage  
organisé ou volontariat

Visite dédiée

**Critères d'exclusions:**  
Femmes avec un antécédent de  
cancer du sein ou déjà  
identifiées comme ayant un très  
haut risque

85000 femmes randomisées

2 ans ½ d'inclusion

4 ans de suivi

ELIGIBILITE

Randomisation

Baseline: mammographie selon  
les directives standards (pour les  
femmes > 50 ans)

Bras 1 : standard

Bras 2 : Basé sur le risque

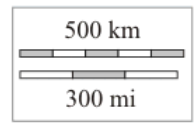
Dépistage selon les  
recommandations  
nationales en cours

Test salivaire et haut  
risque

Dépistage stratifié selon  
l'estimation du risque à 5 ans



End-point primaire : incidence du cancer du sein de stade II dans chacun des  
bras



© d-maps.com

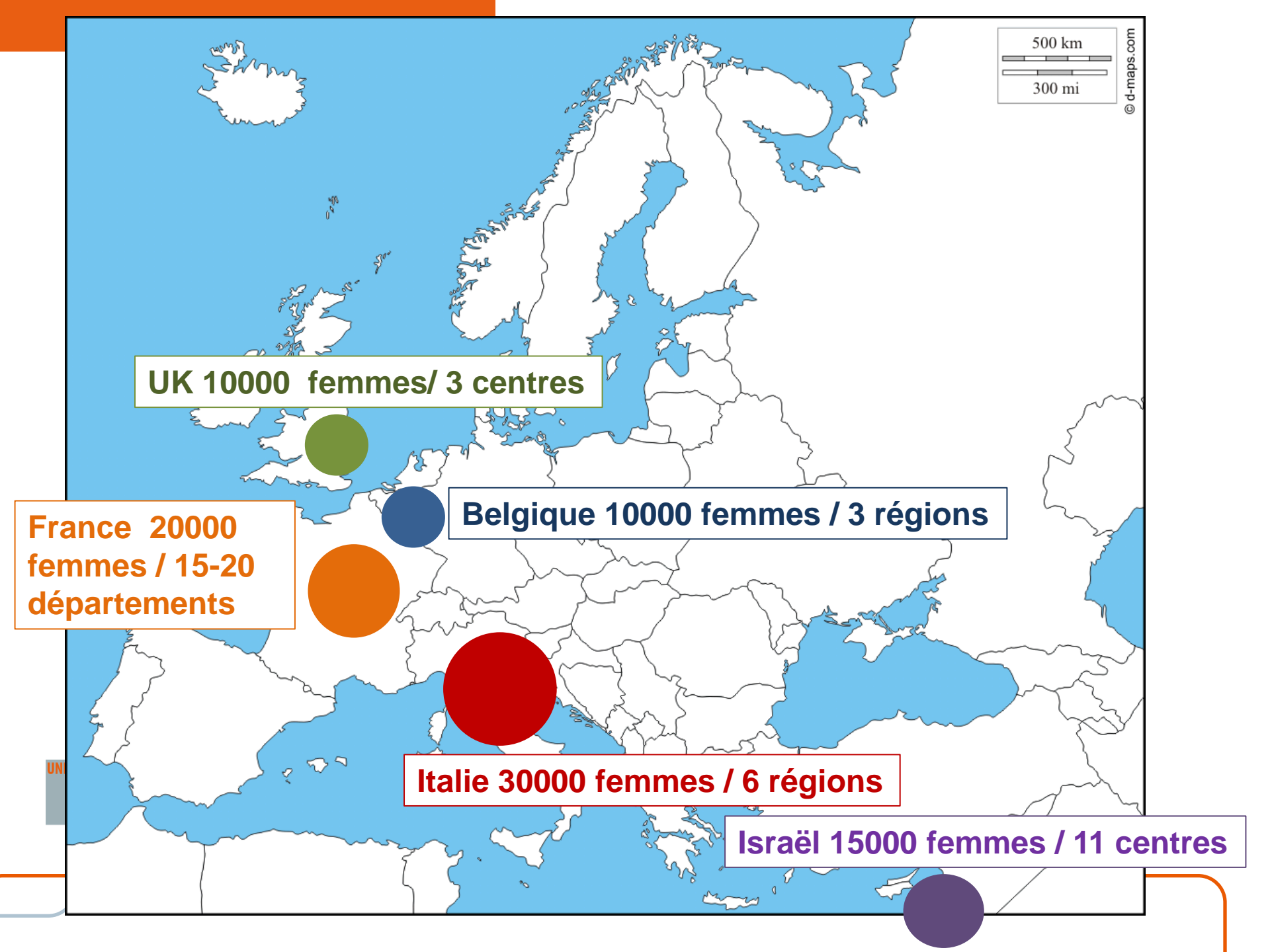
**UK 10000 femmes / 3 centres**

**France 20000 femmes / 15-20 départements**

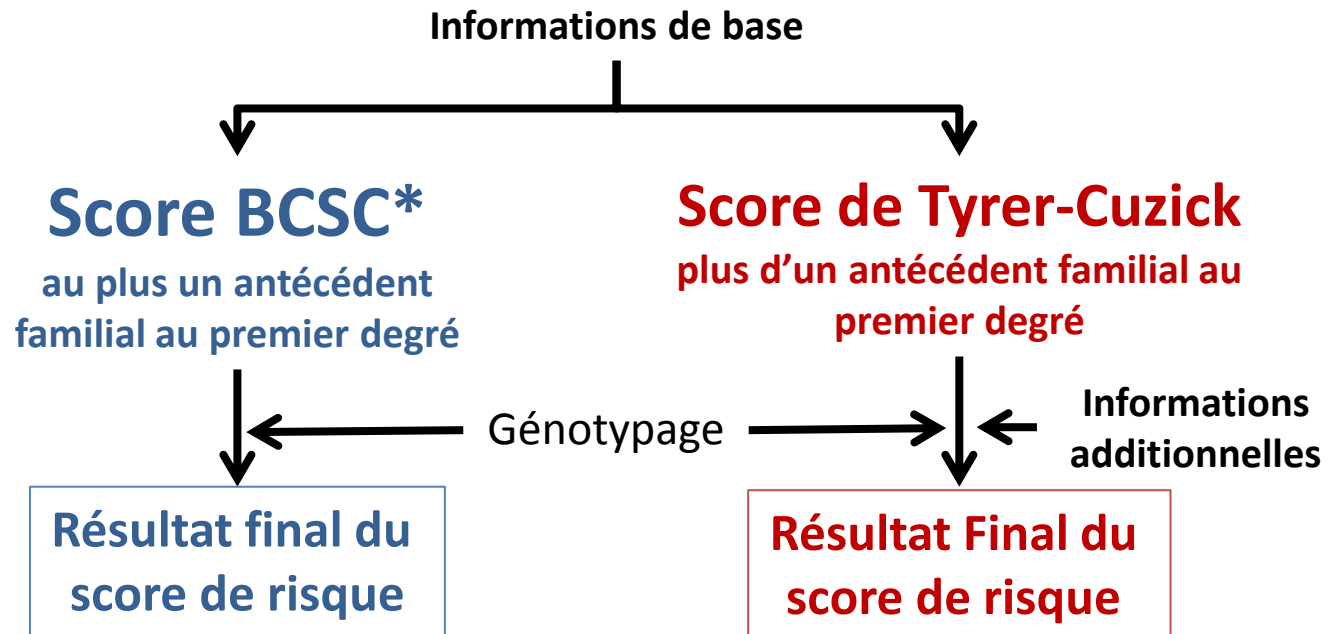
**Belgique 10000 femmes / 3 régions**

**Italie 30000 femmes / 6 régions**

**Israël 15000 femmes / 11 centres**



# Evaluation du risque (seulement dans le bras de dépistage stratifiée)



Items	Age short family history breast density previous breast biopsy, (ethnicity in USA)	Age detailed family history+++ breast density previous biopsy menarche age at first birth BMI
Target population	Best for general screening population	Best for family history+++

# Stratégie de dépistage dans le bras stratifié

Risk level	Low risk	Average risk	High risk	Very high risk
<b>Numerical definition</b>	< 1% at 5 years	$1 \leq < 1.66\%$ at 5 years	$1.67\% \leq < 6\%$ at 5 years	$\geq 6\%$ at 5 years
<b>Proposed screening program</b>	Mammogram / 4 years - study entry eventually (in accordance with national guidelines) - end of study for all women	Mammogram / 2 years	Mammogram / year	Mammogram + MRI / year
<b>Additional</b>		High density: US or ABUS/ 2 years	High density: US or ABUS/ year	

# Critères d'éligibilités

## INCLUSION

- Femmes
- Agée de 40 ans à 74 ans (inclus)
- Capacité à comprendre et à respecter les visites de l'étude, les tests de laboratoire et toutes autres procédures de l'étude
- Un consentement éclairé doit être obtenu avant toute procédure de l'étude
- Patiente qui doivent être affiliée au régime de sécurité social

## EXCLUSION

- Histoire personnelle d'un cancer du sein antérieur soit invasif ou carcinome canalaire *in situ*
- Antécédent de lésion atypique du sein, de carcinome lobulaire *in situ* ou irradiation de la paroi thoracique
- Connaissance de condition de haut risque prédisposant au cancer du sein : mutation germinale de BRCA1/2, TP53 ou des gènes équivalents
- Découverte récente d'anomalie sur le sein lors d'un contrôle (lésion suspectes ou image BI-RAD 4 ou 5)
- Impossibilité de signer le consentement éclairé
- Compréhension insuffisante du protocole dans les langues disponibles
- Désordre psychiatrique ou tout autre désordre qui ne seraient pas compatibles avec les requis du protocole et le suivi
- Patiente qui ne pourrait pas être suivie pendant 5 ans

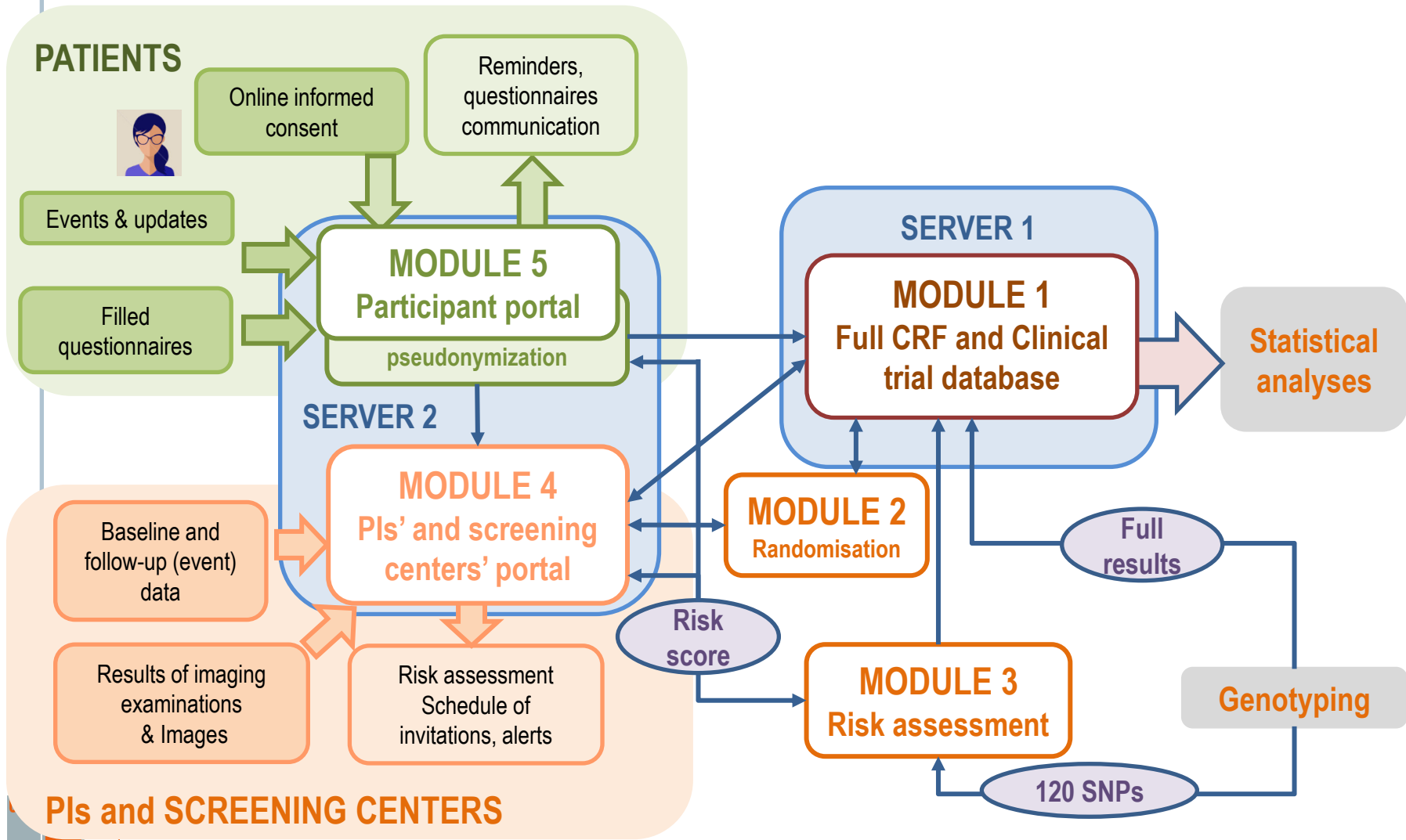
## OBJECTIF PRIMAIRE

- L'objectif primaire est de montrer la non-infériorité de la stratégie de dépistage stratifiée en terme d'incidence du cancer du sein de stade II et plus à 4 ans comparé au dépistage classique
- Seulement en cas de non infériorité montrée, l'objectif sera de **démontrer la supériorité du bras** de dépistage basé sur le risque sur la réduction du cancer du sein de stade II versus le dépistage standard

## OBJECTIFS SECONDAIRES

- Comparaison du taux de morbidité en terme de faux positifs des biopsies bénignes entre les deux bras
- Estimation des taux de sur-diagnostic et des taux de sur-traitement dans le bras de dépistage basé sur le risque versus le dépistage standard
- Evaluation de l'impact global psycho-social de chaque stratégie (acceptation, observance, persévérance, anxiété, détresse, satisfaction, regret de la décision, etc)
- Evaluer les coûts et les réductions de ceux-ci avec chaque stratégie
- Comparaison du taux d'intervalle de détection des cancers entre les bras (détection entre 12-24 mois pour un dépistage standard)
- Evaluation de la supériorité du dépistage basé sur le risque en terme de mortalité liée au cancer du sein à 10 ans en mergeant les résultats avec une étude comparable aux Etats-Unis (Wisdom)
- Evaluation de l'ajout de la tomosynthèse dans la détection des cancers du sein de stade II et plus
- Description de la représentativité de la population incluse
- Evaluation de l'incidence du cancer du sein de stade II dans le dépistage basé sur le risque chez des femmes âgées de 40 à 50 ans comparé au dépistage standard





# Délais de l'essai

- Rédaction du protocole et des consentements
- Déclaration CNIL : septembre 2017
- Kick off meeting projet : Janvier 2018
- Soumission réglementaire Juin 2018
- Ouverture des sites: Octobre 2018
- 1<sup>ière</sup> femme randomisée: Octobre 2018
- Inclusion : 2 ans ½ (jusqu'en Mars 2021)
- LPLV: Mars 2025
- Rapport: Décembre 2025

# Les délais du projet

- **Signature du contrat : fin 2017**
- **Début du projet : 01/01/2018 pour 8 ans**
- **Préparatifs : 9 mois (janvier – septembre 2018)**
- **Démarrage de l'essai clinique : 01/01/2018**
  - 30 mois d'inclusion
  - 48 mois de suivi (fin mars 2025)
- **Analyse des données / recommandations : 9 mois (avril – décembre 2025)**

# WP4 – Etude médico économique

## ■ Responsable :

■ Harry de Koning

## ■ Objectif :

■ modéliser et quantifier les effets long-terme des deux types de dépistage et leur rapport coût efficacité.

## ■ Utilisation de données de santé (traitement, cout...) fournis par chaque pays

# WP5 – aspect psycho-socio

## ■ Responsable

- Sandrine de Mongolfier

## ■ Objectif

- Évaluer l'impact psycho-social d'un dépistage basé sur le risque
  - Compréhension de l'information
  - Acceptabilité pour les femmes
  - Evaluation de la perception du risque et des bénéfices du dépistage
  - Perception et compréhension des médecins

# WP6 - Communication

## ■ Responsable :

■ Livia Giordano

## ■ Objectif

■ assurer le succès du projet à travers

- communication vers les femmes (notamment pour faciliter le recrutement et « maintenir » les femmes dans l'essai)
- communication (et formation) vers les professionnels de santé
- Communication générale sur les risques de cancer du sein et le dépistage (grand public)
- communication vers les autorités compétentes
- Communication sur les résultats

# WP7 - recommandations

## ■ Responsable

- Stephen Duffy et Fiona Gilbert

## ■ Objectif

- Fournir des recommandations précises sur le futur du dépistage organisé du cancer du sein en s'appuyant sur les résultats de l'essai et les analyses médico-économiques et psycho-sociales.

# WP8 – management du projet

## ■ Responsable

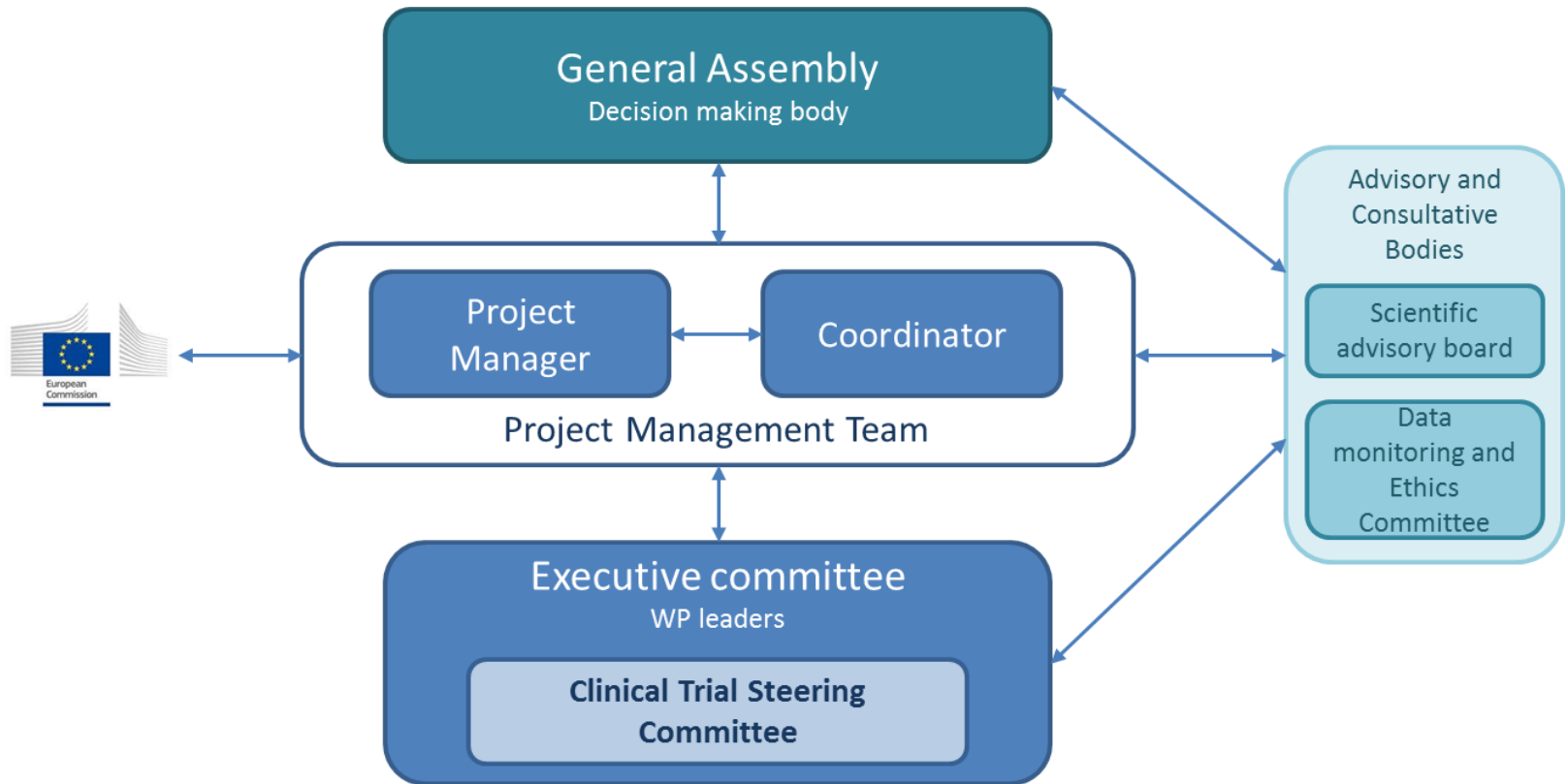
- Aude Sirven

## ■ Objectif : s'assurer que tout roule

- Gestions des rapports avec l'union européenne
- Gestion des délais (rapports, livrables..)
- Organiser la gouvernance et les réunions régulières des différentes instances



# Gouvernance du projet



# Implication d'UNICANCER

## ■ UNICANCER est

- Le sponsor de l'essai clinique (WP1)
- Responsable de l'organisation pratique de l'essai clinique en France
- Impliqué dans la communication (WP6)
- Responsable du management du projet (WP8)
- Participe dans une moindre mesure aux autres WP3, 4 & 7

UNICANCER	WP1	WP2	WP3	WP4	WP5	WP6	WP7	WP8	Total
PM	25	24	4	1	0	4	1	42	101,0
ETP	0,26	0,25	0,04	0,01	0,00	0,04	0,01	0,44	1,1

# Le budget UNICANCER (28% du total)

WP	Participant	Nb of person.month	(cost per month)	direct personal cost	other direct costs	direct cost of subcontracting	Indirect costs except subcontracting	total estimated eligible costs
1	Arveux (CRF + database)	20		100 000	42 000		35 500	177 500
1	webplatform					500 000		500 000
1	regulatory	5	6 000	30 000			7 500	37 500
1	insurance					50 000		50 000
1, 2, 6, 8	project manager	96	6 000	576 000			144 000	720 000
1	paper and traduction + postal (ALL countries)					250 000		250 000
2	Accrual France (500 000 €/10000 women - 25000 women)					1 000 000		1 000 000
6	website (general project)					10 000		10 000
8	travel (intern + sab)				100 000		25 000	125 000
3	saliva kit					450 000		450 000
3	sending of saliva kits					170 000		170 000
	<b>Total</b>	<b>121</b>		<b>706 000</b>	<b>142 000</b>	<b>2 430 000</b>	<b>212 000</b>	<b>3 490 000</b>

# Les questions opérationnelles qui se posent maintenant

## ■ Administratif et financier

- Faire la demande PHRC pour un complément de financement pour la partie française
- Gérer la préparation du contrat avec Bruxelles, valider l'existence d'UNICANCER ...
- Mettre en place les outils pour le suivi budgétaire en accord avec les règles de Bruxelles
- Lancer rapidement les marchés publics nécessaires
  - Plateforme web pour la gestion de l'essai clinique, kit salivaire, communication, traduction, imprimerie, génotypage
- Commencer à réfléchir pour l'accord de consortium

# Les questions opérationnelles qui se posent maintenant

## ■ Réglementaire

- Vérifier les autorisations (CNIL, ethics committees & competent authorities...) nécessaires et faire les demandes en France (global pour tout le projet) et dans les autres pays (demandes spécifiques)
- Assurance
- Préparation des lettres d'information, consentements...
- gestion des signatures (consentement en ligne? Hors procédure essai clinique classique?)
- Plan de comm & CPP!

## ■ Communication

- Press release - Conférence de presse
- Site web
- Profiter d'octobre rose

# Les questions opérationnelles qui se posent maintenant

## ■ Opérationnel hors France

- Qui contractualise avec les centres
- Qui fait les ouvertures de centres
- Qui fait les soumissions
- Quels sont les besoins spécifiques d'un point de vue réglementaires ou information dans chaque pays

## ■ Création d'un helpdesk?

- Qui que quoi dont où?