MyPeBS
Personalising
Breast Screening

unicancer

Webinaire investigateurs français 30/06/2022

- *Cécile Vissac-Sabatier, Chef de projet, Unicancer*
- *Sonia Mardinian, CEC, Unicancer*
- *Suzette Delaloge, Institut Gustave Roussy, Villejuif*
- *Coordinatrice de l'étude MyPeBS*

Ce projet a reçu un financement de l'Union Européenne (N° 755394) dans le cadre du programme de recherche et d'innovation Horizon 2020

Plan

- Les avancées scientifiques du domaine
- Actualités de l’étude
- Caractéristiques de la population incluse
- Les premières données socio-psychologiques
- Quand s’arrêtent les inclusions
- Quand aurons-nous les résultats complets
- Comment gérer les femmes à leur sortie d’étude ?

Le dépistage basé sur le risque est de plus en plus discuté mais reste une option à démontrer

British Journal of Cancer

www.nature.com/bjc

REVIEW ARTICLE OPEN

Epidemiology

The current status of risk-stratified breast screening

Ash Kieran Clift[1,2✉], David Dodwell[3], Simon Lord[4], Stavros Petrou[2], Sir Michael Brady[4], Gary S. Collins[5,6] and Julia Hippisley-Cox[2]

SAPEA

Science Advice for Policy by European Academies

SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE | RESEARCH ARTICLE

CANCER

A risk model for digital breast tomosynthesis to p breast cancer and guide clinical care

Mikael Eriksson[1]*, Stamatia Destounis[2], Kamila Czene[1], Andrew Zeiberg[3], Robert Day Emily F. Conant[5], Kathy Schilling[6], Per Hall[1,7]

BOX 2. SCREENING STRATEGIES

Population-based cancer screening is offered to a group of people identified from the whole population as defined by age and sex — for example, offering colorectal cancer screening to all males and females aged 50–74.

Targeted screening relates to the eligibility for screening. It aims to improve health outcomes among groups of people identified as being at elevated risk of a specific condition due to lifestyle factors, genetic variants or having another health condition. For example, individuals who smoke may be offered screening as they are at a higher risk of developing lung cancer regardless of their age or sex.

Risk-stratified screening relates to the delivery of screening within an established screening programme, where the type of screening, the intensity or the modality can be varied according to the level of individual risk in order to achieve a more favourable balance of benefits and harms at the individual as well as population level.

Les scores polygéniques, qui constituent l'une des bases de l'évaluation du risque de maladie, sont de plus en plus validés (cancer du sein 1st)

REVIEW

Discovery and implications of polygenicity of common diseases

Peter M. Visscher[1]*, Loic Yengo[1], Nancy J. Cox[2], Naomi R. Wray[1,3]

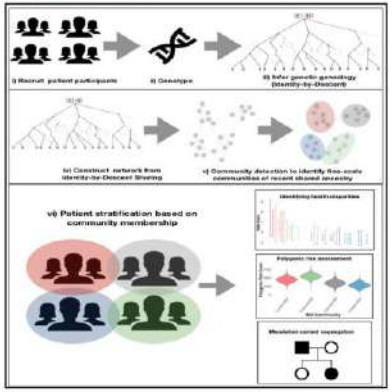
Visscher *et al.*, *Science* **373**, 1468–1473 (2021) 24 September

Cell

Article

Toward a fine-scale population health monitoring system

Graphical abstract



Authors

Gillian M. Belbin, Sinead Cullina, Stephane Wenric, ..., Noah A. Zaitlen, Christopher R. Gignoux, Eimear E. Kenny

Correspondence

eimear.kenny@mssm.edu

In brief

Taking a quantitative approach to genetic ancestry in health systems furthers understanding of disease burdens specific to fine-scale populations and the environmental and demographic ties that can impact disease.

ARTICLE

https://doi.org/10.1038/s41467-020-19966-5 OPEN

Check for updates

The role of polygenic risk and susceptibility genes in breast cancer over the course of life

Nina Mars[1], Elisabeth Widén[1], Sini Kerminen[1], Tuomo Meretoja[2,3], Matti Pirinen[1,4,5], Pietro della Briotta Parolo[1], Priit Palta[1,6] & FinnGen*, Aarno Palotie[1,7,8], Jaakko Kaprio[1,5], Heikki Joensuu[3,9], Mark Daly[1,8] & Samuli Ripatti[1,5,8]✉

Perspective

Improving reporting standards for polygenic scores in risk prediction studies

https://doi.org/10.1038/s41586-021-03243-6

Received: 20 April 2020

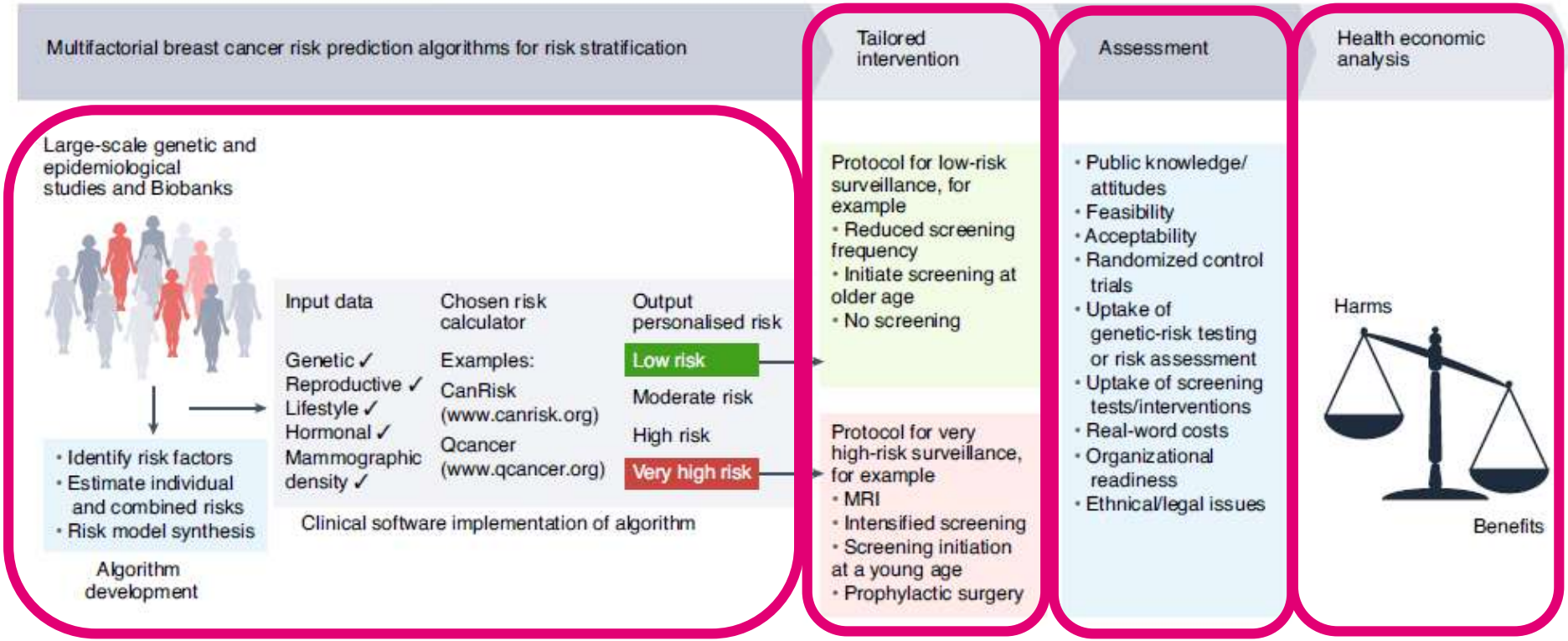
Accepted: 15 January 2021

Published online: 10 March 2021

Check for updates

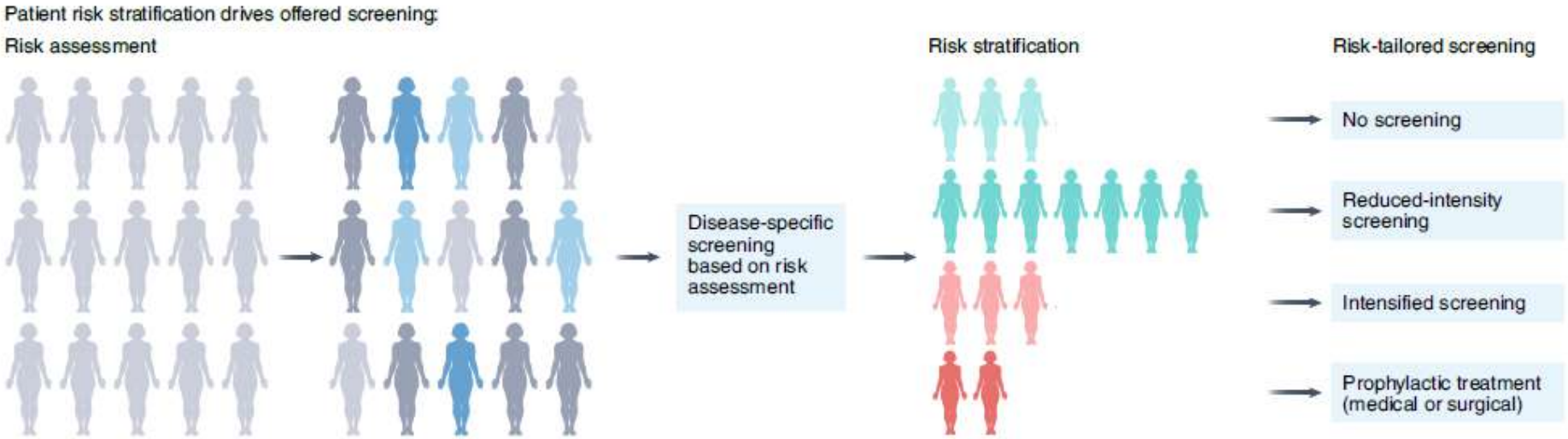
Hannah Wand[1,2,31], Samuel A. Lambert[3,4,5,6,7,31], Cecelia Tamburro[8], Michael A. Iacocca[1], Jack W. O'Sullivan[1,2], Catherine Sillari[9], Iftikhar J. Kullo[9], Robb Rowley[8], Jacqueline S. Dron[10,11], Deanna Brockman[10], Eric Venner[12], Mark I. McCarthy[13,14], Antonis C. Antoniou[15], Douglas F. Easton[15], Robert A. Hegele[11], Amit V. Khera[10], Nilanjan Chatterjee[16,17], Charles Kooperberg[18], Karen Edwards[19], Katherine Vlessis[20], Kim Kinnear[20], John N. Danesh[5,6,21], Helen Parkinson[6,7], Erin M. Ramos[8], Megan C. Roberts[22], Kelly E. Ormond[20,23], Muin J. Khoury[24], A. Cecile J. W. Janssens[25], Katrina A. B. Goddard[26,27], Peter Kraft[28], Jaqueline A. L. MacArthur[7], Michael Inouye[3,4,5,6,21,29,32] & Genevieve L. Wojcik[30,32]✉

L'avenir de la détection précoce du cancer



Fitzgerald, Antoniou et Rosenfeld, Nature Medicine 2022

L'avenir de la détection précoce du cancer



Fitzgerald, Antoniou et Rosenfeld, Nature Medicine 2022

Vers un dépistage du cancer du sein fondé sur le risque : pas seulement l'efficacité

MyPeBS !!
Personalising Breast Screening

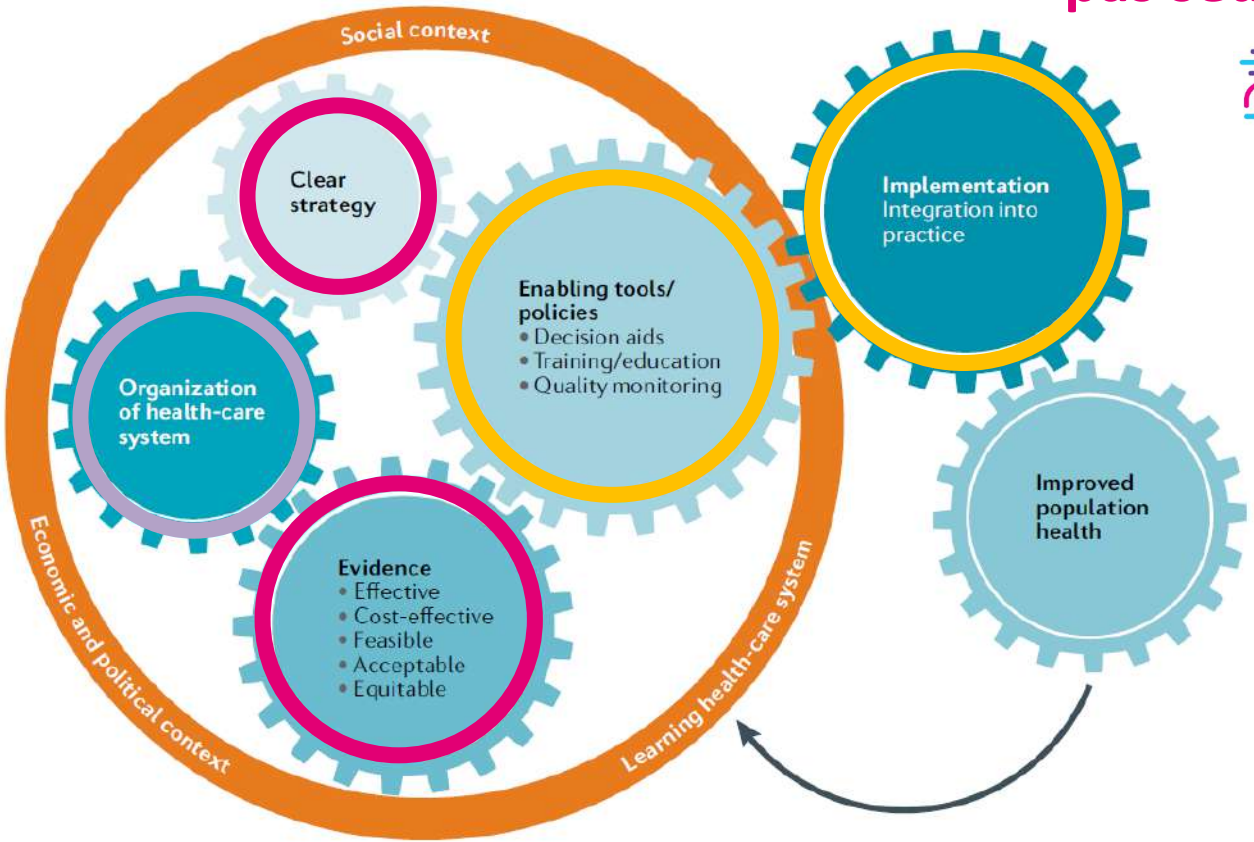
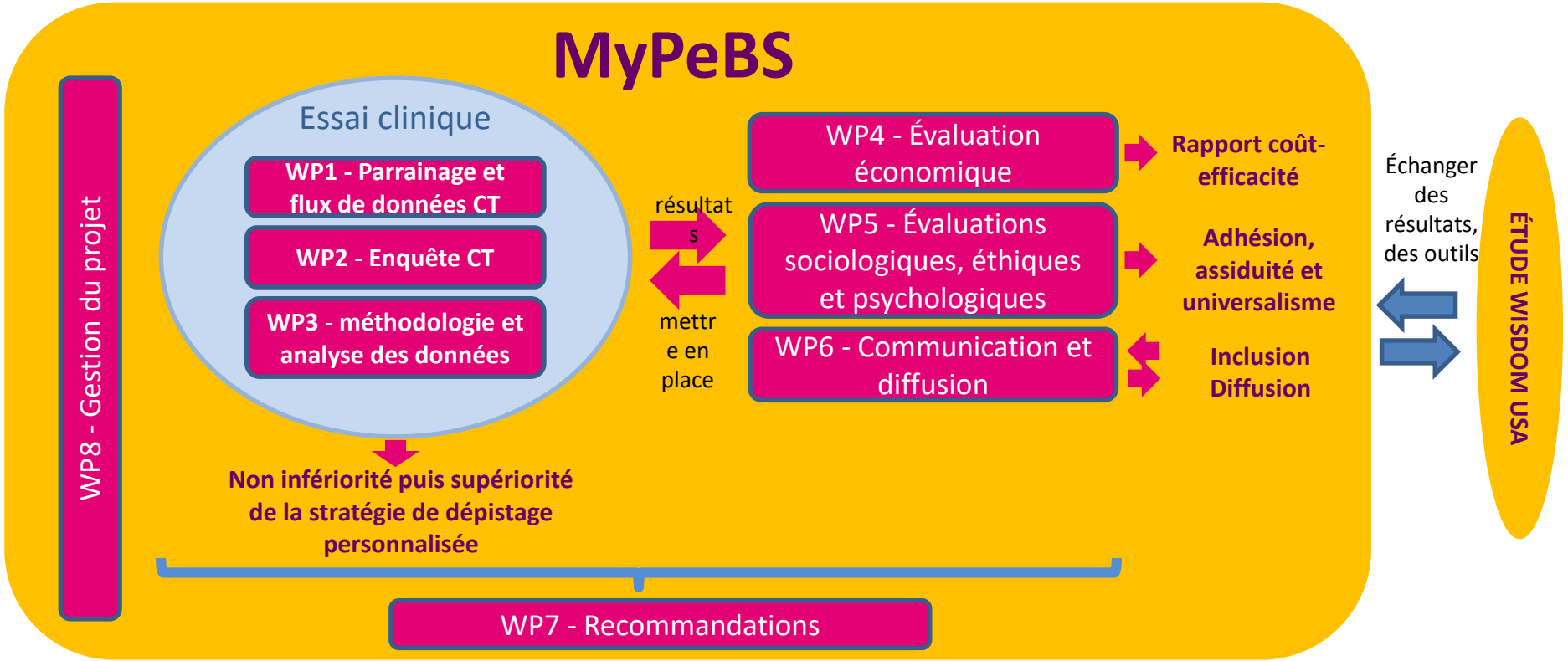


Fig. 4 | Implementation of risk-stratified early detection and prevention programmes in a learning health-care system.

Pashayan et al, consortium ENVISION, Nat Rev Clin Oncol 2020

Projet MyPeBS



Ce projet a été financé par le programme de recherche et d'innovation Horizon 2020 de l'Union européenne, sous la convention de subvention n° 755394.

MyPeBS – rappel du schéma

56 000 (AMENDEMENT)

~~*85 000*~~ femmes
6 pays
3,5 ans d'inclusion
Suivi à 4 ans

SUIVI DE 4 ANS

Femmes de 40 à 70 ans
Invitation des centres de dépistage organisés ou volontariat

Visite dédiée

Critères d'exclusion :
Femmes ayant déjà eu un cancer du sein ou déjà identifiées comme présentant un risque très élevé.

ADMISSIBILITÉ

Randomisation

Bras 1 - Standard

Dépistage standard selon les recommandations en cours

Bras 2 - stratifié en fonction du risque

Évaluation du risque (incluant test salivaire)

Dépistage basé sur le risque à 5 ans

- Risque faible => Prochaine mammographie à 4 ans
- Risque moyen =>Mammographie tous les 2 ans
- Risque élevé => mammographie annuelle
- Risque très élevé => Mammographie et IRM annuelles

Critère d'évaluation principal : Incidence du cancer du sein de stade 2 + dans chaque groupe à 4 ans

A 10 ET 15 ANS :

SUIVI À LONG TERME, Y COMPRIS LA MORTALITÉ DUE AU CANCER DU SEIN

Objectif principal de MyPeBS

1. L'**objectif principal** de MyPeBS est de démontrer la **non-infériorité** de la stratégie de dépistage stratifié en termes d'**incidence du cancer du sein de stade 2 et plus**.

2. Si la non-infériorité est démontrée, la **supériorité du bras de dépistage basé sur le risque pour la réduction du BC de stade 2+ sera testée** (secondaire clé) par rapport au bras de contrôle (procédure de test fermée).

Évaluation du risque - bras stratifié

L'estimation du risque est centralisée
Et évolutive en cas de nouveaux événements

Informations épidémiologiques classiques
+ Densité mammographique
+ Test salivaire (génotypage)

Si AU PLUS 1 antécédent familial de 1er degré

Score Mammorisk®/BCSC

+ 313 score SNP

Si > 1 antécédent familial de 1er degré

Score de Tyrer-Cuzick

+ 313 score SNP

Résultat final du risque individuel

Tice 2008, Tyrer Cuzick 2004, Amir 2003, Warwick 2014, Brentnall 2015, Brentnall 2018, Van Veen 2018, Shieh 2016, Mavaddat 2018, Wilcox 2019, Evans 2019

Stratégie de dépistage dans le bras stratifié

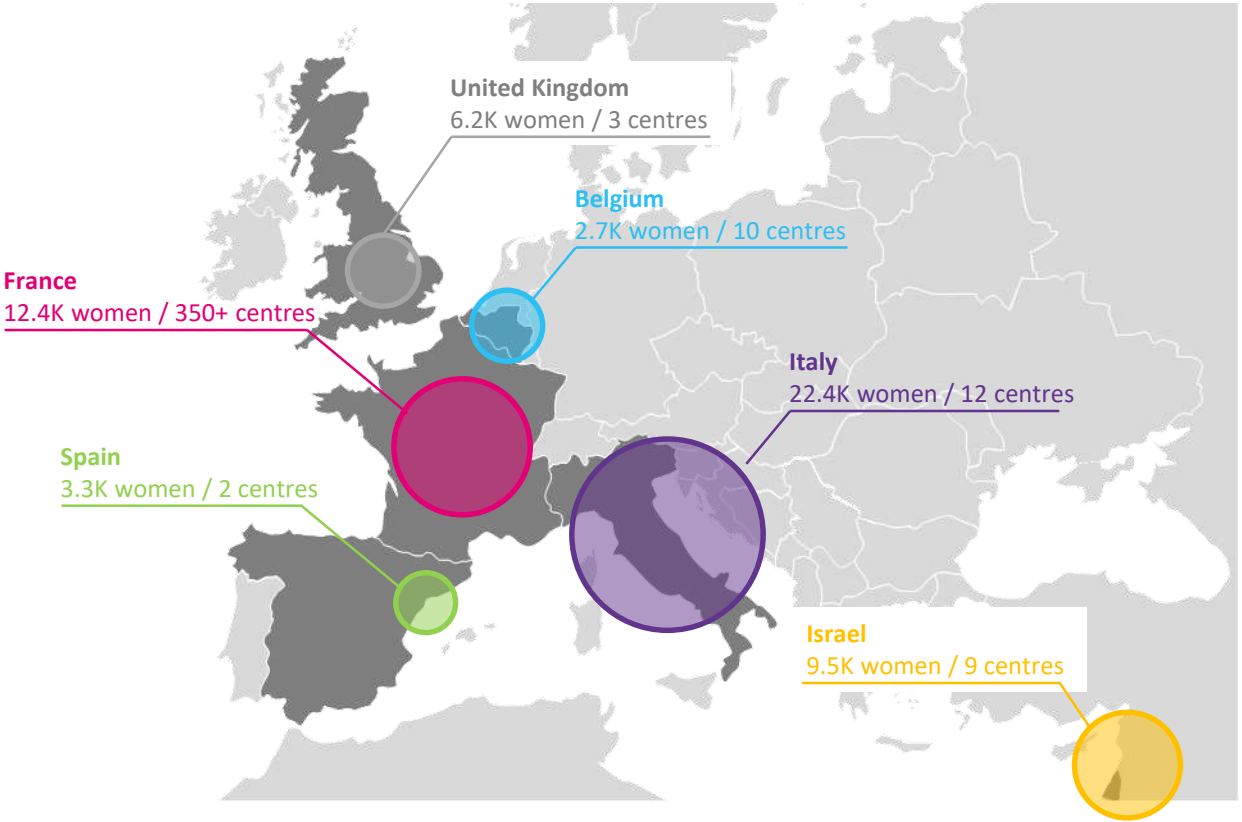
Risk-based arm				
Risk level	**Low risk**	**Average risk**	**High risk**	**Very high risk**
Numerical definition (invasive breast cancer risk at 5 years)	< 1%	1-1.66%	≥ 1.67% and < 6%	≥ 6% at 5 years
Mammogram*	1 at end of study	Every 2 years	Yearly	Yearly
Additional	Yearly breast cancer awareness reminder	High density: US or ABUS every 2 years	High density: US or ABUS every year	Annual MRI until age 60

* Or Tomosynthesis + synthetic 2D if applicable in the country/center

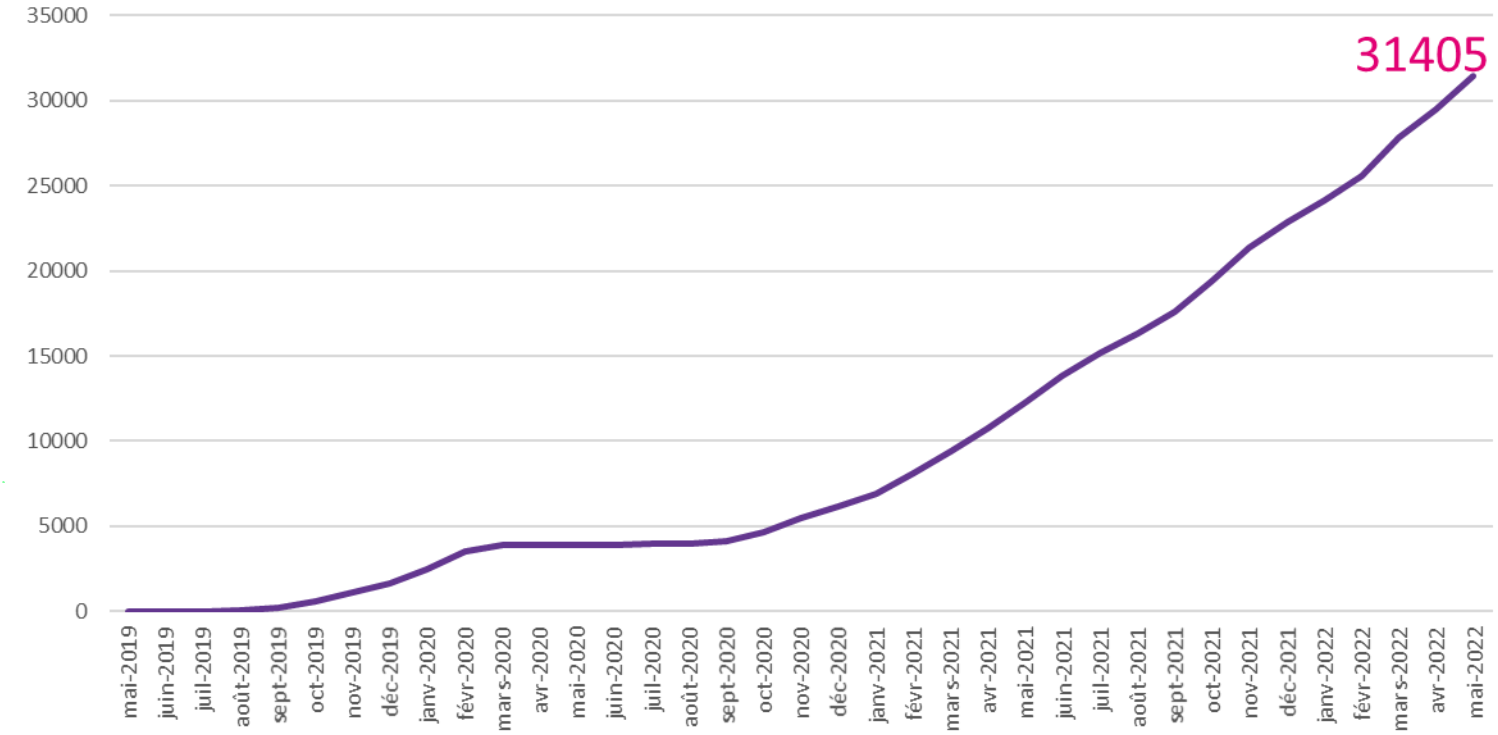
Lauby-Secretan 2015, Kerlikowske 2015, Shousboe Ann Int Med 2011, Trentham- Dietz 2016, Evans 2016 2017

Inclusions prévues

Target: 56,000 women recruited across **six countries**

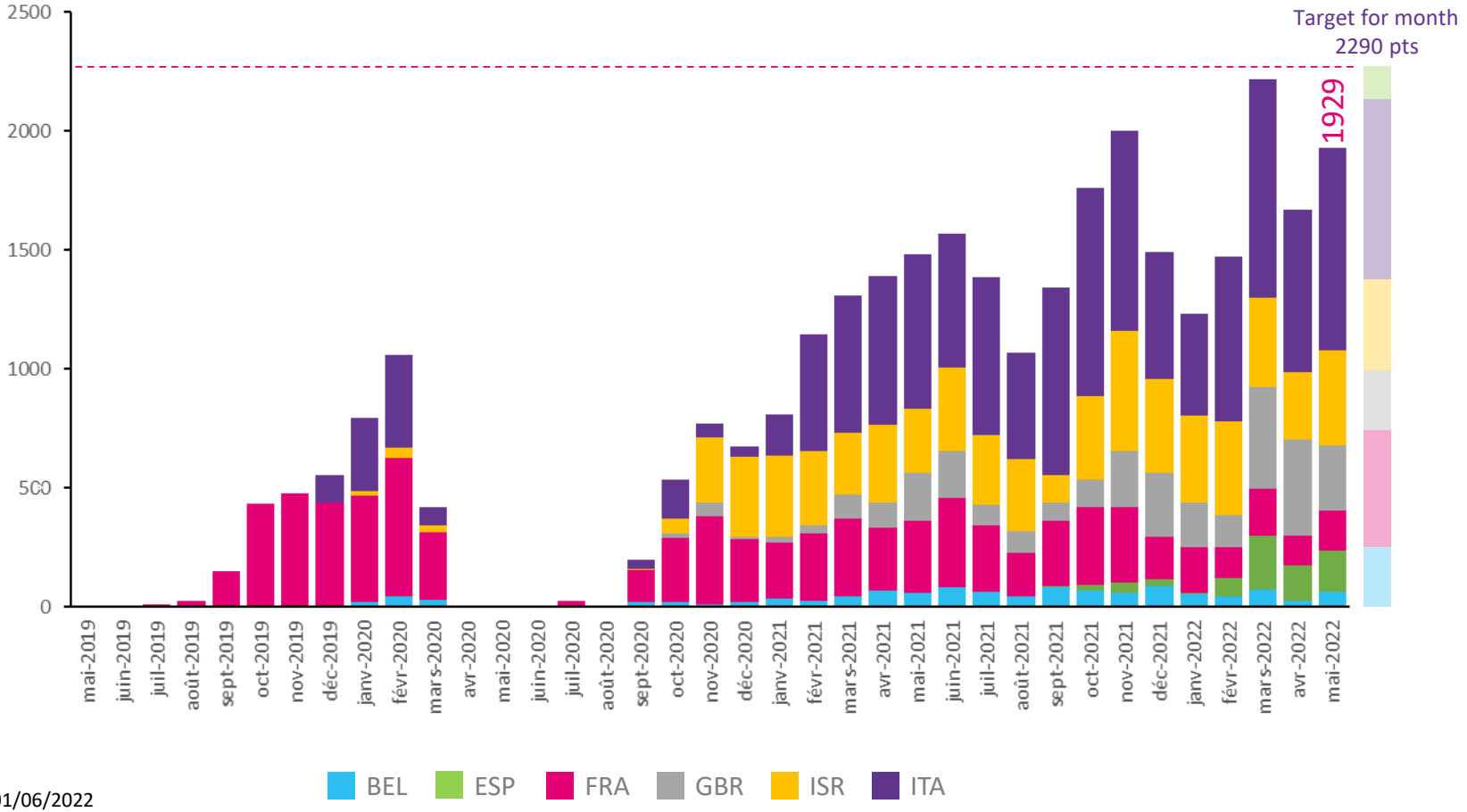


Overall recruitment rate



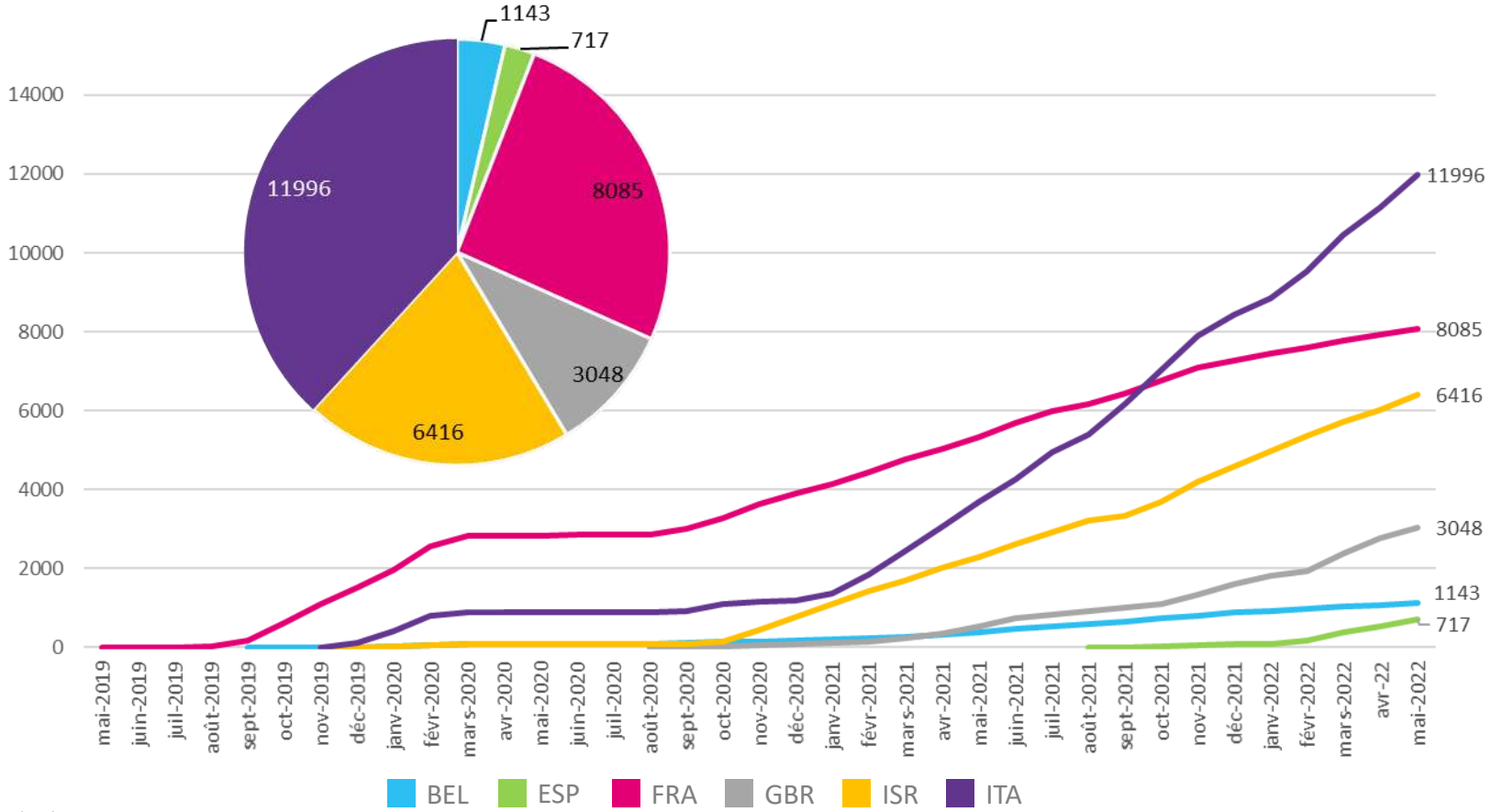
Data extracted 01/06/2022

Recruitment by month



Data extracted 01/06/2022

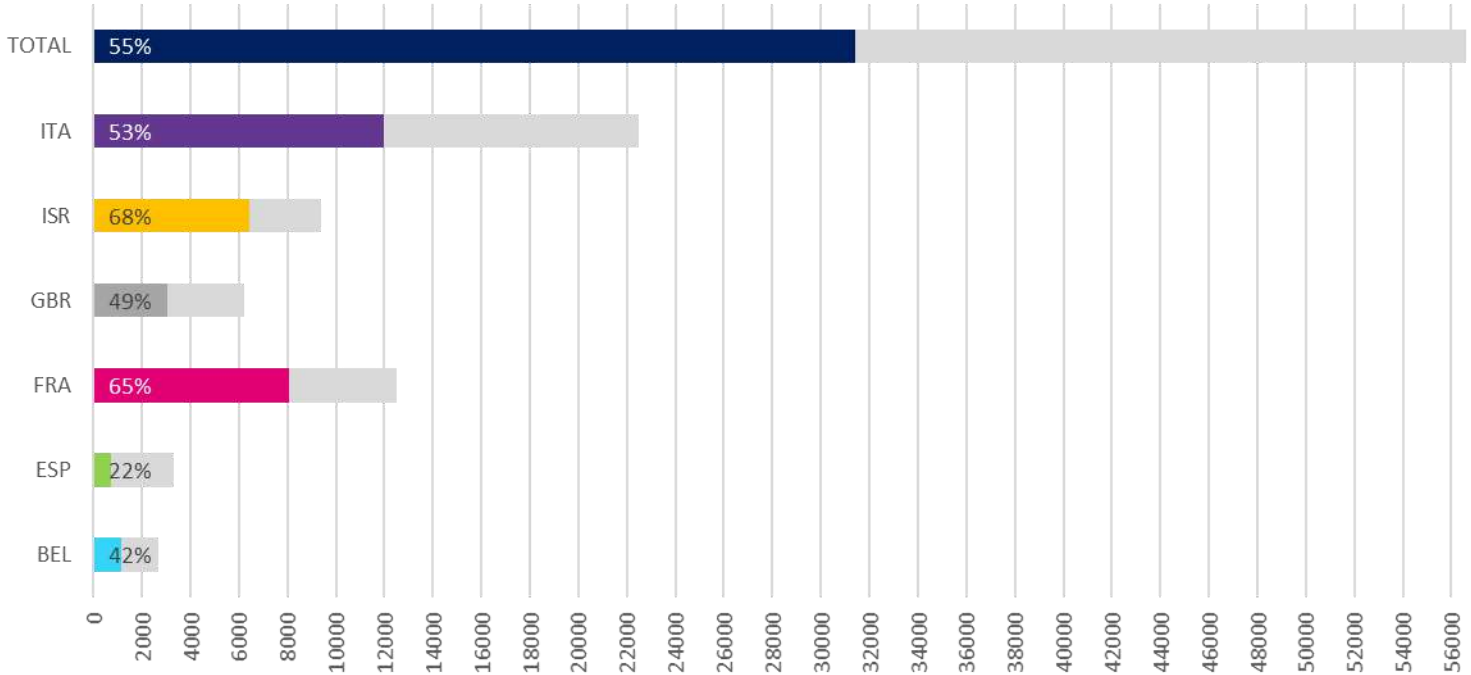
Recruitment by country



Data extracted 01/06/2022

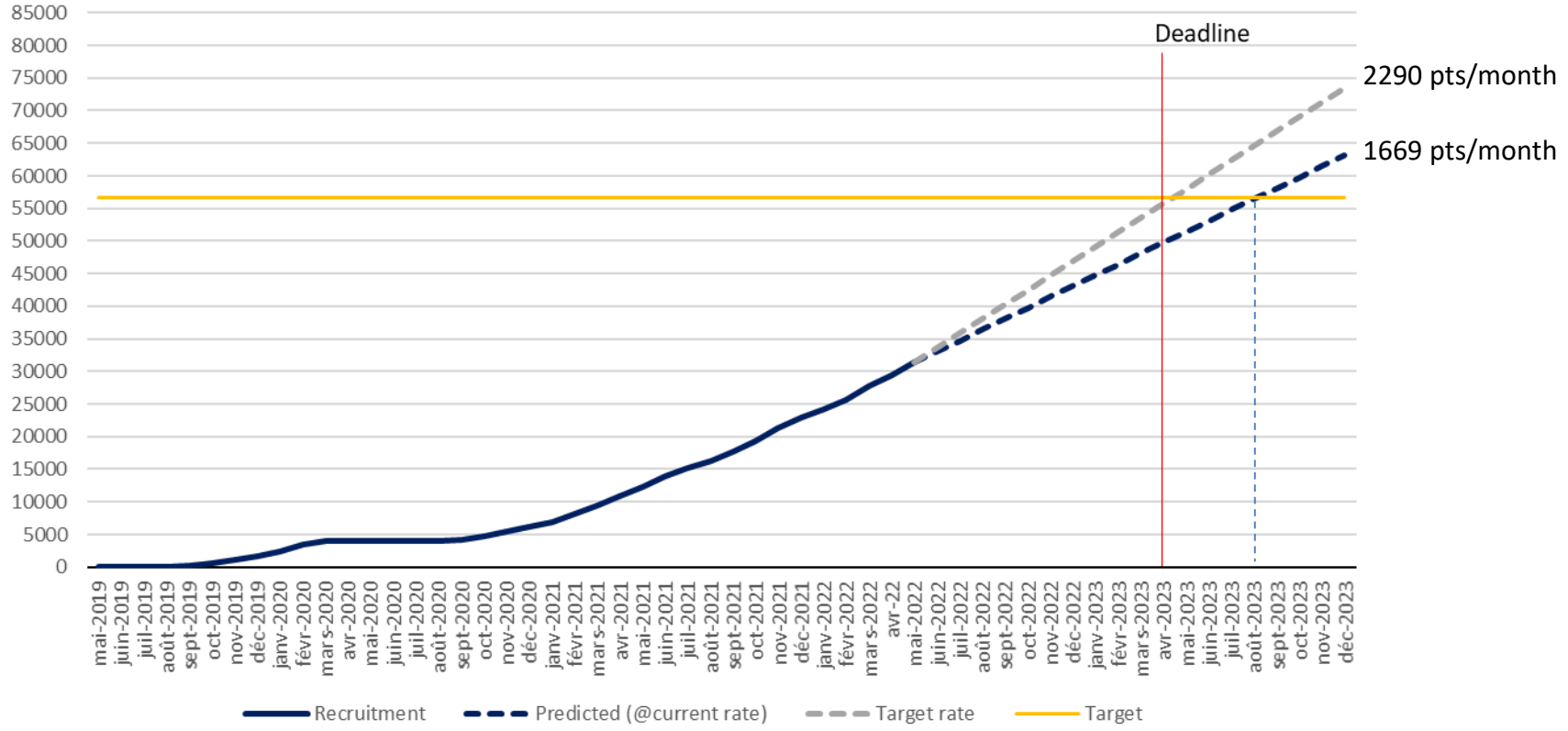
Recruitment targets

Target: **56,435** women recruited across **six countries**



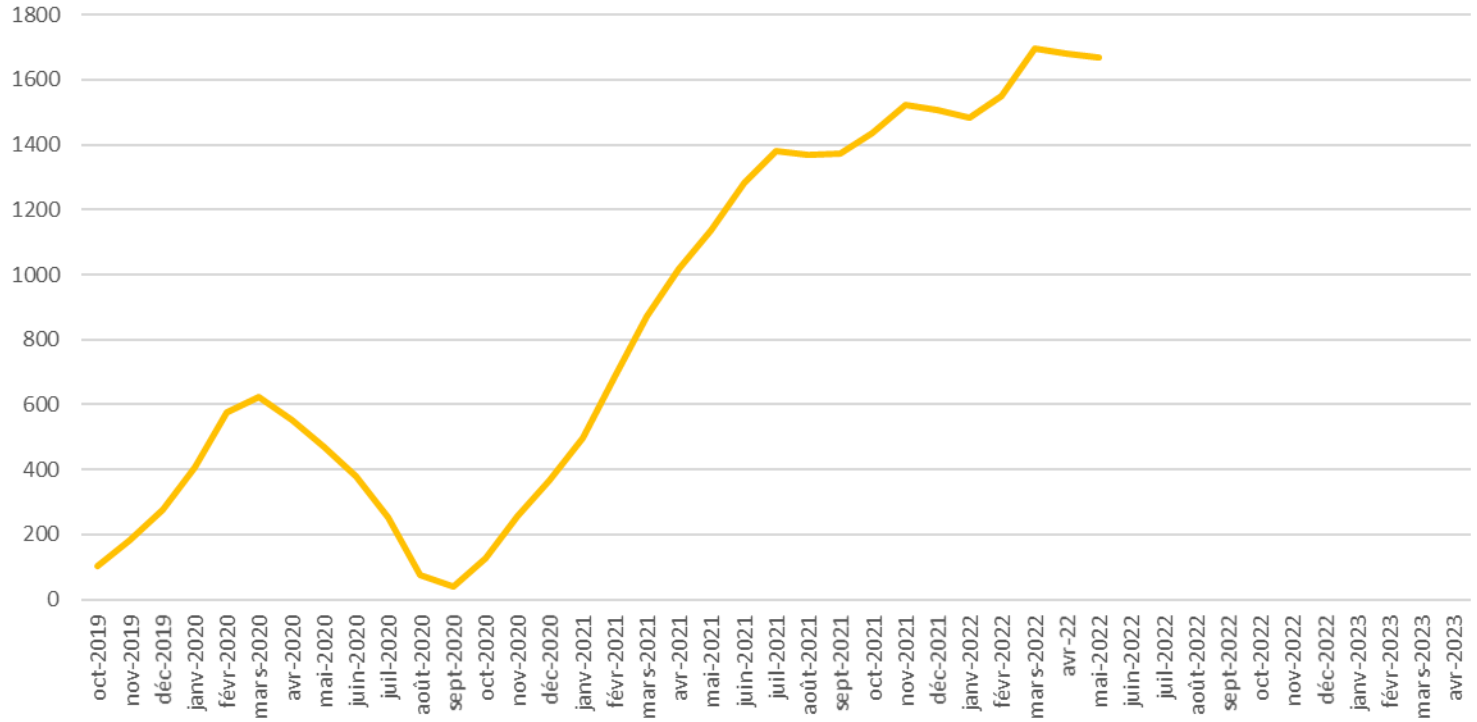
Data extracted 01/06/2022

Recruitment projections



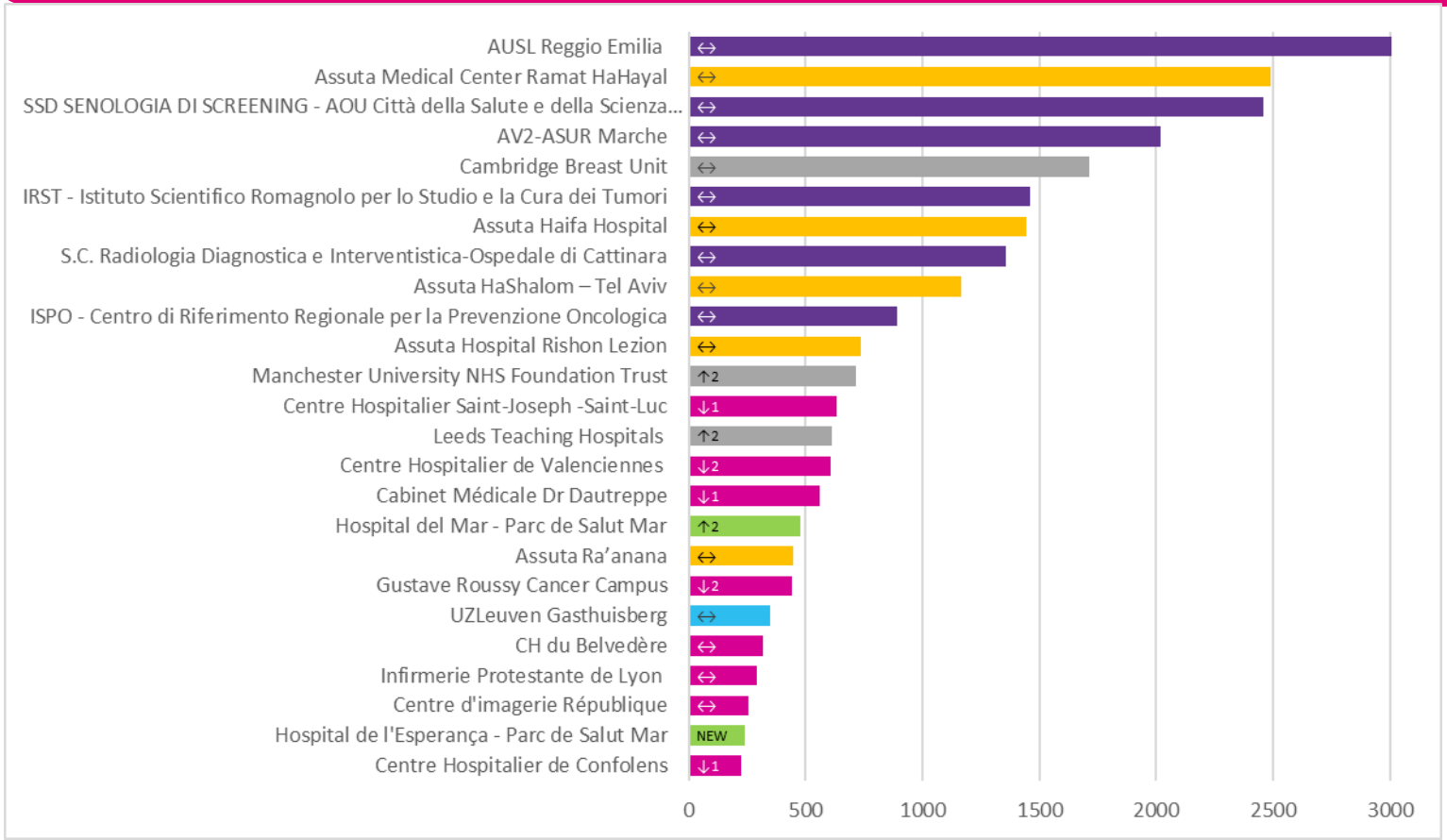
Data extracted 01/06/2022

Average recruitment rate (6 months rolling)



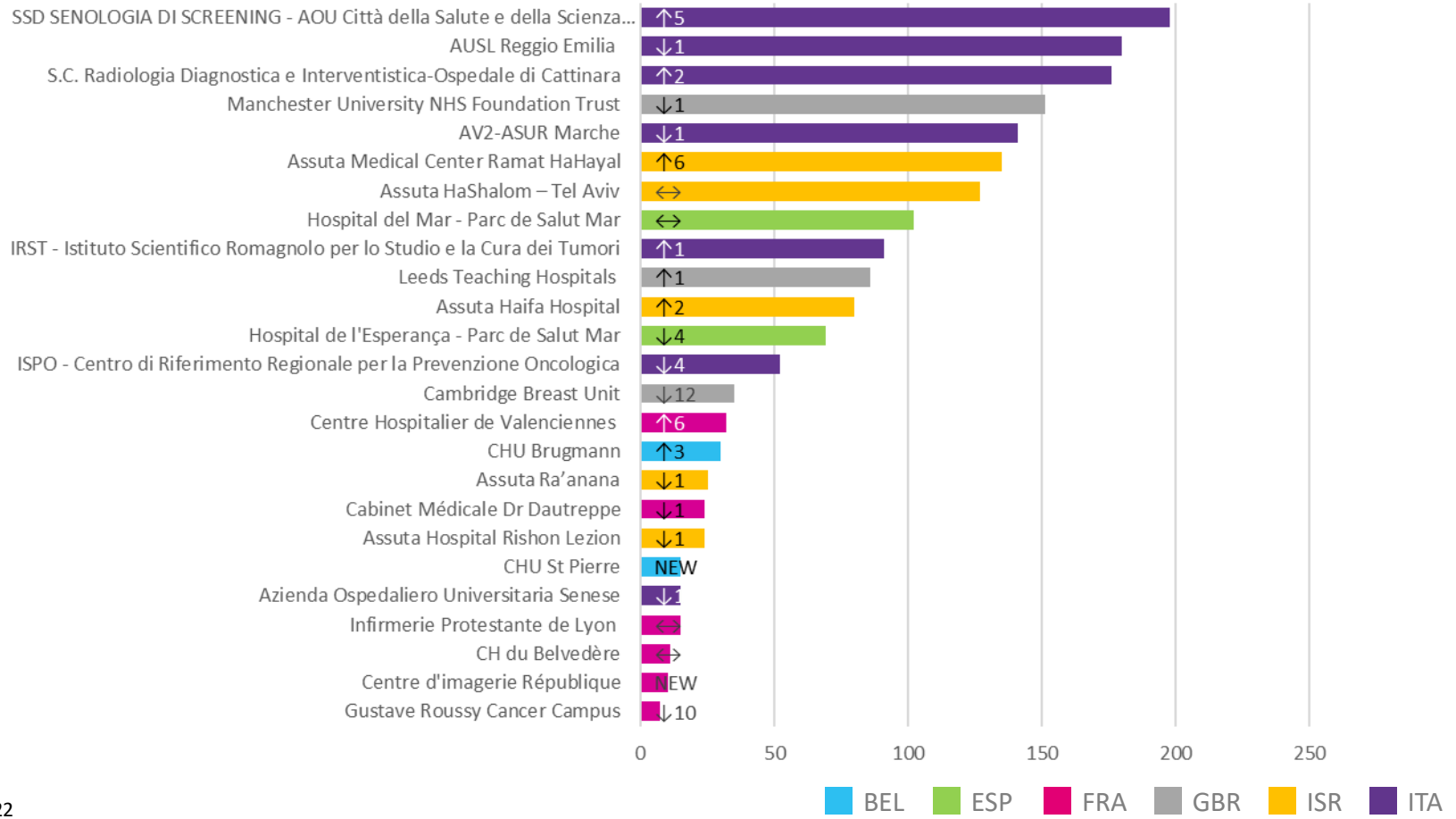
Data extracted 01/06/2022

Top recruiters - overall



Data extracted 01/06/2022

Top recruiters – May 2022



Data extracted 01/06/2022

Génotypage en temps réel : faisabilité

1. Prélèvement de salive

2. Extraction de l'ADN

2,5 % exclus
(concentration ou intégrité de l'ADN)

3. Génotypage + évaluation PRS313

1,2 % échec du génotypage

4. Évaluation du risque global

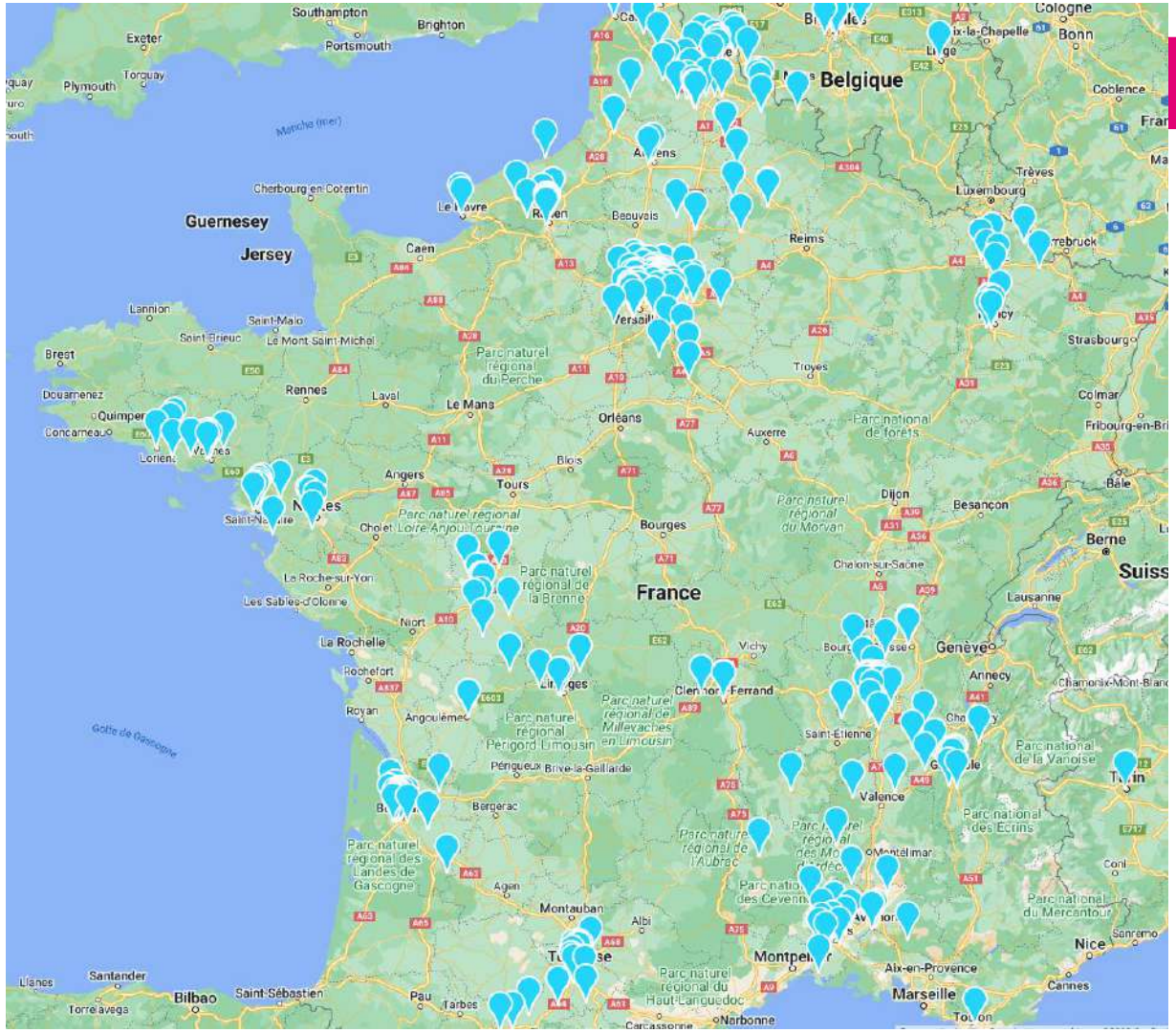
96,3 % de réussite*.

5. Retour d'information sur le risque

Le délai moyen entre le prélèvement de salive et la disponibilité du résultat du risque était de 11 semaines, malgré la pandémie de COVID (actuellement 7 semaines).

*Lorsque le PRS313 n'est pas disponible, le risque est estimé sur la base des paramètres cliniques uniquement.

Recrutement français



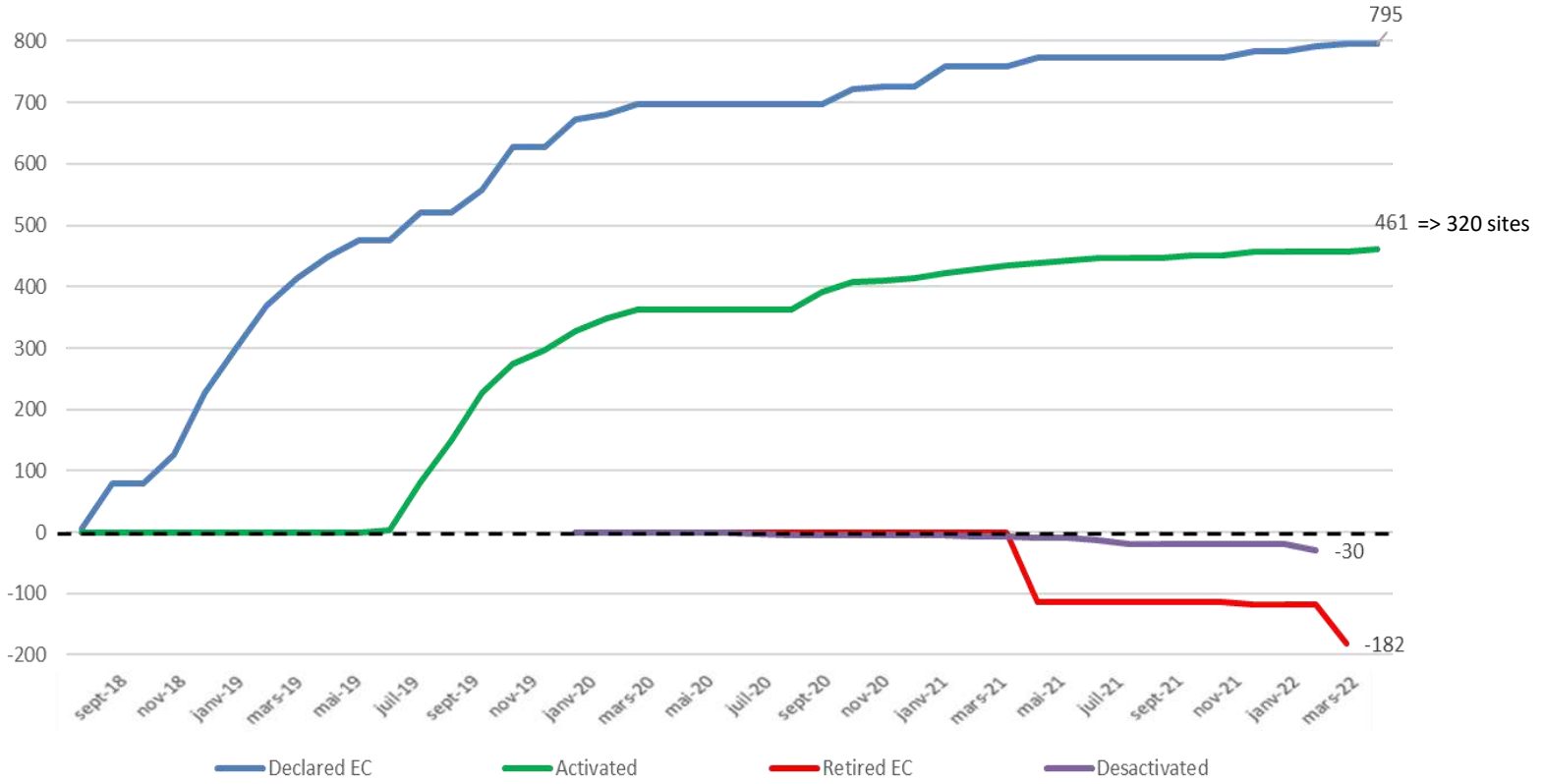
MyPeBS en France

33 structures de dépistage participantes
-> 36 départements

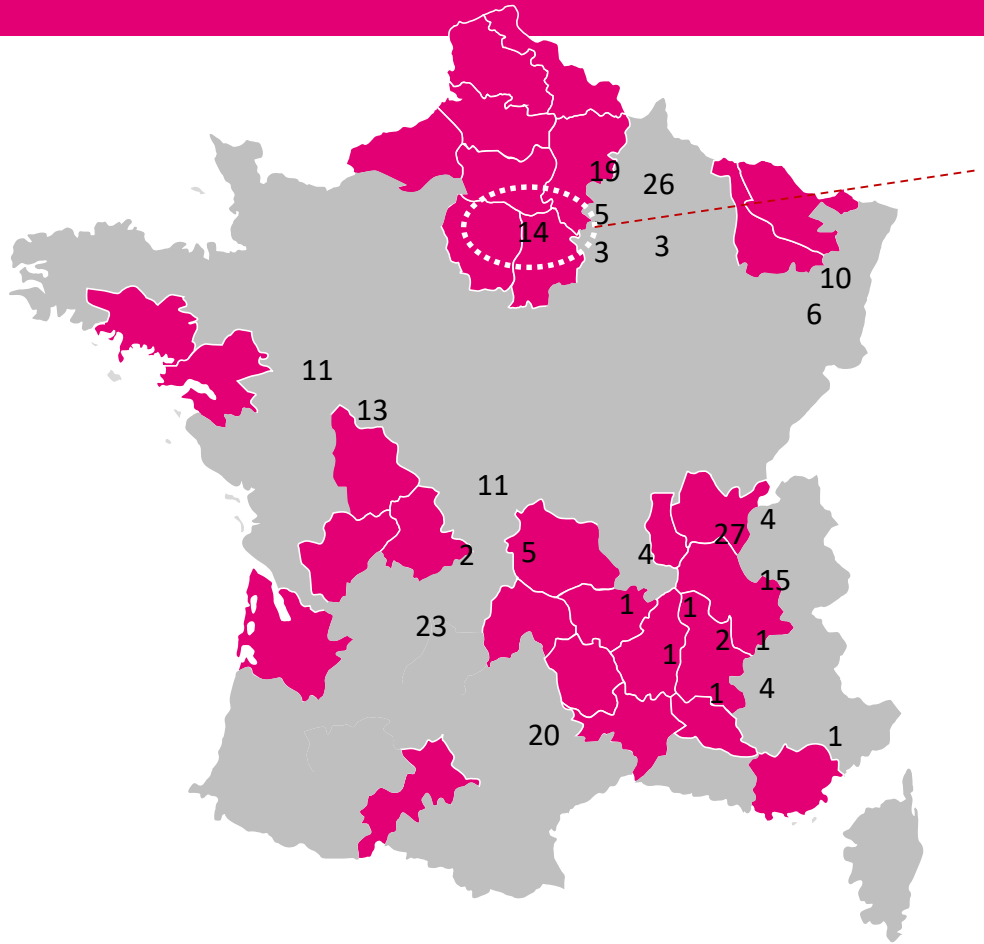
Hauts de France : 02,59, 60, 62, 80
Ile de France : 75, 77, 78, 91, 92, 93, 94, 95
Grand Est : **54,**57
Auvergne Rhône alpes : 01, 07, 15, 26, 38, 43, 63, 69
Occitanie : 30, 31, 48
PACA : 83, 84
Nouvelle aquitaine : 16, 33, 86, 87
Pays de Loire : 44
Bretagne : 35, 56
Normandie : 76

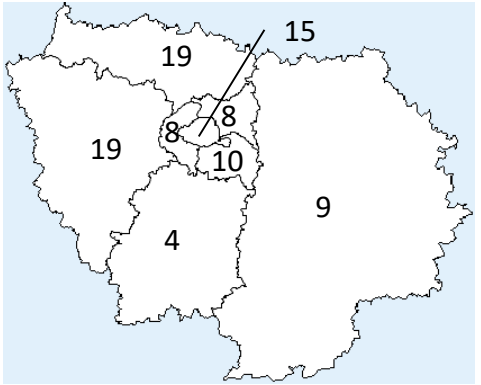
Nbre de sites activés : 329 activés/ 269 actifs
Nbre d'investigateurs déclarés au CPP : 746
Nbre d'investigateurs activés : 472

Investigator activation in France

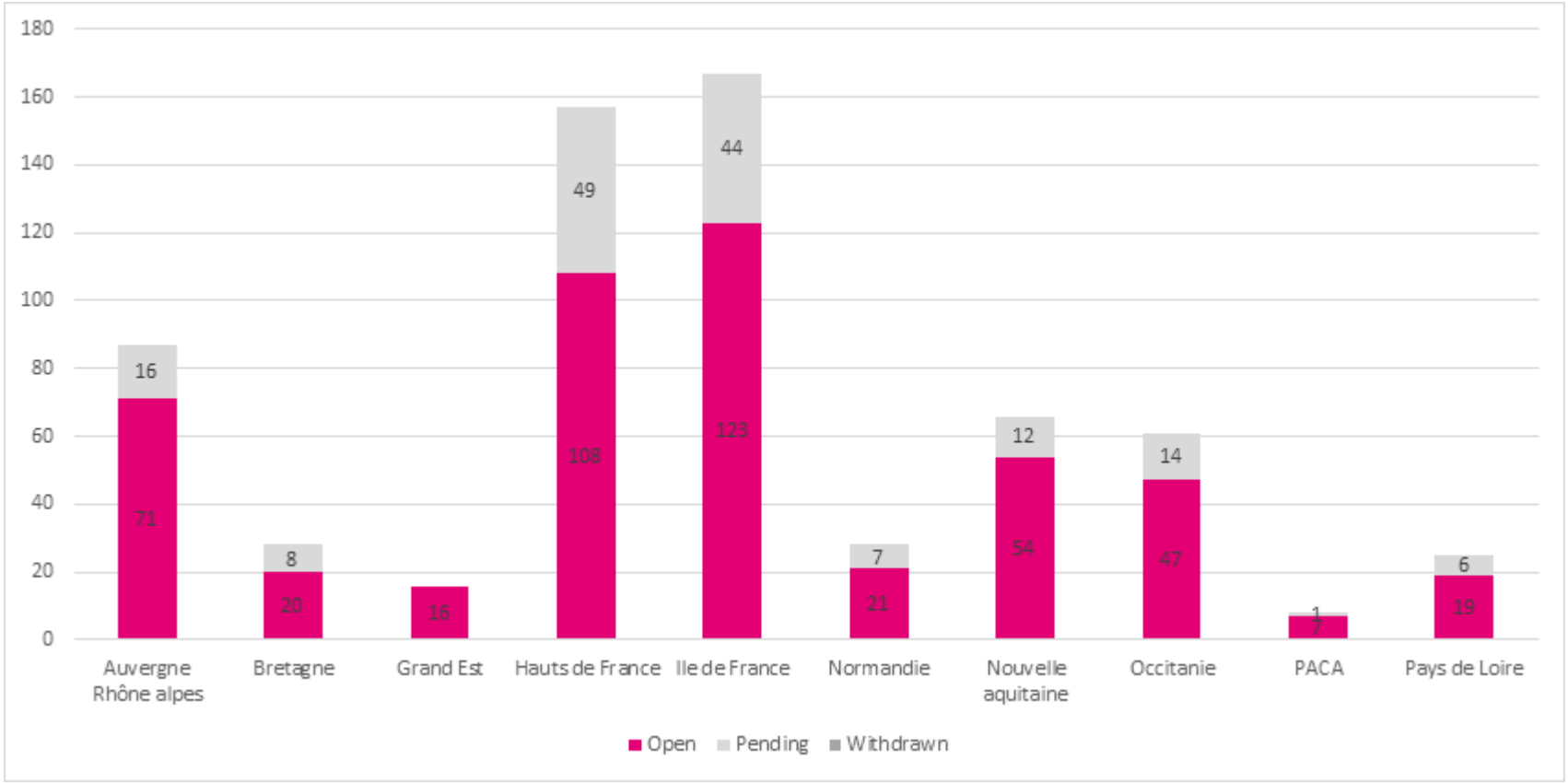


Sites in France

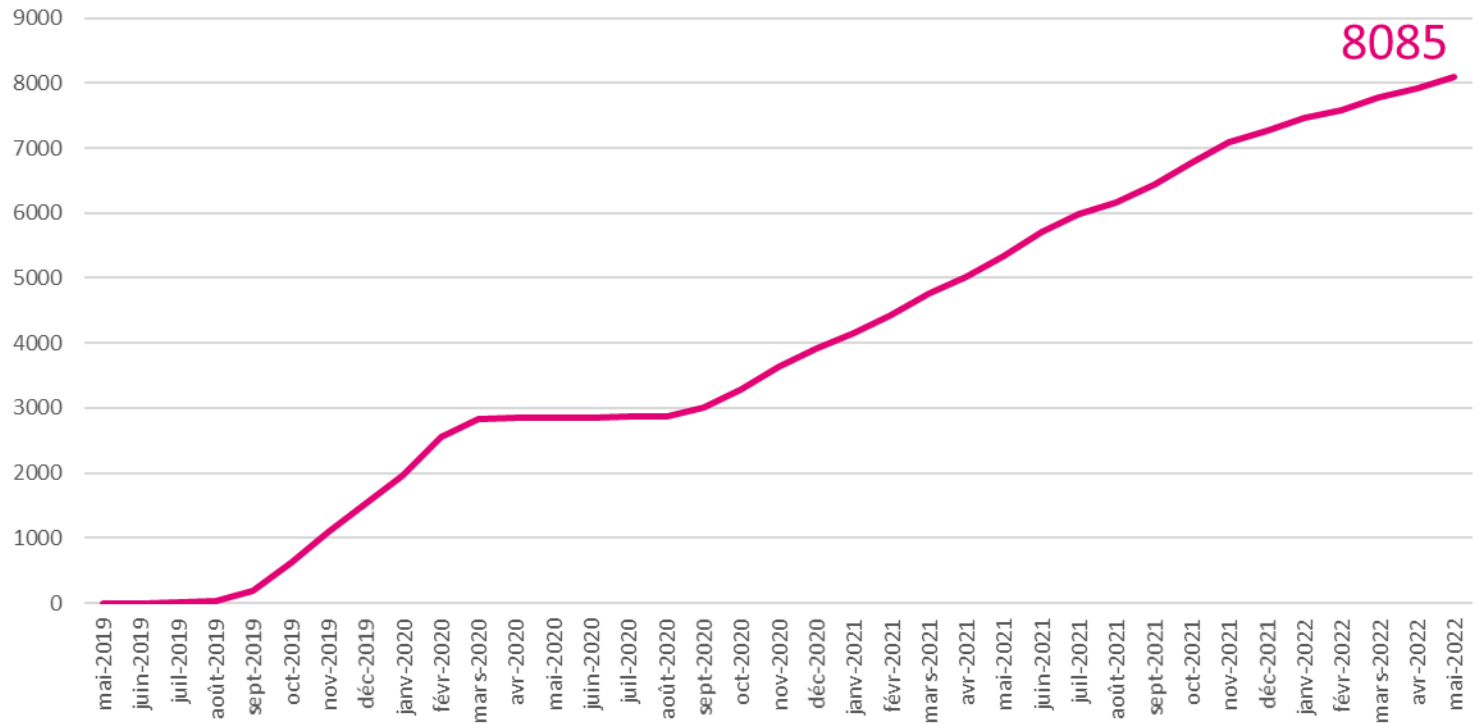




Point sur les investiagteurs en France

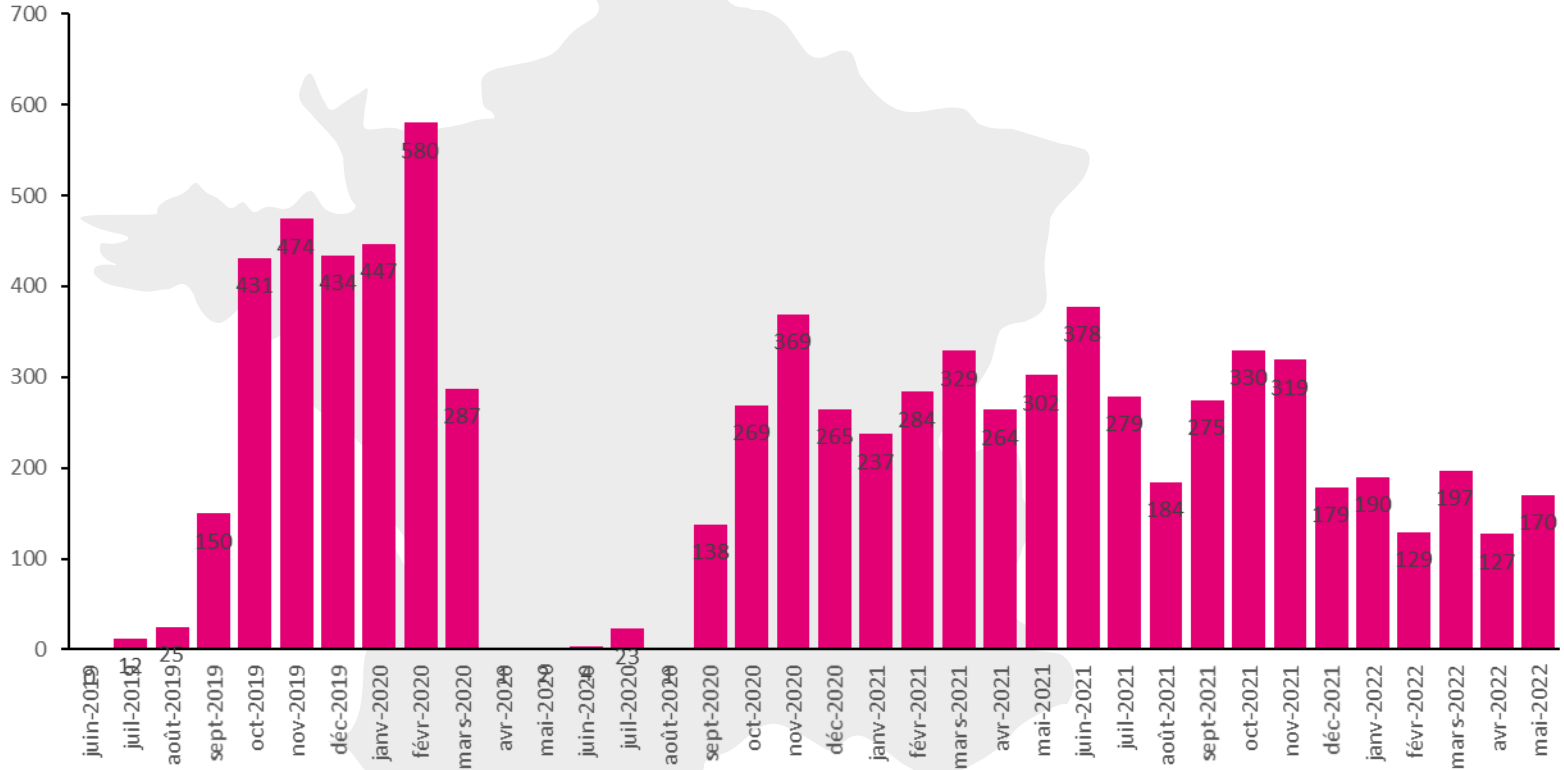


Inclusions France



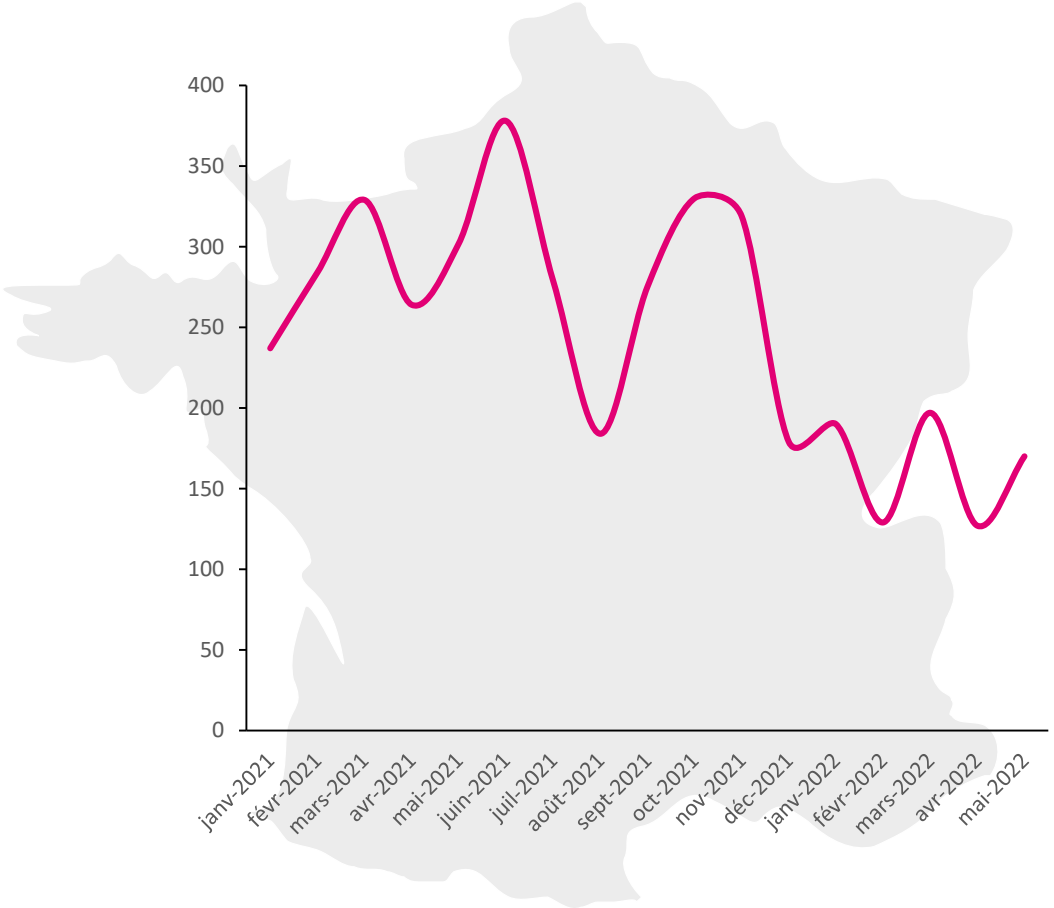
Données au 01/06/2022

Recrutement par mois



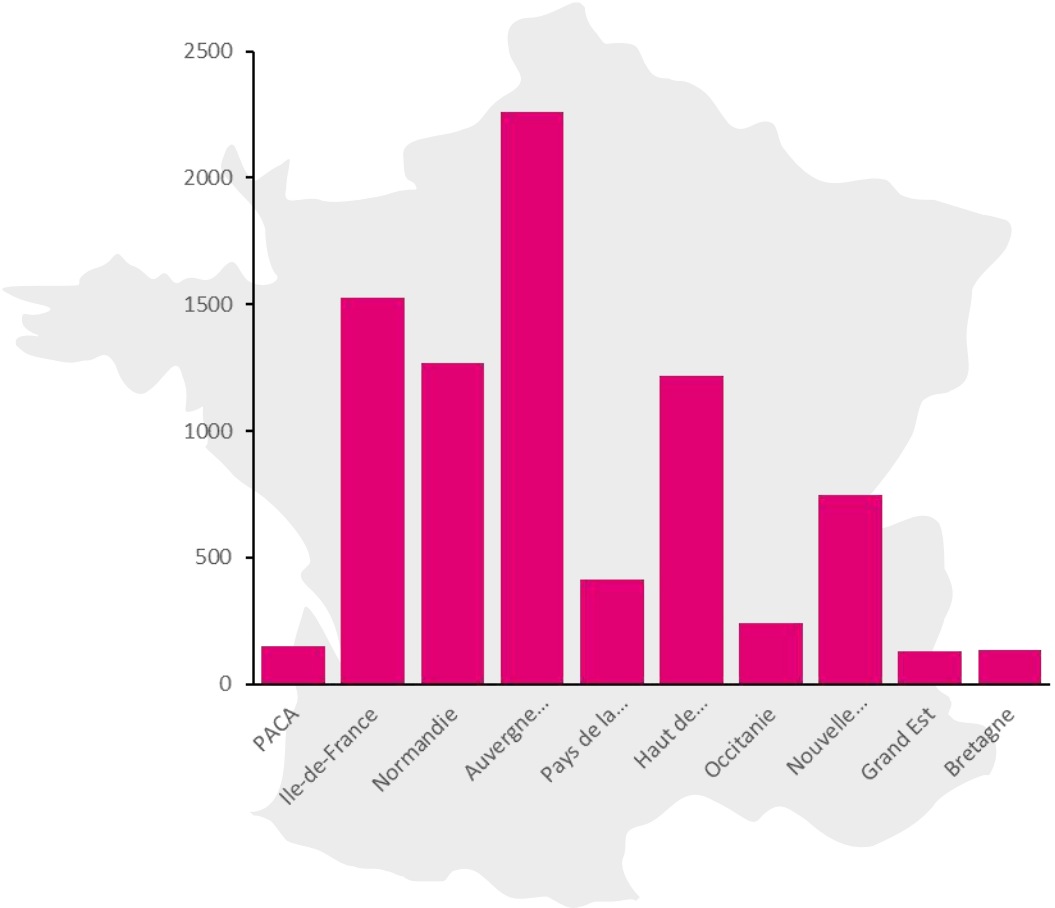
Données au 01/06/2022

France - Recrutement par mois



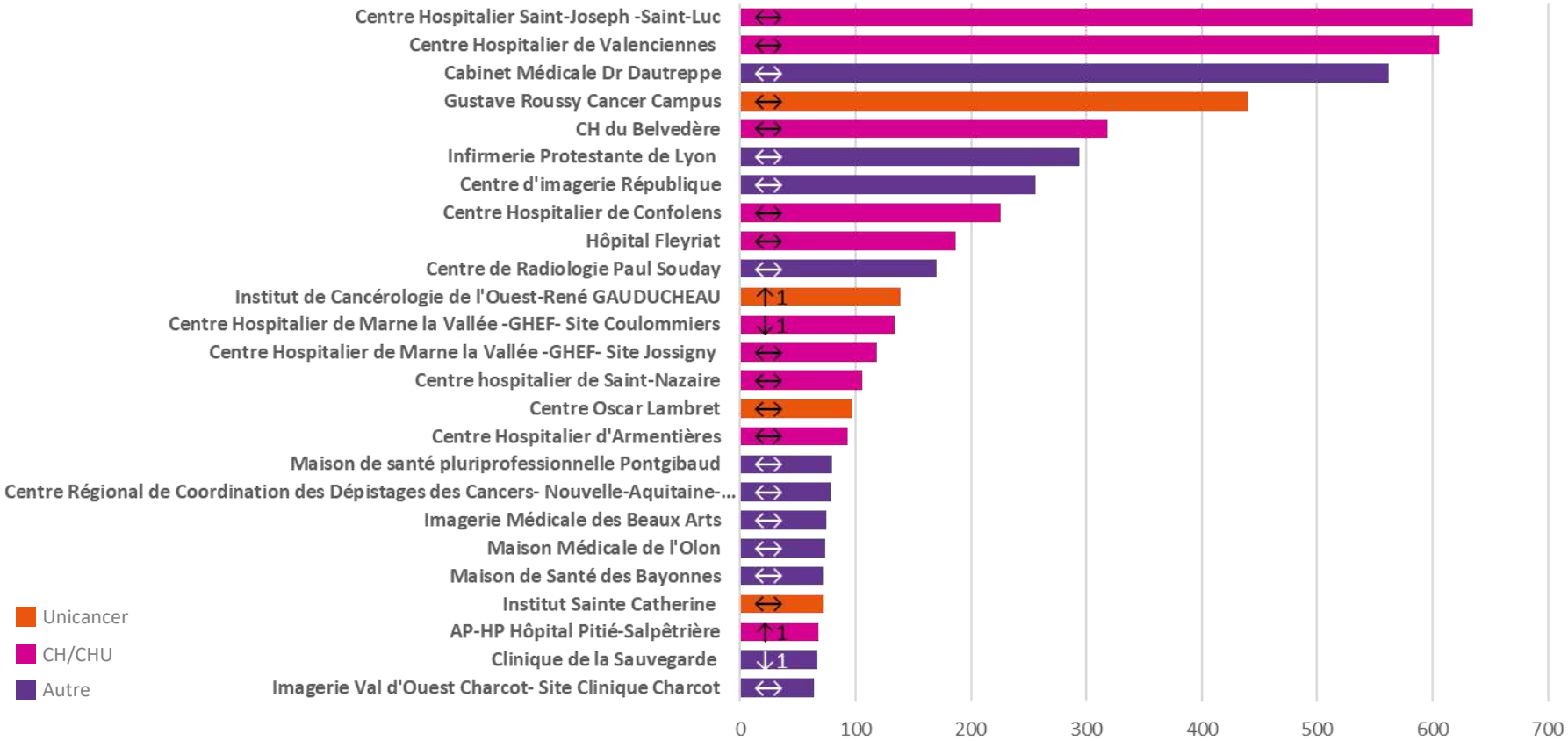
Données au 01/06/2022

Recrutement par region



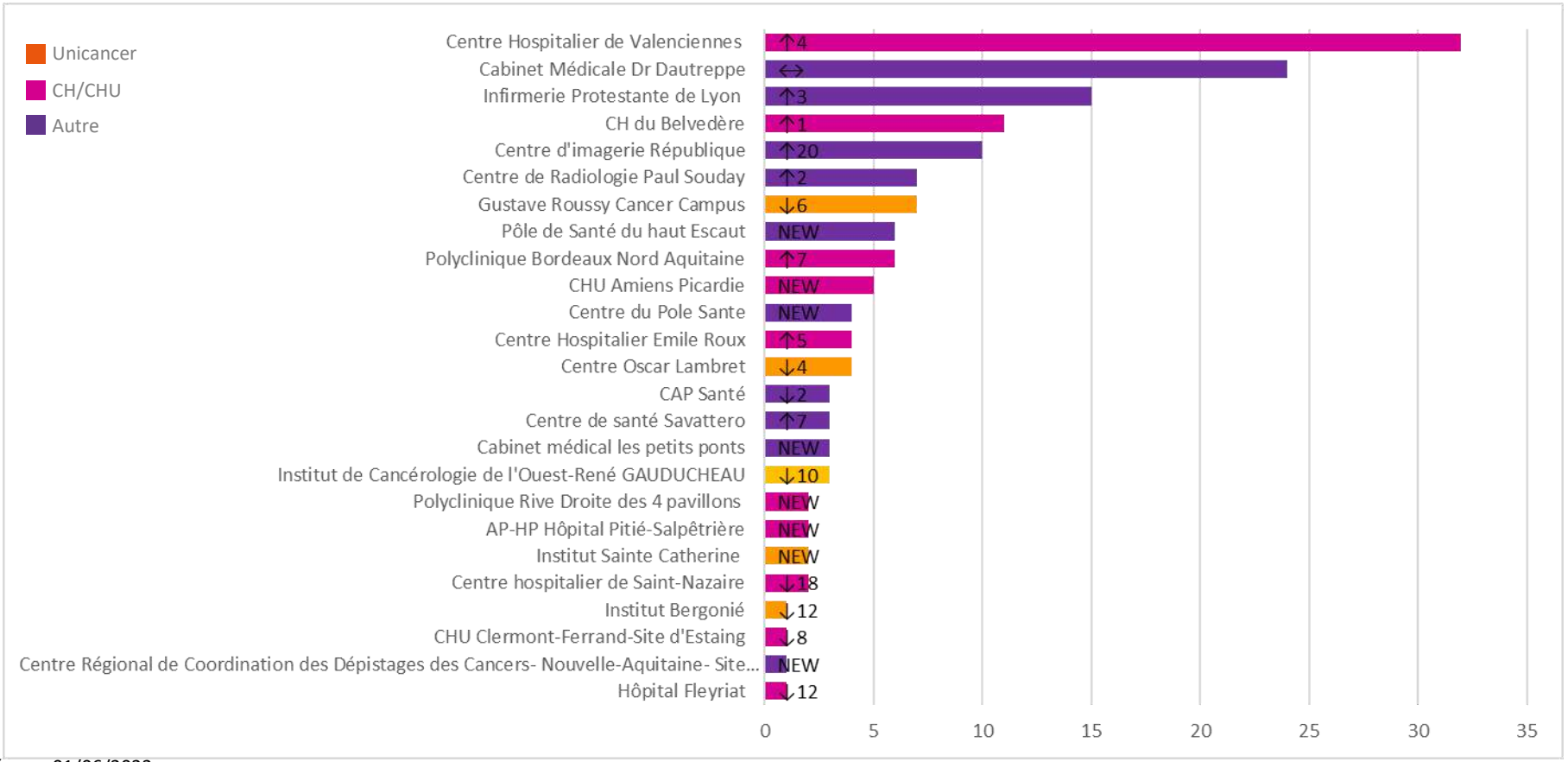
Données au 01/06/2022

Meilleurs recruteurs en France



Données au 01/06/2022

Meilleurs recruteurs en France – Mai 2022



Données au 01/06/2022

Inclusions par les CLCCs

GUSTAVE ROUSSY CANCER CAMPUS — 440 participantes + 7

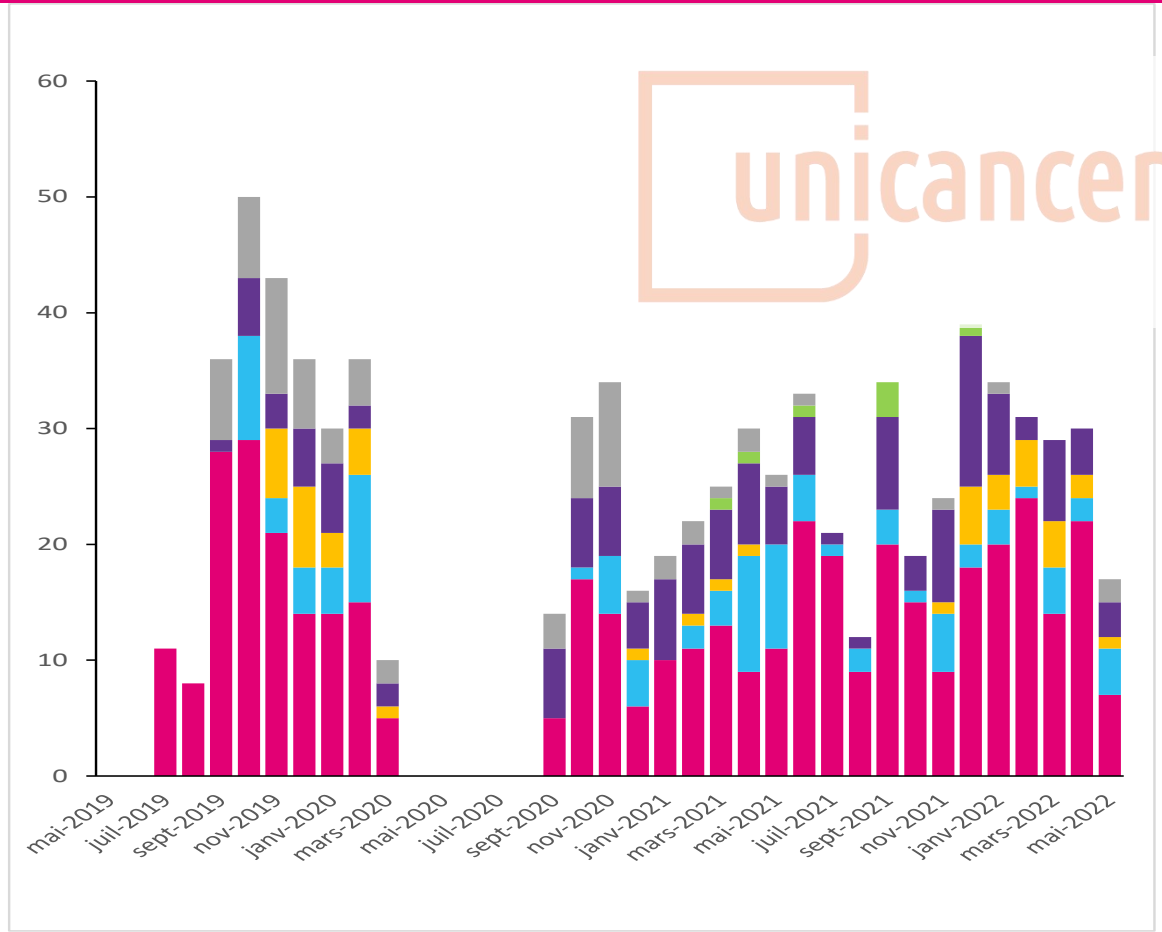
Centre Oscar Lambret — 90 participantes + 4

Bergonié UNICANCER NOUVELLE-AQUITAINE — 45 participantes + 1

Institut de Cancérologie de l'Ouest unicancer PAYS DE LA LOIRE — 139 participantes + 3

CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER LEON BERARD — 7 participantes =

institut Sainte Catherine — 72 participantes + 2



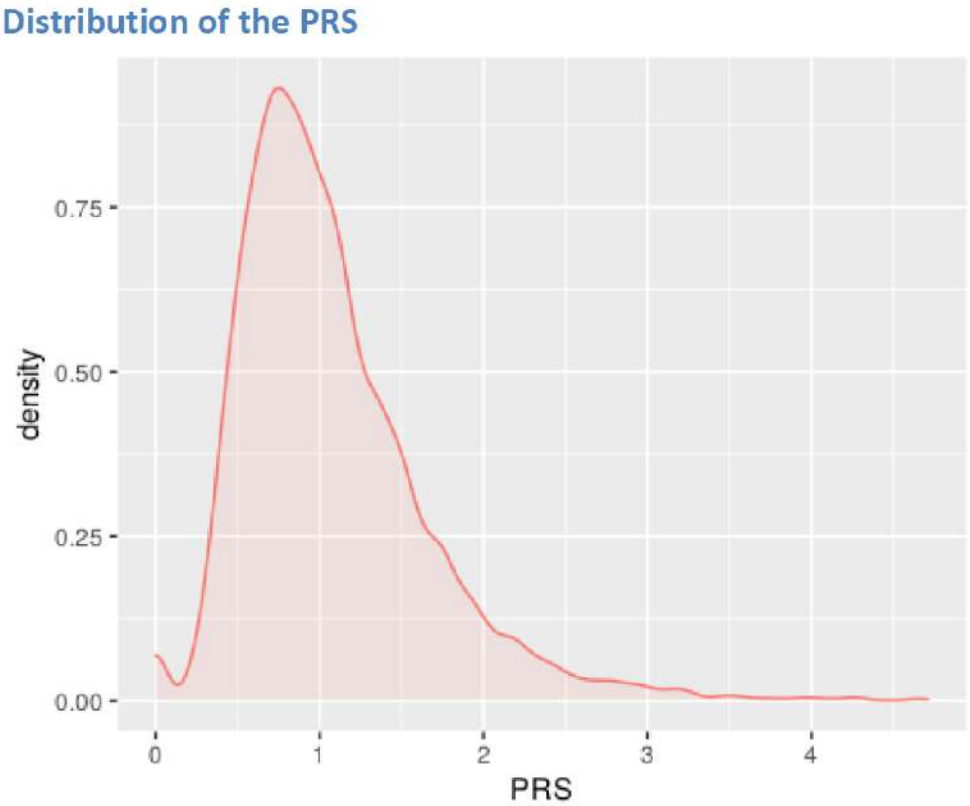
Données au 01/06/2022

Caractéristiques de base des participantes (1ères 16,550)

Caractéristiques de base		Bras standard	Bras basé sur le risque
Âge médian (fourchette)		54 (40-70)	54 (40-70)
Enseignement tertiaire		72%	72%
Grossesse à terme		87%	87%
Post-ménopause		49%	49%
Biopsie mammaire bénigne antérieure		13%	13%
Antécédents familiaux de cancer du sein ou des ovaires		41%	42%
Plus proche = parent au 1er degré (parmi ceux qui ont des antécédents familiaux)		*46%*	*46%*
Ascendance ashkénaze		14%	13%
Densité mammographique du sein C ou D		39%	40%
Catégorie de risque	Faible	-	36%
	Moyenne		29%
	Haut		34%
	Très élevé		1,2%

313 SNP - score polygénique

- **Moyenne (sd) PRS 1.08 (0.58)**
- **Médiane (fourchette) PRS 0,96 (0,00 ; 4,71)**



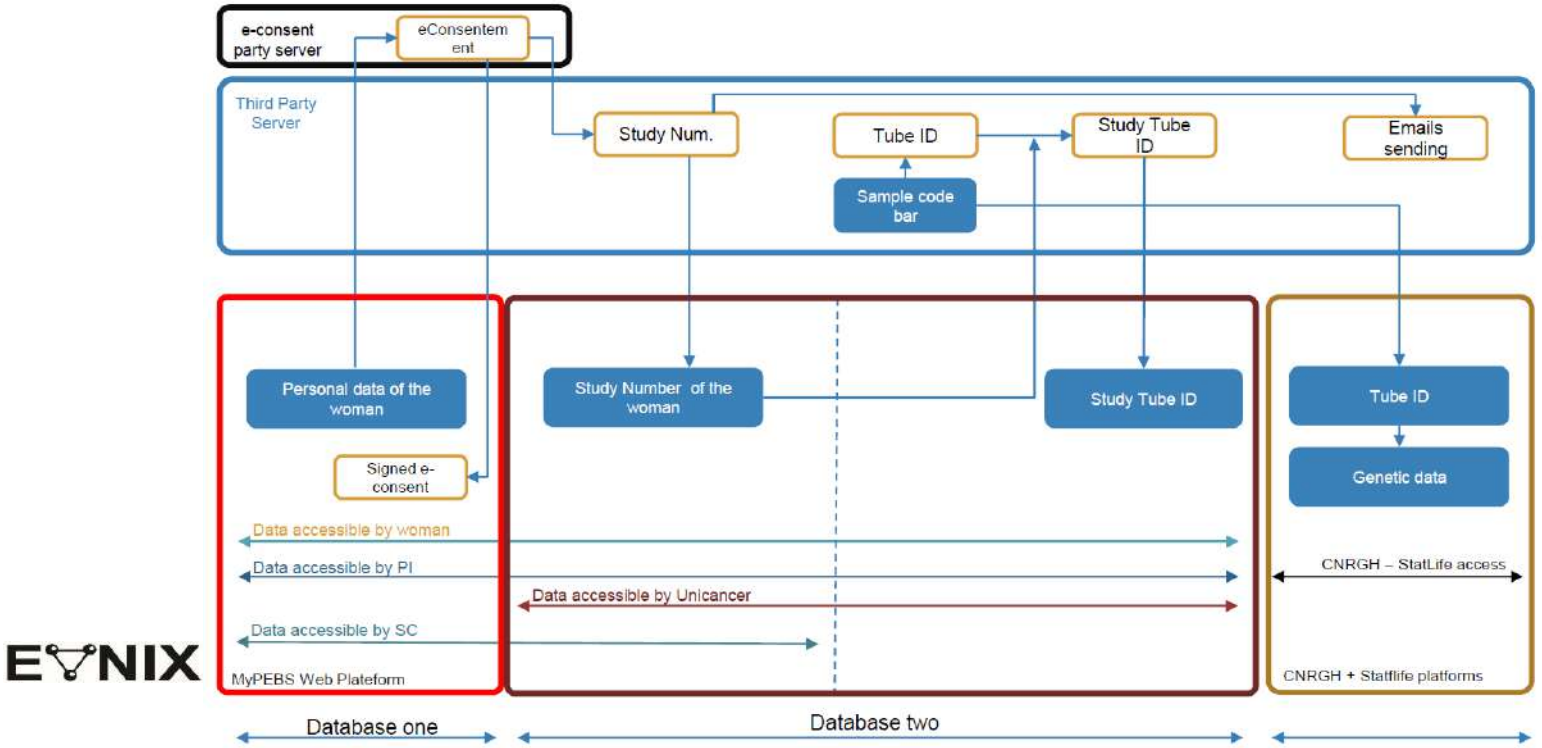
Risque médian et moyen à 5 ans par niveau de stratification

Risque de cancer invasif à 5 ans

Risk categories	N (%)	Median score (range)	Mean score (sd)
Low risk (<1%)	2290 (36.41%)	0.67 (0.10; 0.99)	0.64(0.22)
Average risk (>=1% and <1.67%)	1814 (28.84%)	1.28 (1.00; 1.66)	1.29(0.19)
High risk (>=1.67% and <6%)	2108 (33.52%)	2.40 (1.67; 5.99)	2.71(0.97)
Very high risk (>=6%)	77 (1.22%)	7.30 (6.00; 18.71)	7.91(1.96)

Organisation du dépistage stratifié en esanté!

La plateforme web MyPeBS, qui comprend un portail participants, est essentielle pour l'étude et pour la mise en œuvre future éventuelle d'un dépistage stratifié



Selection bias in recruitment

Do you give initial information about MyPeBS…	Country						
	BEL	FRA	ISR	ITA	SPA	UK	**Total**
To all women eligible for age	40% (2)	33.8% (25)	80% (8)	55.2% (16)	100% (1)	50% (1)	**43.8% (53)**
To some of them that you selected	0% (0)	**51.4% (38)**	10% (1)	27.6% (8)	0% (0)	50% (1)	**39.7% (48)**
Only to W that come to you specifically or are recommended by another practitioner	60% (3)	14.9% (11)	10% (1)	17.2% (5)	0% (0)	0% (0)	**16.5% (20)**
Total	100% (5)	100% (74)	100% (10)	100% (29)	100% (1)	100% (2)	**100% (121)**

- higher in FR

- ≠ ISR and IT: presented the trial to all women eligible.

Planned updates in the trial's statistical design

Primary hypothesis:

Risk-based screening is **non-inferior** to standard screening in terms of rate of detection of stage 2+ cancers in the ~~**per-protocol**~~ **intent-to-treat population** (*+ PP analysis as secondary)*

- Expected annual event rate in the control arm (λc) = 1.2 / 1000 pts.
- Non-inferiority will be concluded if the event rate in the risk-based arm (λe) is within a margin of 25% (H0: λe/λc ≥ 1.25), 80% power *(unchanged),* 2.5% significance level, 1-sided test.

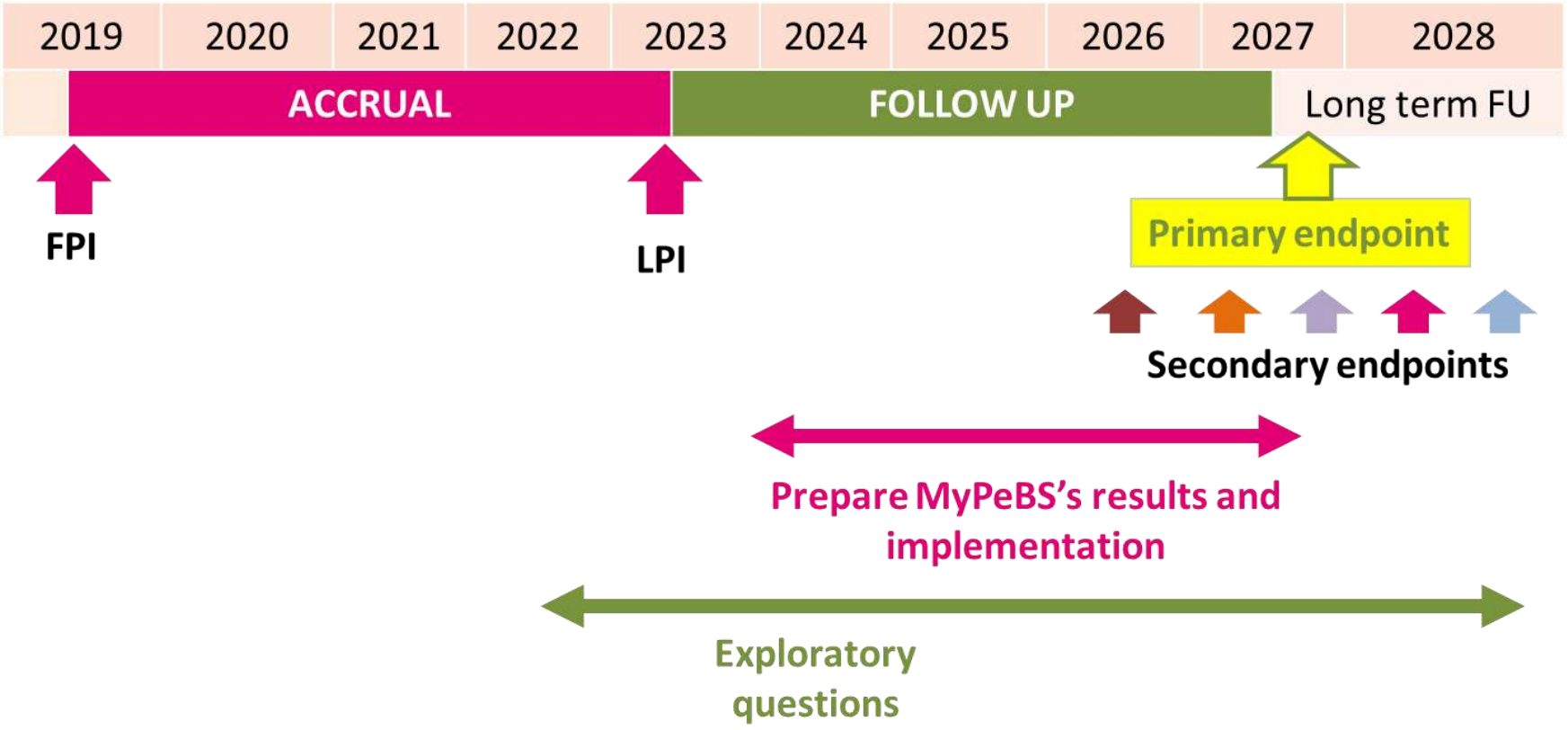
Alternative hypothesis:

Risk-based arm will be considered as **superior** if there is a ~~**10%**~~ **12.5% relative improvement** in the event rate (H1: λe/λc = 0.875)

- All participants will be followed for 4 years
- ~~Anticipated rate of non-compliance: 30% in control arm, 10% in experimental arm~~
- Anticipated dropout rate: 5% in each arm

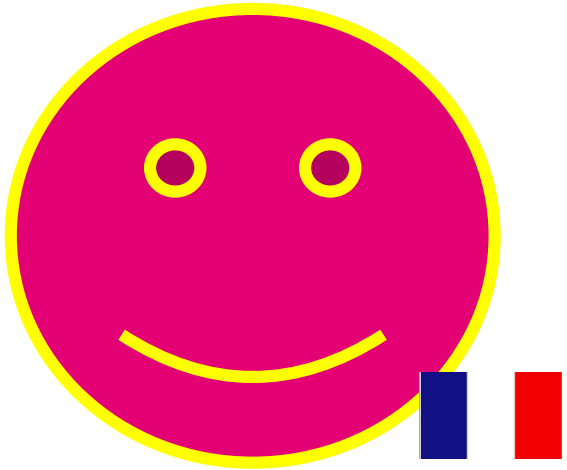
- N required events (i.e. stage 2+ cancers): ~~**298**~~ **247**
- N required participants: ~~**85000**~~ **56435** *– to be recruited over by April 2023*

MyPeBS timelines



Comment gérer les femmes à leur sortie d'étude

- Les premières sortent de l'étude en juillet 2023!
- Elles vont devoir forcément revenir au dépistage standard (au moins comme solution minimale)
- Réflexion en cours!! Eventuellement enquête auprès des participantes sur leur vision
- Groupe de travail à partir de septembre 2022
- Volontaires bienvenus ☺



Un très grand merci!!!!!!!!!!!!!!!!!!