

**BRCA-P**

Collaborative academic study by

BREAST
CANCER
TRIALSICO
Institut Català d'OncologiaMANCHESTER
1824
The University of Manchester

BRCA-P: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center, International Phase 3 Study to determine the Preventive Effect of Denosumab on Breast Cancer in Women carrying a *BRCA1* Germline Mutation

Study Code/Identifier:

ABC SG: ABC SG 50

EudraCT-No: 2017-002505-35

gefördert durch:

Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



Conflict of Interest

- **Beratung/Vortragshonorare**
 - AstraZeneca, MSD, Pfizer

Inzidenz des familiären Mammakarzinoms



8744106550 UNIKLINIK Köln Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Checkliste zur Erfassung einer familiären Belastung für Brust- und Eierstockkrebs (incl. SCB & Biopsiefolge)

Name des Patienten/Patientin: _____ Geburtsdatum: _____

A. Patient, Patientin, Geschwister, Kinder Anzahl (Bitte ankreuzen) Geschw. Ergebnis

Aufgaben bei Patientin/Patient

etwas Mammakarzinom bei der Patientin vor dem 30. Geburtstag 1 3

etwas signifikantes Mammakarzinom bei der Patientin vor dem 51. Geburtstag* 1 3

etwas unklares Mammakarzinom bei der Patientin vor dem 51. Geburtstag 1 3

etwas bilaterales Mammakarzinom bei der Patientin, das erste vor dem 51. Geburtstag 1 3

etwas uni- oder bilaterales Mammakarzinom bei der Patientin nach dem 51. Geburtstag 1 3

etwas Mammakarzinom bei einem Patienten (nicht bei) 1 3

etwas Ovarialkarzinom bei der Patientin vor dem 40. Geburtstag* 1 3

etwas Ovarial-Tumorkarzinom oder eines primären Peritonealkarzinoms bei der Patientin 1 3

Aufgaben bei Müttern, Geschwistern und deren Kindern

etwas Mammakarzinom bei Schwestern/Töchtern/Nichten vor dem 30. Geburtstag 1 2 3

etwas unklares Mammakarzinom bei Schwestern/Töchtern/Nichten vor dem 51. Geburtstag 1 2 3

etwas uni- oder bilaterales Mammakarzinom bei Schwestern/Töchtern/Nichten, das erste vor dem 51. Geburtstag 1 2 3

etwas uni- oder bilaterales Mammakarzinom bei Schwestern/Töchtern/Nichten nach dem 51. Geburtstag 1 2 3

etwas Mammakarzinom bei Söhnen/Schwägern 1 2 3

etwas Ovarial-Tumorkarzinom oder eines primären Peritonealkarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten 1 2 3

Summe Patientin/Patient und deren Geschwister/Kinder A

B. Mütterliche Linie (incl. Mutter) Anzahl (Bitte ankreuzen) Geschw. Ergebnis

Mütter

etwas Mammakarzinom bei einer Angehörigen vor dem 30. Geburtstag 1 2 3

etwas unklares Mammakarzinom bei einer Angehörigen vor dem 51. Geburtstag 1 2 3

etwas bilaterales Mammakarzinom bei einer Angehörigen vor dem 51. Geburtstag 1 2 3

etwas uni- oder bilaterales Mammakarzinom bei einer Angehörigen nach dem 51. Geburtstag 1 2 3

etwas Mammakarzinom bei einem engem Verwandten 1 2 3

etwas Ovarial-Tumorkarzinom oder eines primären Peritonealkarzinoms bei einer Angehörigen 1 2 3

Summe mütterliche Linie B

C. Väterliche Linie (incl. Vater) Anzahl (Bitte ankreuzen) Geschw. Ergebnis

Väter

etwas Mammakarzinom bei einer Angehörigen vor dem 30. Geburtstag 1 2 3

etwas unklares Mammakarzinom bei einer Angehörigen vor dem 51. Geburtstag 1 2 3

etwas bilaterales Mammakarzinom bei einer Angehörigen vor dem 51. Geburtstag 1 2 3

etwas uni- oder bilaterales Mammakarzinom bei einer Angehörigen nach dem 51. Geburtstag 1 2 3

etwas Mammakarzinom bei einem engem Verwandten 1 2 3

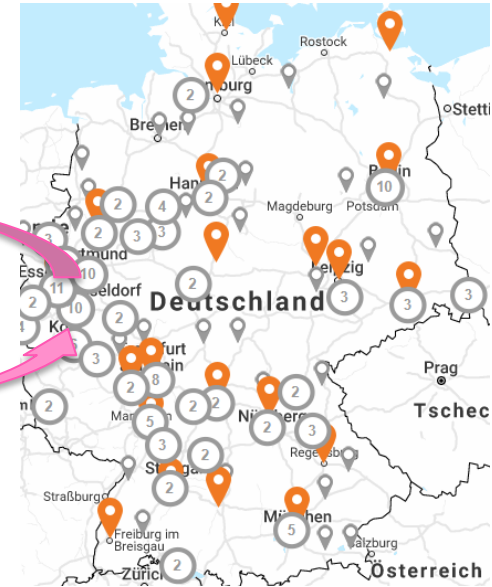
etwas Ovarial-Tumorkarzinom oder eines primären Peritonealkarzinoms bei einer Angehörigen 1 2 3

Summe väterliche Linie C

D. Der höhere Wert aus B und C D

E. Summe aus A und D = Risiko-Score (letztliche Belastung ab Score von 3) A+D

© 2016/2017, unverändert geändert: MK, Schneider Zentrum für das Deutsche Familiäre Brust- und Eierstockkrebs
*Dieses Testkriterium gehört zur Kategorie der bei Familien mit rezessivem familiärem Brust- und Eierstockkrebs



➔ 30% der Brustkrebspatientinnen erfüllen die „Testkriterien“

Checkliste abrufbar unter: http://www.aekwl.de/fileadmin/qualitaetsicherung/Zertifizierungsstelle/FB-erbliche_Belastung_V2016-01-06.pdf und unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html>

Referenz: Rhiem K et al., Breast J. 2019 May;25(3):455-460. doi: 10.1111/tbj.13257. Epub 2019 Apr 5.



Evidenzbasierte Kriterien für die Indikation einer Keimbahntestung

- mind. drei Frauen mit Mammakarzinomerkrankungen unabhängig vom Alter
- mindestens zwei Frauen mit Mammakarzinomerkrankungen, davon eine vor dem 51. Geburtstag,
- mindestens eine Frau mit Mammakarzinomerkrankung und eine Frau mit Ovarialkarzinomerkrankung unabhängig vom Alter oder eine an Brust- und Eierstockkrebs erkrankte Frau
- mindestens zwei Frauen mit Ovarialkarzinomerkrankungen unabhängig vom Alter,
- mindestens eine Frau mit Mammakarzinomerkrankung vor dem 36. Geburtstag,
- mindestens eine Frau mit einer bilateralen Mammakarzinomerkrankung, die erste vor dem 51. Geburtstag,
- mindestens ein Mann mit Mammakarzinomerkrankung und eine Frau mit Mamma- oder Ovarialkarzinomerkrankung unabhängig vom Alter
- mindestens eine Frau mit triple-negativer Mammakarzinomerkrankung vor dem 50. Geburtstag*
- mindestens eine Frau mit Ovarialkarzinomerkrankung vor dem 80. Geburtstag*
- **gelten nur in den Zentren des Dt. Konsortiums Fam. Brust- und Eierstockkrebs*

 Prädiktive Testung gesunder Angehöriger anbieten! (GenDG)

Brustkrebsinzidenz bei *BRCA1*-Mutationsträgerinnen

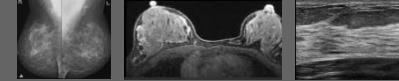
Alter (Jahre)	Inzidenzrate / 1000 Personenjahre (95% CI)	Jährliche Mammakarzinom Inzidenz (%)	Kumulatives Risiko (%, 95% CI)	IRR (95% CI)
25-30	12.8 (4.7-27.8)	0.87 (20-29 Jahre)	5.1 (2.3-11.0)	122.9 (45.1-267.6)
30-35	20.8 (10.8-36.4)		14.3 (9.3-21.8)	70.1 (36.2-122.4)
35-40	38.0 (23.2-58.7)	1.69 (30-39 Jahre)	29.2 (22.2-37.8)	62.6 (38.2-96.6)
40-45	21.5 (10.7-38.5)		36.3 (28.9-45.0)	18.4 (9.2-33.0)
45-50	23.6 (12.2-41.3)	1.99 (40-49 Jahre)	43.1 (35.5-51.6)	13.3 (6.9-23.2)
50-55	34.3 (17.1-61.4)		53.1 (44.8-62.0)	13.9 (6.9-24.8)
55-60	40.1 (16.1-82.7)	3.61 (50-59 Jahre)	61.8 (52.8-70.9)	15.0 (6.0-30.8)
gesamt	25.6 (20.3-31.9)	1.84 % (95%CI 1.3-2.6%)		23.9 (18.9-29.8)

This presentation is the intellectual property of UKK/FBZ and GBG.

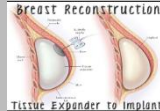
BRCA1/2-Mutation und Optionen im Umgang mit dem Risiko

Derzeit abwarten und nichts tun

Intensivierte Früherkennung-/nachsorge



Angebote präventiver
Optionen bei *BRCA1/2-*
Mutation



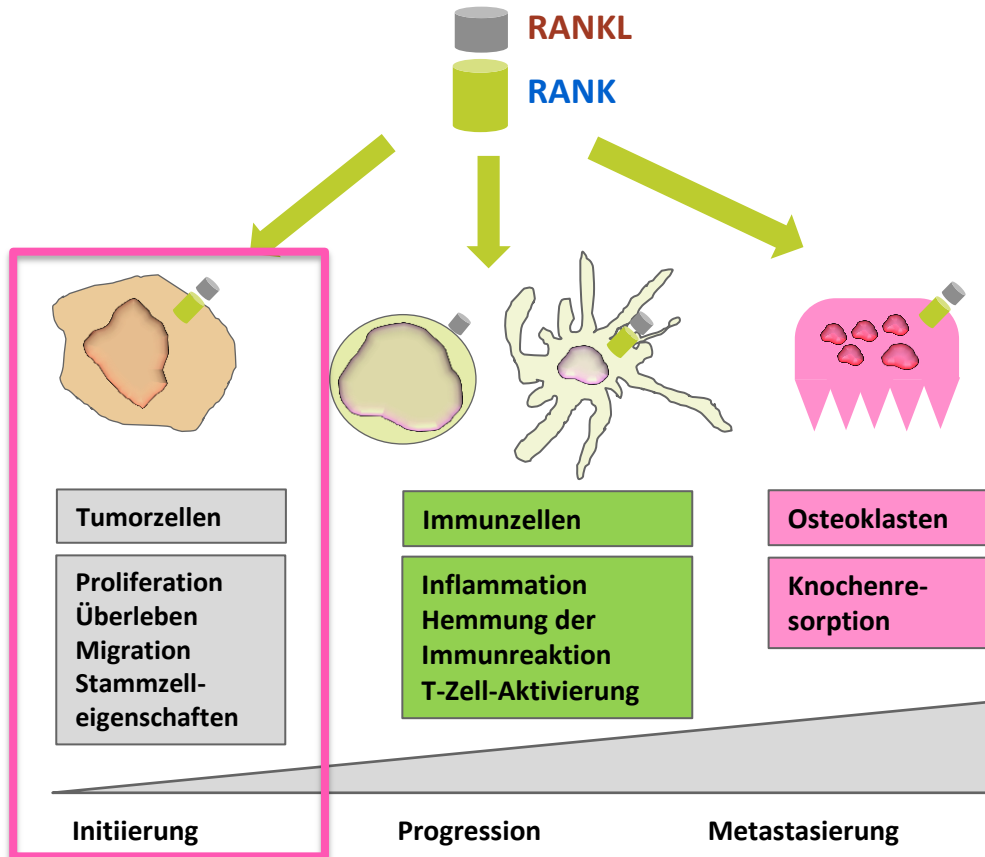
Risiko-reduzierende
bilaterale/kontralaterale Mastektomie



Risiko-reduzierende beidseitige Salpingo-
Oophorektomie

Osteoporose

RANK als therapeutisches Tumortarget



Zusammenfassung:

RANK wird vorwiegend in Tumoren mit höherem Grading, höherem Proliferationsindex und mit fehlenden Hormonrezeptoren exprimiert. Hohe RANK-Expression korreliert mit:

- Hoher Metastaseninzidenz
- Schlechtem Ansprechen auf CT

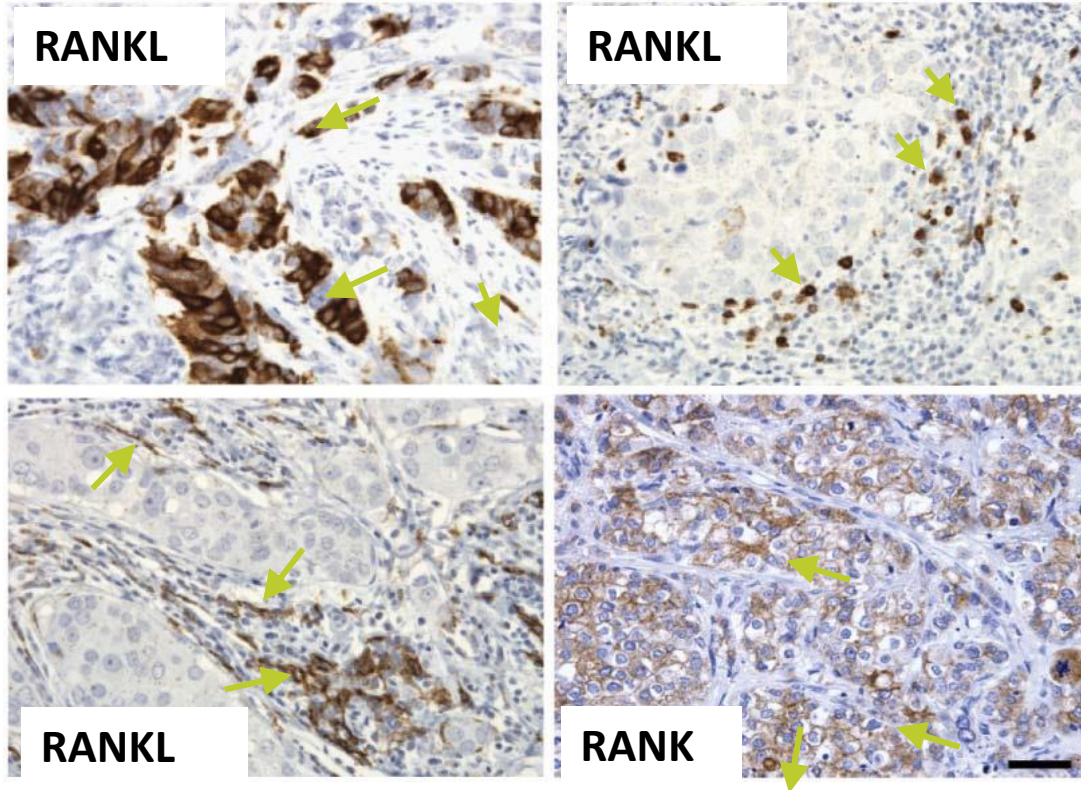
Denosumab:

- vollhumaner monoklonaler Antikörper
- hohe Affinität und Spezifität für humanen RANK-Ligand





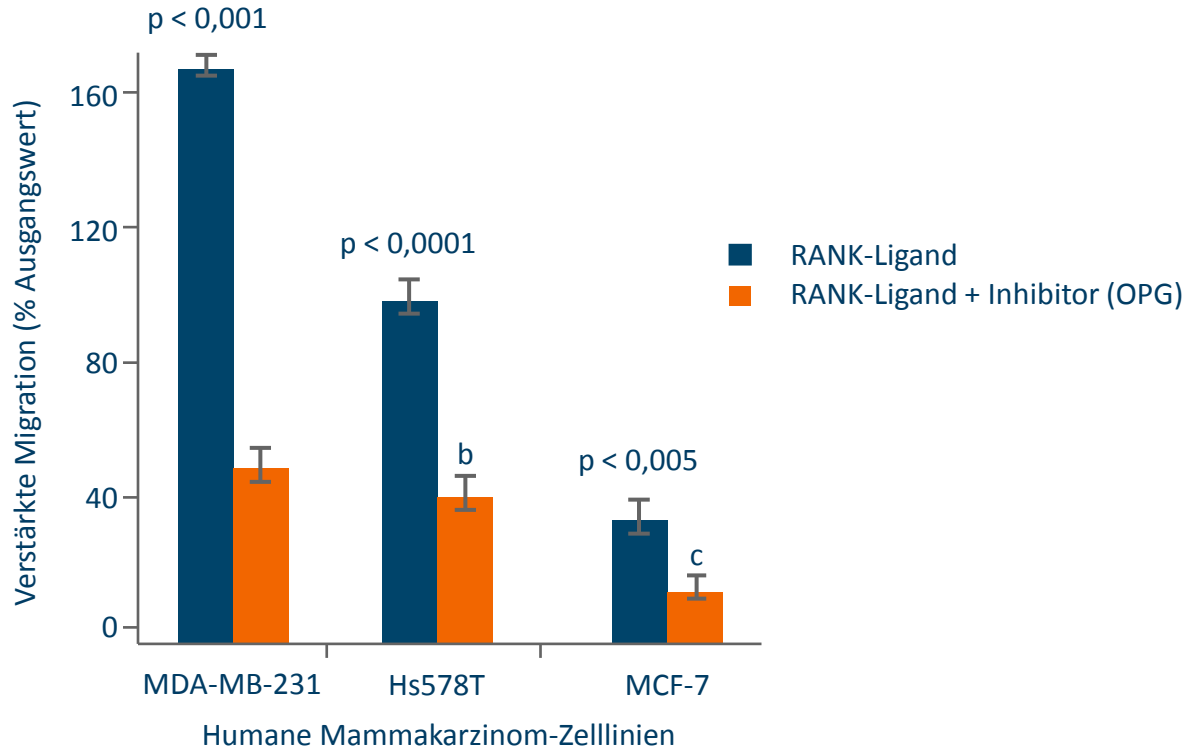
RANK und RANK-Ligand werden beim Menschen in primären Mammakarzinomen exprimiert



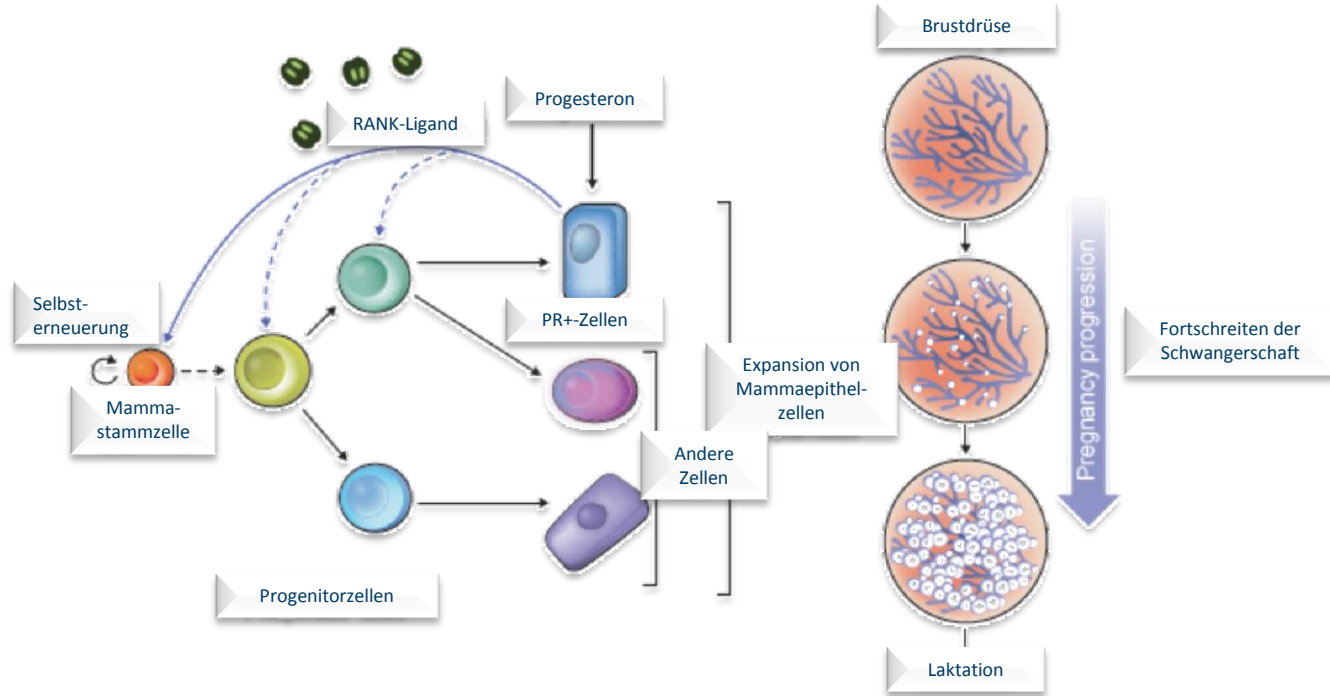
This presentation is the intellectual property of UKK/FBZ and GBG.



RANK-Ligand fördert, RANK-Ligand-Blockade hemmt die Migration von RANK-exprimierenden Mammakarzinomzellen

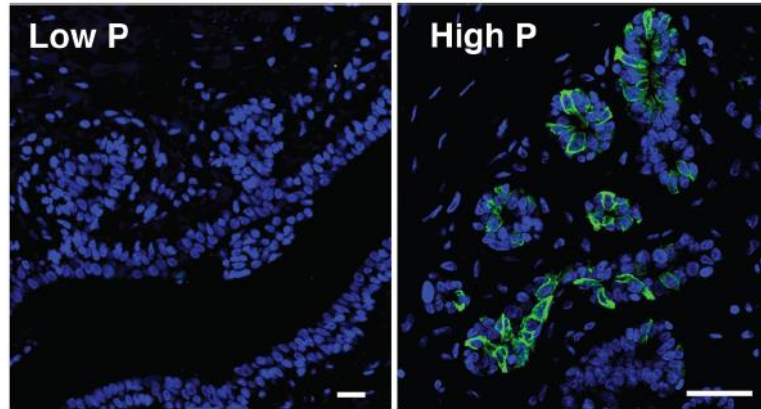


RANK-Ligand vermittelt in Mausmodellen die Wirkung von Progesteron auf Brust-Stammzellen



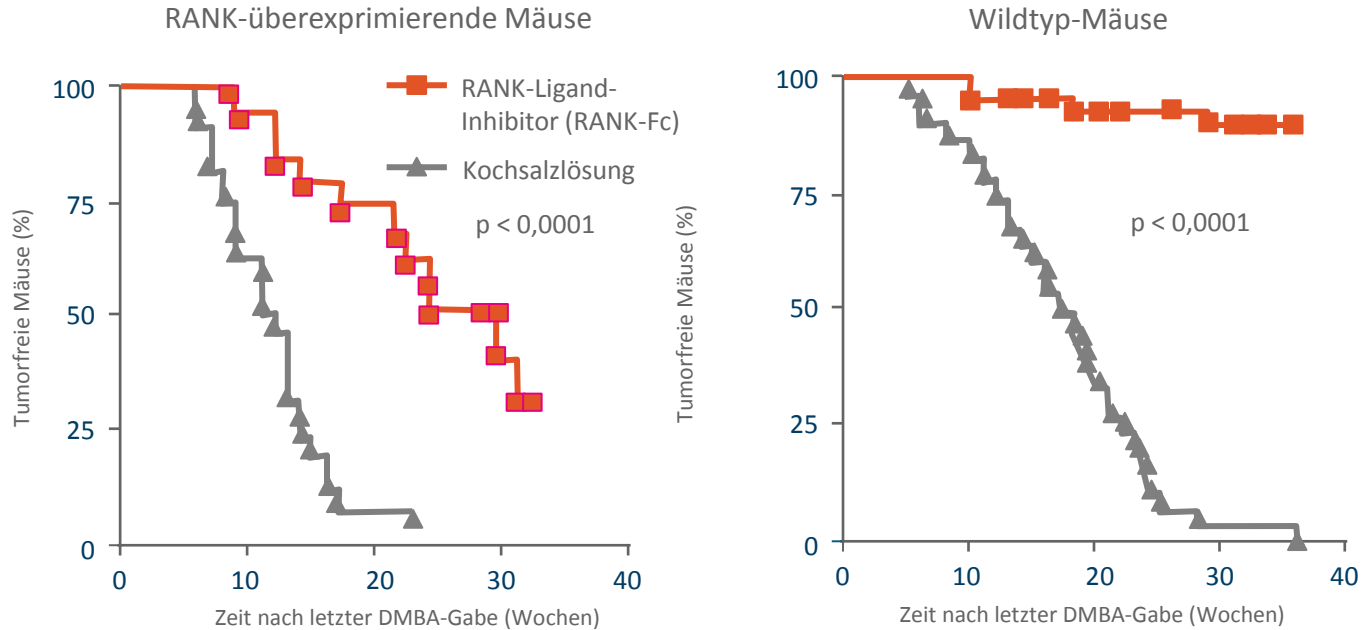
Progesteronspiegel und RANK-Ligand-Protein in menschlichem Brustepithel

RANK-Ligand-Expression *in vivo* in Anti-RANK-Ligand-Antikörper- gefärbten (grün) menschlichen Brustgewebsschnitten



- Rank-Ligand-Expression im Brustepithel durch Progesteron gesteuert
- Progesteron/Rank-Ligand ist eine wichtige Regulationsachse in der Brust

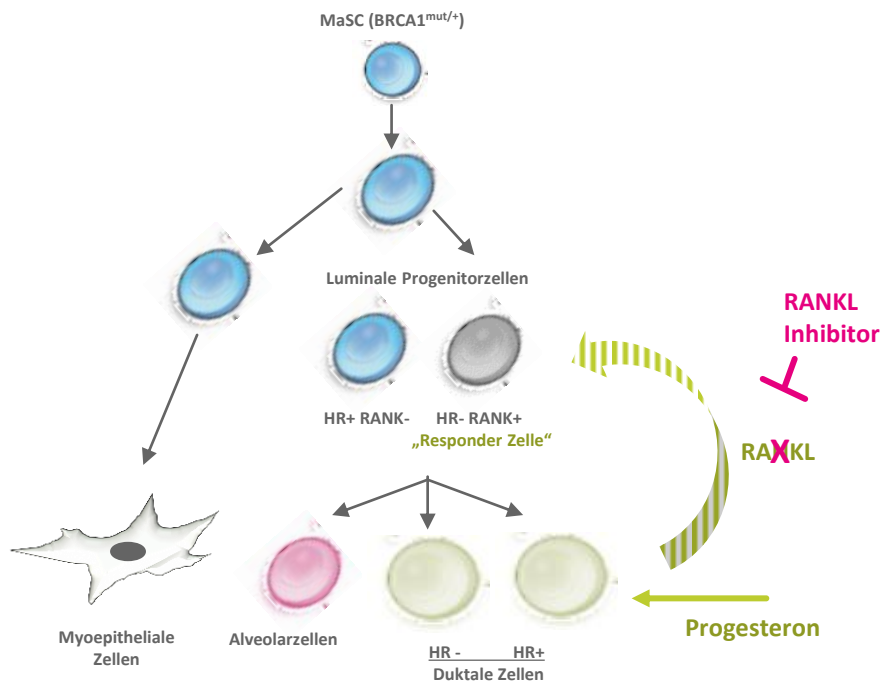
RANK-Ligand vermittelt in Mausmodellen die Progesteron-induzierte Mammakarzinomentstehung



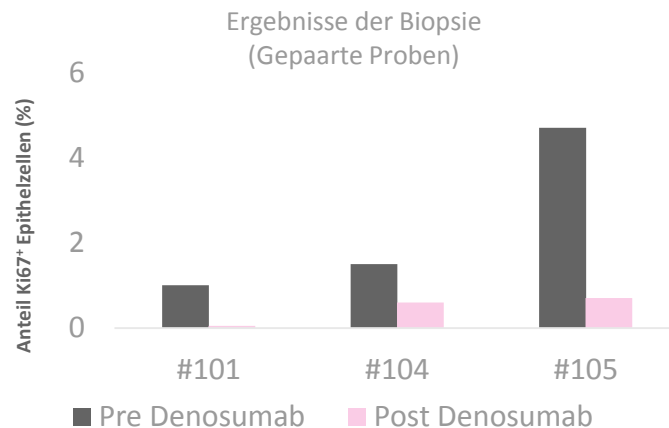
Rank-Ligand-Hemmung verzögert bei Karzinogen-behandelten Mäusen die Bildung von Mammakarzinomen

RANK-Ligand als therapeutisches Target bei der Prävention des *BRCA1*-assoziierten Mammakarzinoms

Die Hemmung von Progenitorzellen als Präventionsstrategie



Bei der **BRCA-D Pilot-Studie** wurde das Brustgewebe von Patientinnen mit Mutation im **BRCA1-Gen** vor und nach Gabe von Denosumab untersucht. Dabei wurde das Ki67-Protein als Proliferations-Marker verwendet.



This presentation is the intellectual property of UKK/FBZ and GBG.

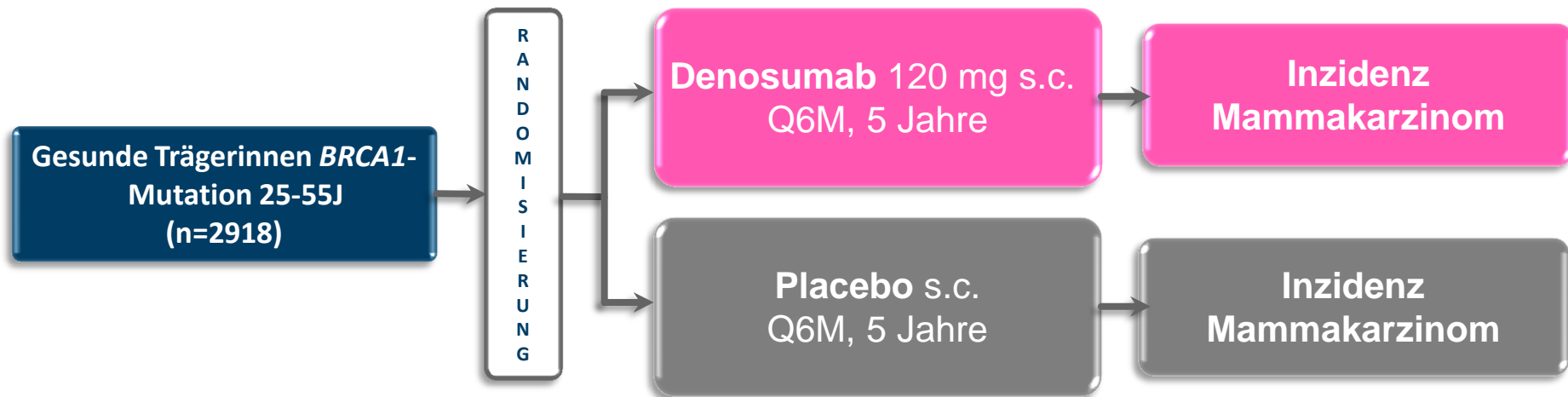
BRCA-P: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center, International Phase 3 Study to determine the Preventive Effect of Denosumab on Breast Cancer in Women carrying a *BRCA1* Germline Mutation

Study Code/Identifier:

ABCSG: ABCSG 50

EudraCT-No: 2017-002505-35

Primäranalyse



Global Lead: Christian Singer, ABCSG

Deutschland: Rita Schmutzler, Kerstin Rhiem DK-FBEK

Finanzierung durch BMBF



Primärer Endpunkt

- Zeit bis zum Auftreten von Brustkrebs (invasiv/DCIS)

Sekundäre Endpunkte

- Zeit bis inv. Brustkrebs
- Zeit bis TNBC
- Zeit bis Ovarial-, Tuben-, Peritonealkarzinom (wenn keine PBSO)
- Zeit bis zu anderen Malignomen (inkl. *BRCA1*-assoziierte Karzinome außer Mamma-/Ovarial)
- Frakturen bei prä-/postmenopausalen Frauen
- Häufigkeit von Mammabiopsien (benigne Läsionen)



Einschlusskriterien

- Frauen mit pathogener Variante (Klasse 4/5) in *BRCA1*
- Alter ≥ 25 Jahre und ≤ 55 Jahre zum Zeitpunkt der Randomisation
- Kein Hinweis auf Brustkrebs (MRI, MG, klin. Untersuchung) innerhalb 6 Mon. vor Randomisation
- Kein klinischer Hinweis auf Ovarialkarzinom
- Negativer Schwangerschaftstest
- Keine geplante Brustoperation
- ECOG 0-1
- Schriftliches Einverständnis

Ausschlusskriterien

- Bilaterale Mastektomie vorgenommen
- Vorgeschichte mit Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom
- Vorgeschichte mit Brustkrebs
- Vorgeschichte mit invasiver Krebserkrankung (außer Basaliom...)
- Schwangerschaft und Stillzeit (innerhalb der letzten 2 Monate vor Randomisation)
- Keine Anwendung effizienter Verhütungsmethoden (bis 5 Monate nach Beendigung der Denosumab/Plazebo-Gabe (Monitoring vor jeder Denosumab/Plazebo-Gabe)
- Klinisch relevante Hypokalzämie oder Serum $CA^{2+} < 2.0 \text{ mmol/L}$ ($< 0.8 \text{ mg/dL}$)



Exclusion criteria

- Tamoxifen, Raloxifen oder AI in den letzten 3 Monaten vor Randomisation und für eine Dauer von mehr als 3 Jahren (laufende oder vorherige HRT ist gestattet)
- Vorhergehende Anwendung von Denosumab
- Anamnese einer Kieferosteonekrose/-myelitis oder Zahn-/Kieferbedingungen, die eine oralchirurgischen Implikationen inkl. Zahnextraktion innerhalb von 3 Monaten nach Einschluss in die Studie
- Gleichzeitige Behandlung mit Bisphosphonaten / anti-angiog. Substanzen
- Schwere medizinische oder psychiatrische Erkrankungen
- Aktive Hepatitis B/C , HI-Virusinfektion
- HIV Infektion

BRCA-P Collaborative academic study by



Trial Chair and Global PI:

Christian Singer, Prof. MD, MPH
Medical University of Vienna, Department of
OB/GYN
Währinger Gürtel 18-20, 1090 Vienna
Austria
Phone: +43 1 40400 28010
Email: christian.singer@meduniwien.ac.at

National PI UK:

Gareth Evans, Prof. MD
Manchester Academic Health Science Centre,
The University of Manchester,
Central Manchester University Hospitals NHS
Foundation Trust,
Saint Mary's Hospital, Oxford Road, Manchester
M13 9WL, UK
Phone: +44 (0)161 275 5619
Email: gareth.evans@cmft.nhs.uk

National PI Israel:

Shani Paluch-Shimon, MBBS, MSc
Ephrat Lahad; MD, PhD
Shaare Zedek Medical Centre,
Jerusalem
ISRAEL
Phone: +972 3 530 2988
Email: shanips@szmc.org.il
lahad@szmc.org.il

Global Co-PI:

Geoffrey Lindeman, Prof. MD, PhD
Familial Cancer Centre
Royal Melbourne Hospital and Peter MacCallum
Cancer Centre
Grattan Street, Parkville, VIC 3050
Australia
Phone: +61-3-9345-2611
Email: lindeman@wehi.edu.au

National PI Spain :

Joan Brunet Vidal, MD, PhD
Catalan Institute of Oncology
Hospital Duran i Reynals
3a planta - Gran Via de l'Hospitalet, 199
08908 Hospitalet de Llobregat
Barcelona - Spain
Phone: +34 93 260 74 11
Email: jbrunet@iconcologia.net

National PI US:

Judy E Garber, MD, MPH
Director, Center for Cancer Genetics and
Prevention, Susan F. Smith Center for Women's
Cancers
Dana-Farber Cancer Institute
450 Brookline Avenue
Boston, MA 02215
Phone: +1 (617) 632 5961
Email: judy_garber@dfci.harvard.edu



HERZLICHEN
DANK!

Kontakte

- **Projektmanagement: Dr. Laura Schöllhorn**
Laura.Schoellhorn@gbg.de
- **Monitoring:**
Nadine Jesche