

BRCA-P / ABCSG 50

eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische, internationale Phase-3-Studie zur Bestimmung der präventiven Wirkung von Denosumab auf Brustkrebs bei Frauen mit einer *BRCA1*-Keimbahnmutation



gefördert durch:



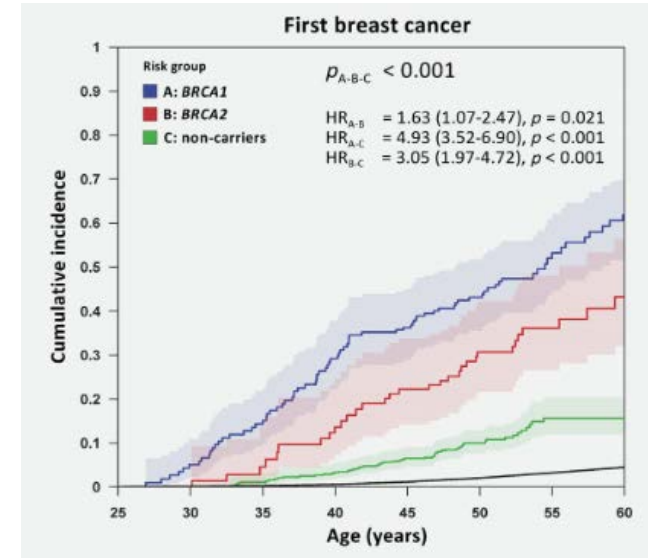


- **Beratung/Vortragshonorare**
 - AstraZeneca, MSD, Amgen

Brustkrebsinzidenz bei *BRCA1*-Mutationsträgerinnen

<i>BRCA1</i> carriers			
Age group (years)	Incidence rate per 1,000 PY (95%CI)	Cumulative Risk ¹ % (95%CI)	IRR (95%CI)
25 to <30	12.8 (4.7–27.8)	5.1 (2.3–11.0)	122.9 (45.1–267.6)
30 to <35	20.8 (10.8–36.4)	14.3 (9.3–21.8)	70.1 (36.2–122.4)
35 to <40	38.0 (23.2–58.7)	29.2 (22.2–37.8)	62.6 (38.2–96.6)
40 to <45	21.5 (10.7–38.5)	36.3 (28.9–45.0)	18.4 (9.2–33.0)
45 to <50	23.6 (12.2–41.3)	43.1 (35.5–51.6)	13.3 (6.9–23.2)
50 to <55	34.3 (17.1–61.4)	53.1 (44.8–62.0)	13.9 (6.9–24.8)
55 to <60	40.1 (16.1–82.7)	61.8 (52.8–70.9)	15.0 (6.0–30.8)
Total	25.6 (20.3–31.9)	–	23.9 (18.9–29.8)

Inzidenzrate, kumulatives Risiko und Inzidenzraten Ratio (IRR) für die erste Brustkrebserkrankung



kumulatives Brustkrebsrisiko in Abhängigkeit vom Risikostatus

Medikamentöse Prävention für BRCA1/2-assoziiertes Mammakarzinom?

N=3743 (BRCA1= 2343, BRCA2= 1400 , 21436 PJ)

	2017			2013		
	Total	CBC	HR (95% CI) p-value	Total	CBC	HR (95% CI) p-value
	N	N		N	N	
BRCA1						
Combined*						
Tam 1st BC						
No	1761	514	1.00	1200	338	1.00
Yes	582	129	0.77 (0.63-0.95) 0.01	383	35	0.38 (0.27-0.55) <0.001
Prospective						
Tam 1st BC						
No	984	132	1.00	481	54	1.00
Yes	369	40	0.82 (0.57-1.20) 0.31	176	12	0.58 (0.29-1.13) 0.1
BRCA2						
Combined*						
Tam 1st BC						
No	636	166	1.00	427	115	1.00
Yes	764	99	0.58 (0.44-0.76) <0.001	454	32	0.33 (0.22-0.50) <0.001
Prospective						
Tam 1st BC						
No	389	46	1.00	191	21	1.00
Yes	497	35	0.68 (0.40-1.15) 0.15	235	13	0.48 (0.22-1.05) 0.07

*Combined = retrospective and prospective, N=number, BRCA1 & BRCA2=mutation carriers, Tam 1st BC= Tamoxifen for 1st Breast Cancer

BRCA1 ER pos.: HR 0.45 (95%CI 0.17-1.22), p=0.12
BRCA1 ER neg.: HR 0.87 (95%CI 0.45-1.67), p=0.67

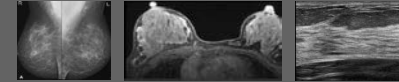
BRCA2 ER pos.: HR 0.33 (95%CI 0.15-0.74), p=<0.007
BRCA2 ER neg.: HR 1.12 (95% CI 0.27-4.70), p=0.88

Tamoxifen bei 1. BC kann das kontralaterale BC Risiko bei ER pos. BRCA-assoziiertem BC senken.
Diese Daten unterstützen keine Empfehlung zur Tamoxifeneinnahme zur Reduktion des CBC Risikos von BRCA-Mutationsträgerinnen mit ER neg. BC.

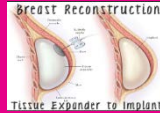
BRCA1/2-Mutation und Präventionsangebote

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

Inzidenz des familiären Mammakarzinoms

Checkliste zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Brust- und/oder Eierstock incl. DCIS und Borderline

Name Patientin/Patient: Geburtsdatum:

A. Patientin und deren Geschwister / Kinder

Auftreten bei Patientin/Patient	Anzahl	Gewichtung	Ergebnis
eines Mammakarzinoms bei der Patientin vor dem 36. Geburtstag	3	2	0
eines triple-negativen Mammakarzinoms bei der Patientin vor dem 60. Geburtstag*	3	3	0
eines unilateralen Mammakarzinoms bei der Patientin vor dem 50./51.* Geburtstag	2	2	0
eines bilateralen Mammakarzinoms bei der Patientin, das erste vor dem 50./51.* Geburtstag	3	3	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei der Patientin nach dem 51. Geburtstag	1	1	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei dem Patienten (männlich)	2	2	0
eines Ovarialkarzinoms bei der Patientin vor dem 60. Geburtstag*	3	3	0
eines Ovarial-/Tuben-primären Peritonealkarzinoms bei der Patientin	2	2	0
Auftreten bei Kindern, Geschwistern und deren Kindern			
eines Mammakarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten vor dem 36. Geburtstag	3	3	0
eines unilateralen Mammakarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten vor dem 50./51.* Geburtstag	2	2	0
eines bilateralen Mammakarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten, das erste vor dem 50./51.* Geburtstag	3	3	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten nach dem 51. Geburtstag	1	1	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei Brüdern/Söhnen/Neffen	2	2	0
eines Ovarial-/Tuben-primären Peritonealkarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten	2	2	0
Summe weitere mütterliche Linie	A		0

B. Mütterliche Linie (incl. Mütter)

Auftreten	Anzahl	Gewichtung	Ergebnis
eines Mammakarzinoms bei einer Angehörigen vor dem 36. Geburtstag	3	3	0
eines unilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen vor dem 50./51.* Geburtstag	2	2	0
eines bilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen, das erste vor dem 50./51.* Geburtstag	3	3	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen nach dem 51. Geburtstag	1	1	0
eines Mammakarzinoms bei einem angehörigen Mann	2	2	0
eines Ovarial-/Tuben-primären Peritonealkarzinoms bei einer Angehörigen	2	2	0
Summe weitere mütterliche Linie	B		0

C. Väterliche Linie (incl. Vater)

Auftreten	Anzahl	Gewichtung	Ergebnis
eines Mammakarzinoms bei einer Angehörigen vor dem 36. Geburtstag	3	3	0
eines unilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen vor dem 50./51.* Geburtstag	2	2	0
eines bilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen, das erste vor dem 50./51.* Geburtstag	3	3	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen nach dem 51. Geburtstag	1	1	0
eines Mammakarzinoms bei einem angehörigen Mann	2	2	0
eines Ovarial-/Tuben-primären Peritonealkarzinoms bei einer Angehörigen	2	2	0
Summe väterliche Linie	C		0

D. Der höhere Wert aus B und C **D**

E. Summe aus A und D = Risiko-Score **A+D**



Ausfüllhinweis

Zunächst wird die Anzahl bekannter Erkrankungsfälle bei den Geschwistern und Kindern, einschließlich der aktuellen Erkrankung der Patientin sowie in der mütterlichen und väterlichen Linie erfragt.

Diese Zahlen werden mit den jeweiligen Gewichtungen multipliziert. Dann wird die Summe aus diesen Ergebnissen errechnet und in die Felder A und B und C eingetragen.

Der höhere der beiden Werte aus den Feldern B und C wird in Feld D eingetragen.

Der Gesamtscore errechnet sich dann aus der Summe der Felder A und D.

Eine Risikoberatung in den ausgewiesenen Zentren ist bei Scores ≥ 3 Punkten zu empfehlen. *Diese Einschlusskriterien gelten nur in Kooperation mit den zertifizierten FBREK-Zentren, die diese im Rahmen der Wissen gemeterendes Versorgung validieren. Die anderen Einschlusskriterien entsprechen den Vorgabe des ERM. Version: 11. Januar 2022 (C) Ärztekammer Westfalen-Lippe, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Senologie, Deutsches Konsortium für Erlernen Brust- und Eierstockkrebs



30% der Brustkrebspatientinnen erfüllen die „Testkriterien“

Genetische Testungen

Familiäre Indikation

- mind. drei Frauen mit Mammakarzinom unabhängig vom Alter
- mindestens zwei Frauen mit Mammakarzinom, davon eine vor dem 51. Geburtstag,
- mindestens eine Frau mit Mammakarzinom und eine Frau mit Ovarialkarzinom unabhängig vom Alter oder eine an Brust- und Eierstockkrebs erkrankte Frau
- mindestens zwei Frauen mit Ovarialkarzinom unabhängig vom Alter,
- mindestens eine Frau mit Mammakarzinom vor dem 36. Geburtstag,
- mindestens eine Frau mit einer bilateralen Mammakarzinom, die erste vor dem 51. Geburtstag,
- mindestens ein Mann mit Mammakarzinom und eine Frau mit Mamma- oder Ovarialkarzinomerkrankung unabhängig vom Alter
- mindestens eine Frau mit triple-negativem Mammakarzinom vor dem 60. Geburtstag*
- mindestens eine Frau mit Ovarialkarzinomerkrankung vor dem 80. Geburtstag*
- **gelten nur in den Zentren des Dt. Konsortiums Fam. Brust- und Eierstockkrebs*

Therapeutische Indikation

z.B. Her2 neg. Mammakarzinom



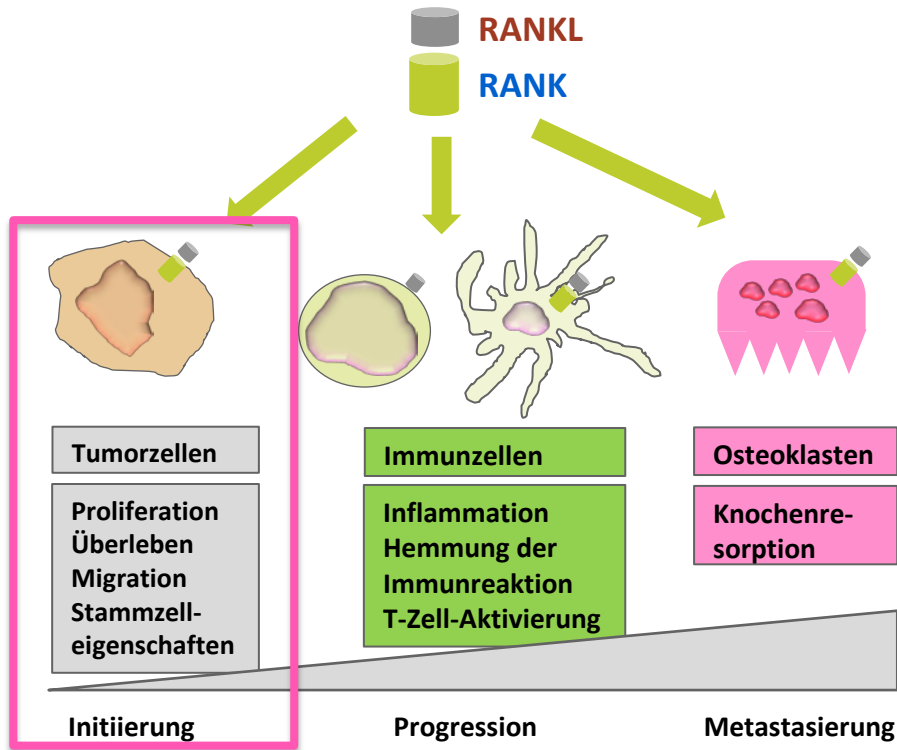
OlympiAD

 Prädiktive Testung gesunder Angehöriger anbieten! (GenDG)

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

Referenz: Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/>, Kast K et al., J Med Genet 2016;53:465-71

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

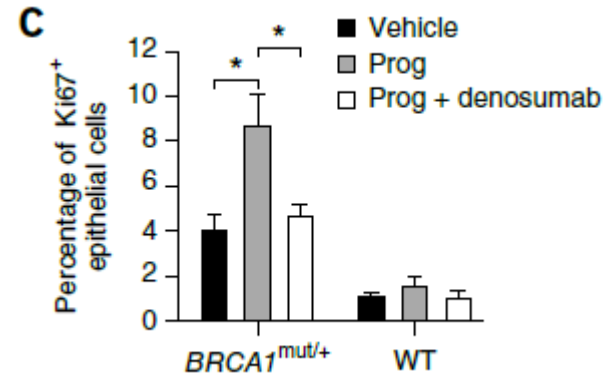
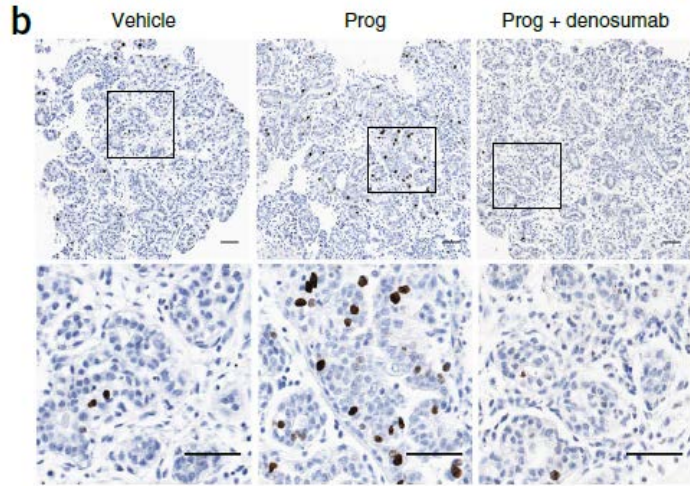
Denosumab:

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



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

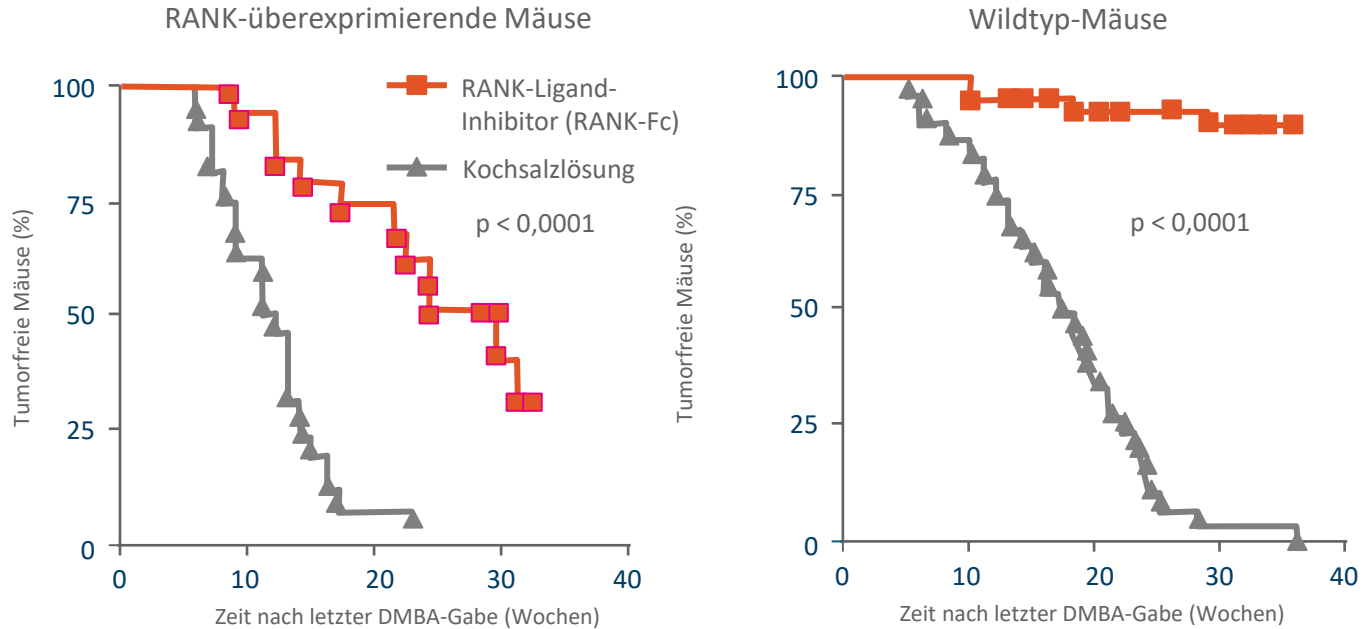
RANKL ist für die Progesteron-vermittelte Zellproliferation in *BRCA1*mut/+ Brustgewebe erforderlich



Ki67-Immunfärbung, *BRCA1*mut/+ Brustgewebe

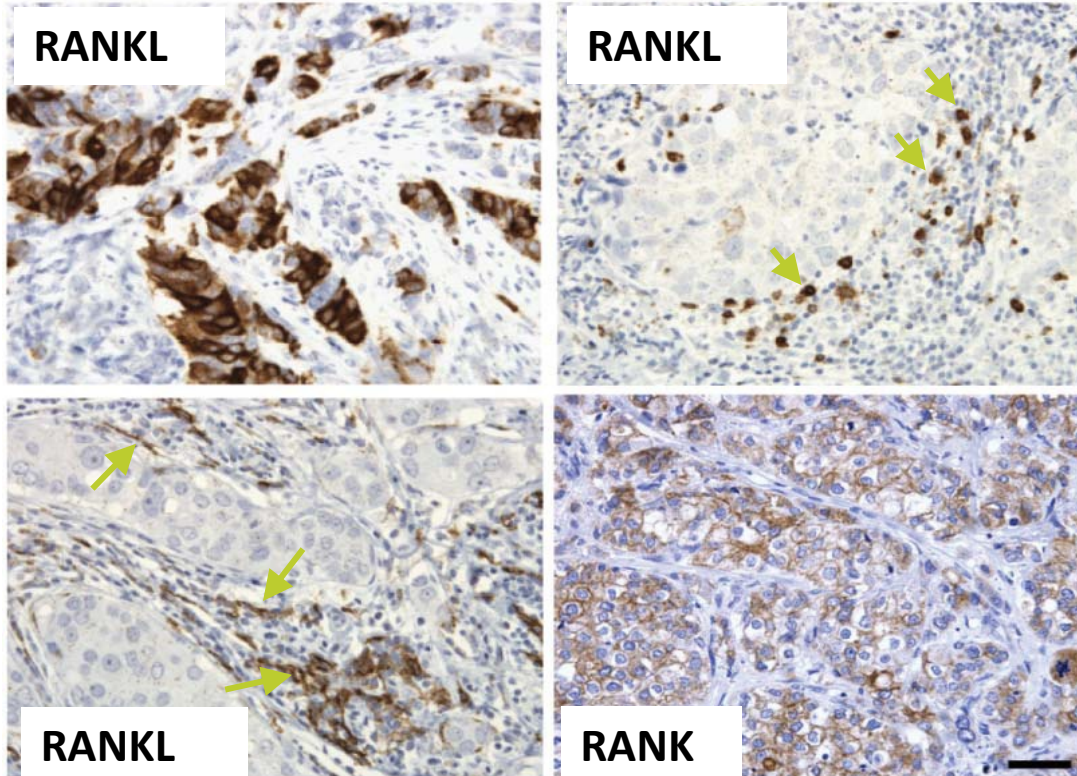
Quantifizierung der proliferativen Reaktion von *BRCA1*mut/+ (n = 5 Patienten) oder WT (n = 4 Patienten) Organoiden auf Progesteron ± Denosumab für 24 h

RANK-Ligand vermittelt in Mausmodellen die Progesteron-induzierte Mammakarzinomentstehung



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

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

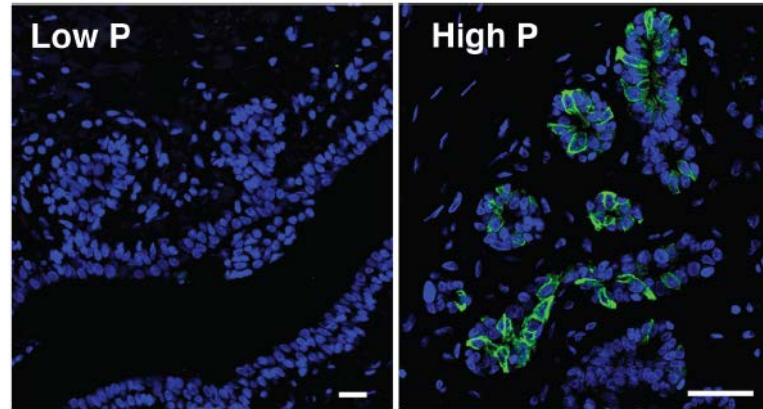


This presentation is the intellectual property of UKK/FBZ and GBG.

Referenz: Gonzalez-Suarez E, et al. *Nature*. 2010;468:103-107.

Progesteronspiegel und RANK-Ligand-Protein in menschlichem Brustepithel

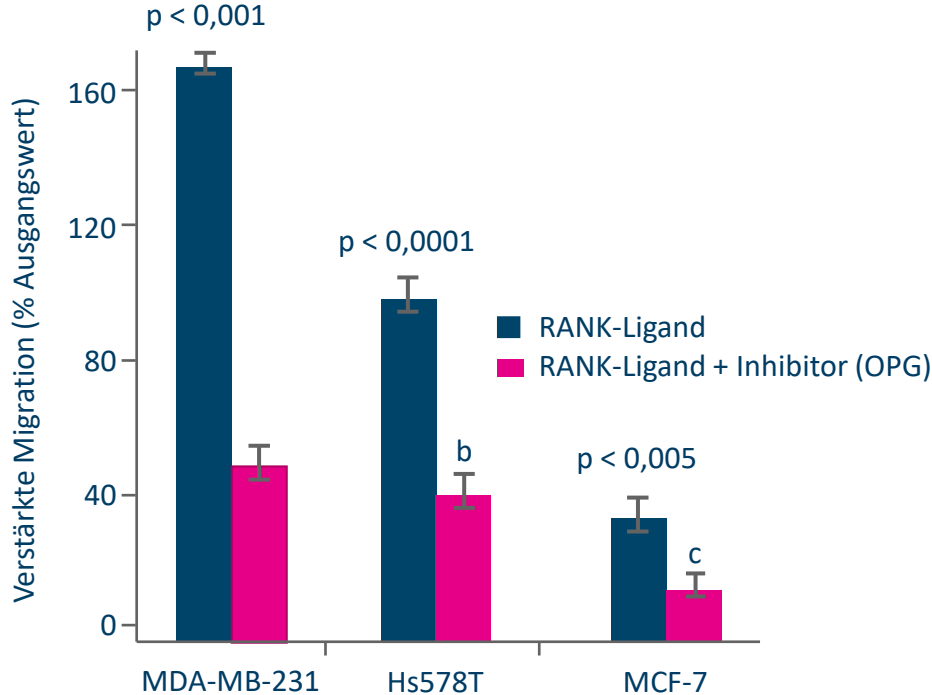
RANK-Ligand-Expression *in vivo* in Anti-RANK-Ligand-Antikörper- gefärbten (grün) menschlichen Brustgewebsschnitten



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

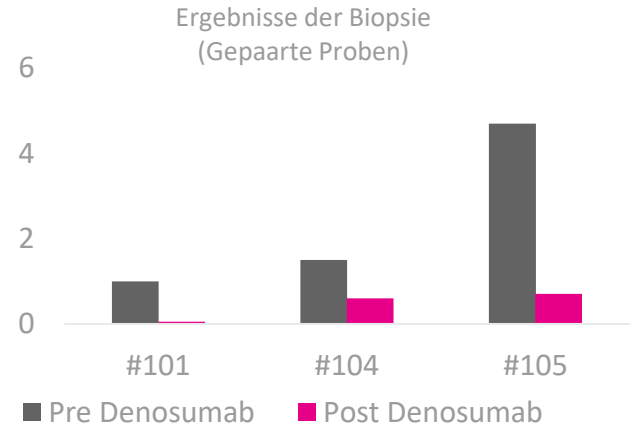
RANK-Ligand fördert, RANK-Ligand-Blockade hemmt die Migration/Proliferation

RANK-exprimierenden Mammakarzinomzellen



Humane Mammakarzinom-Zelllinien

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.



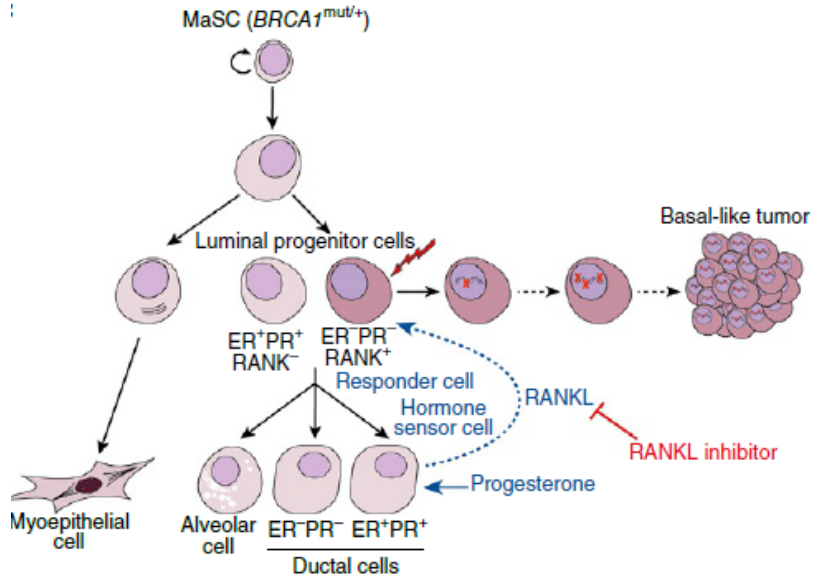
Legende: OPG, Osteoprotegerin.

Referenz: Jones DH, et al. *Nature*. 2006;440:692–6.

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

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

Die Hemmung von Progenitorzellen als
Präventionsstrategie



Modell der Progression von BRCA1mut/+ RANK+
Vorläuferzellen zu einem basalen Brusttumor:

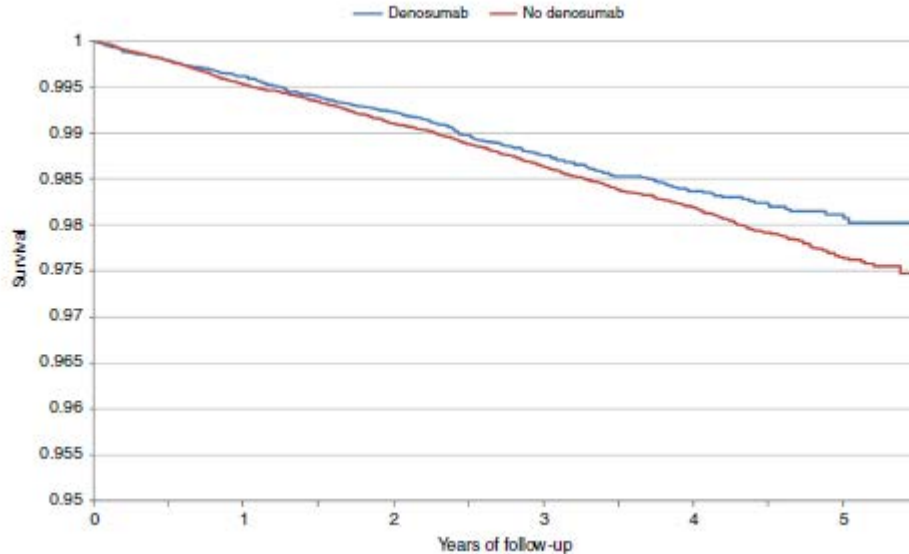
Die BRCA1mut/+-assoziierte Tumorigenese könnte durch den Erwerb genetischer Veränderungen in der proliferativen RANK+ luminalen Vorläuferzellgruppe entstehen.

Die RANKL-Blockade hemmt die mitogene Signalübertragung von reifen duktaalen Zellen (Hormonsensorenzellen) zu RANK+ luminalen Vorläuferzellen (Responderzellen).



populationsbasierte Kohortenstudie n= 100.368

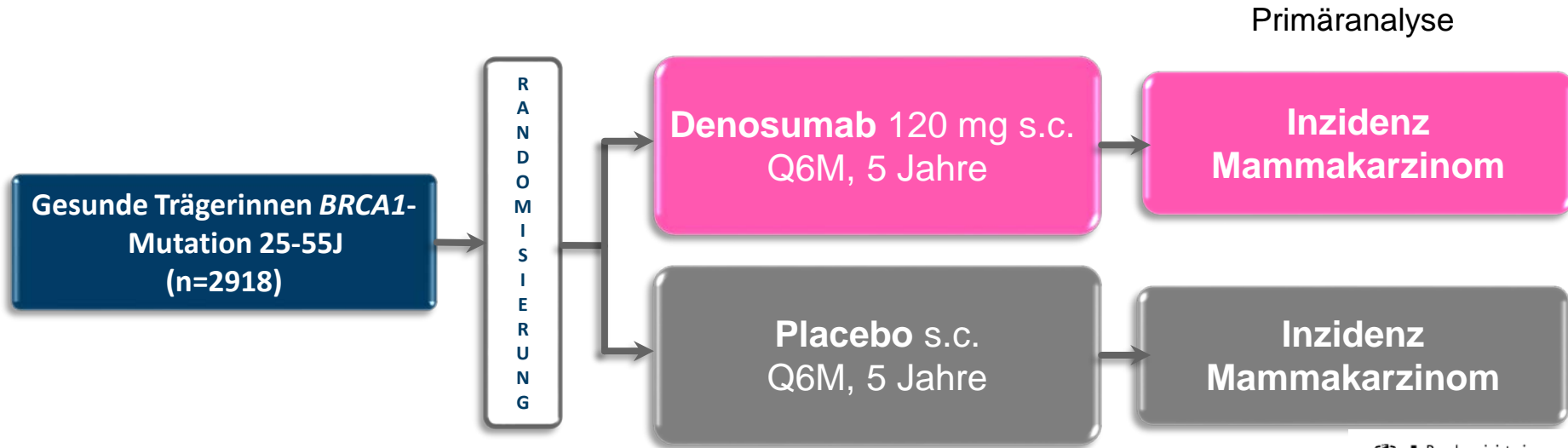
um 13% reduziertes Brustkrebsrisiko (HR=0.87; 95%CI 0.76-1.00)



Kaplan-Meier curve of breast cancer-free survival over follow-up time by denosumab use

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

Referenz: Giannakeas et al., British Journal of Cancer (2018) 119:1421–1427; <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0225-4>



Global Lead: Christian Singer, ABCSG
 Deutschland: Rita Schmutzler, Kerstin Rhiem DK-FBEK

Förderung durch





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 $CA^{2+} < 2.0 \text{ mmol/L}$ ($< 0.8 \text{ mg/dL}$)

Ausschlusskriterien

- 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



Start	Q3 2022
Rekrutierungsphase	24 Monate
Behandlungsdauer	60 Monate
FU	60 Monate (bis zur Erreichung von 167 Events)
Okt 2021	Einreichung bei EK und PEI
März 2022	Genehmigung PEI erfolgt Genehmigung EK steht aus



Projektmanagement

operativ: Prof. Dr. med. Kerstin Rhiem
Uniklinik Köln, FBZ
kerstin.rhiem@uk-koeln.de

regulatorisch: GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg
brcap@gbg.de

Monitoring GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg
Nadine Jesche

HERZLICHEN
DANK!