**COMUNICATO STAMPA**

**L’Agenzia Italiana del Farmaco ha stabilito il via libera alla molecola nella malattia iniziale**

**TUMORE DEL SENO IN STADIO PRECOCE CON MUTAZIONE BRCA:**

**AIFA APPROVA LA RIMBORSABILITÀ DI OLAPARIB**

**LA TERAPIA MIRATA RIDUCE DEL 42% IL RISCHIO DI RECIDIVA**

***Cambia la pratica clinica delle forme ereditarie. Migliora la sopravvivenza globale. Il test genetico, che può influenzare anche l’intervento chirurgico, va eseguito al momento della diagnosi ed esteso ai familiari***

*Milano, 30 novembre 2023* – Inizia una nuova era nel trattamento delle forme ereditarie del tumore della mammella, in particolare in presenza di mutazione dei geni BRCA, grazie a una terapia mirata, olaparib. L’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha approvato la rimborsabilità di olaparib in monoterapia o in associazione con la terapia endocrina per il trattamento adiuvante, cioè successivo all’intervento chirurgico, di pazienti adulti con cancro della mammella allo stadio iniziale ad alto rischio, negativo per il fattore di crescita epidermico umano (HER2-negativo) e con mutazioni nella linea germinale BRCA1/2, precedentemente trattati con chemioterapia neoadiuvante (cioè prima della chirurgia) o adiuvante (Gazzetta Ufficiale del 26 ottobre 2023, Serie generale n.251). Le nuove prospettive aperte dall’approvazione di AIFA nel trattamento della neoplasia sono approfondite oggi in una conferenza stampa a Milano.

Ad agosto 2022, la Commissione Europea ha approvato olaparib in questa indicazione, sulla base dei risultati dello studio di Fase III OlympiA, pubblicati nel “The New England Journal of Medicine”. Olaparib ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente rilevante della sopravvivenza libera da malattia invasiva, riducendo il rischio di recidiva del 42%. Inoltre, la terapia mirata ha evidenziato un miglioramento della sopravvivenza globale, riducendo il rischio di morte del 32%.

“Cambiano radicalmente le prospettive di cura per le pazienti con una specifica forma ereditaria di carcinoma mammario, cioè per le donne con mutazione di uno o entrambi i due geni denominati BRCA1 e BRCA2 - spiega **Michelino De Laurentiis**, Direttore del Dipartimento di Oncologia Senologica e Toraco-Polmonare, Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione ‘G. Pascale’ di Napoli -. In presenza di una mutazione BRCA, il tumore della mammella tende a manifestarsi in una popolazione più giovane rispetto all’età media di diagnosi. La maggior parte di questi tumori, quando identificati in fase precoce, guarisce. Non tutti però e una parte presenta un rischio più elevato. Da qui la necessità di nuovi strumenti di cura efficaci. Olaparib colpisce specificamente le mutazioni dei geni BRCA1 e 2, per ridurre ulteriormente il rischio di recidiva e aumentare le probabilità di guarigione definitiva. L’approvazione da parte di AIFA introduce una terapia adiuvante aggiuntiva per le pazienti con malattia in stadio precoce, ad alto rischio di recidiva, già trattate con terapia neoadiuvante e per le donne operate direttamente e che hanno già seguito la terapia adiuvante standard”.

Nel 2022, in Italia, sono stati stimati 55.700 nuovi casi di carcinoma mammario. La presenza di una mutazione BRCA si rileva in circa il 5% delle pazienti. Olaparib è già rimborsato nel nostro Paese per il trattamento di pazienti con cancro della mammella localmente avanzato o metastatico triplo negativo, con mutazioni germinali di BRCA, precedentemente trattati con chemioterapia.

“Ora è possibile offrire i benefici di olaparib in un setting più precoce, per contribuire a ridurre il rischio di ricadute potenzialmente letali - afferma **Laura Cortesi**, Responsabile della Struttura Semplice di Genetica Oncologica al Dipartimento di Oncologia dell’Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena -. Il test per le mutazioni BRCA va eseguito al momento della diagnosi ed è fondamentale sia per permettere alle pazienti di accedere a una terapia personalizzata efficace e in grado di garantire una buona qualità di vita, sia per informare i familiari su un’eventuale predisposizione genetica allo sviluppo della malattia. L’esame può essere prescritto dall’oncologo, dal chirurgo o dal genetista, che diventano responsabili anche di informare adeguatamente la paziente sugli aspetti genetici collegati ai risultati. Sono candidate al trattamento con olaparib le pazienti con tumore del seno triplo negativo con mutazione BRCA che non abbiano raggiunto una risposta patologica completa alla chemioterapia neoadiuvante, oppure, se operate direttamente, in presenza di tumori superiori ai due centimetri o con almeno un linfonodo positivo. In pazienti affette da tumori a recettori ormonali positivi, i criteri di rischio sono costituiti da almeno 4 linfonodi ascellari interessati oppure dall’assenza di risposta patologica completa alla terapia neoadiuvante con un punteggio CPS-EG maggiore o uguale a 3”.

“Anche l’approccio chirurgico è influenzato dall’esito del test genetico – spiega **Corrado Tinterri**, Responsabile Unità Operativa di Senologia e Direttore della Breast UNIT all’Humanitas University, IRCCS Humanitas Research Hospital di Rozzano, Milano -. Una buona qualità di vita non dipende solo dalla sopravvivenza o dalla preservazione della mammella, ma anche dalla possibilità di non dover rivivere l’esperienza della malattia. Alle donne che presentano la mutazione BRCA deve essere spiegato il rischio che ci sia una recidiva nel seno sottoposto a un intervento chirurgico conservativo, oppure nell’altra mammella. Il chirurgo deve valutare insieme alla paziente l’opzione della mastectomia bilaterale in modo personalizzato, così da offrire un trattamento condiviso. La presa in carico della paziente da parte della unità di senologia permette un approccio multidisciplinare e una valutazione collegiale, che, come dimostrato da diversi studi, è in grado di ridurre la mortalità del 20%. Inoltre, il chirurgo che opera all’interno della Breast Unit è completamente dedicato a questa patologia e ha un’elevata competenza in tecniche che rientrano nella chirurgia oncoplastica”.

Da tempo vi sono evidenze sul ruolo dell’alterazione delle due proteine BRCA non solo nel tumore della mammella, ma anche in quelli dell’ovaio e della prostata. “Conoscere lo stato mutazionale dei geni BRCA è molto importante sia per il paziente stesso, poiché permette, oltre alla cura, di definire il rischio di sviluppare altre neoplasie e di programmare una gestione clinica personalizzata, sia per iniziare il percorso familiare che permette l’identificazione di persone sane con mutazione BRCA, nelle quali impostare programmi per ridurre il rischio di sviluppare la neoplasia – sottolinea **Emanuela Lucci Cordisco**, Genetista Medico alla Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS di Roma e Ricercatore Universitario dell’Università Cattolica del Sacro Cuore -. Il rischio di trasmissione dai genitori ai figli delle mutazioni nei geni BRCA è del 50%. Una mutazione di BRCA, ereditata dalla madre o dal padre, determina una predisposizione a sviluppare il tumore più frequentemente rispetto alla popolazione generale. Il percorso di consulenza oncogenetica nei familiari, che permette di identificare i portatori sani ad alto rischio e coloro che non hanno ereditato la mutazione e hanno quindi un rischio più basso, si compone di più fasi e si conclude con la comunicazione del risultato dell’esame. Il test BRCA per la ricerca di varianti costituzionali, cioè ereditabili, è eseguito in molti laboratori del nostro Paese, con metodologie ampiamente validate. Se il test è positivo, è possibile attuare efficaci strategie di riduzione del rischio, che spaziano dalla sorveglianza intensiva alla chirurgia profilattica”.

Una donna sana con mutazione del gene BRCA può scegliere di sottoporsi a controlli radiologici più frequenti, per diagnosticare eventuali tumori della mammella quando sono ancora in stadio iniziale e, quindi, più facilmente curabili. “Dall’altro lato - conclude Corrado Tinterri - l’intervento di mastectomia bilaterale, cioè la rimozione chirurgica di entrambe le mammelle, è in grado di ridurre di oltre il 90%, nelle donne sane, il rischio di sviluppare in futuro un carcinoma mammario”.

**Il tumore della mammella in fase iniziale**

Il tumore della mammella in fase inziale è definito come una malattia confinata alla mammella, con o senza coinvolgimento dei linfonodi regionali, e assenza di malattia metastatica a distanza. Nell’Unione Europea, il solo tumore della mammella rappresenta circa il 29% di tutti i tumori femminili, con 1 donna su 7 che sviluppa la malattia nel corso della vita. Nel 2020, sono stati stimati 350.000 nuovi casi di tumore della mammella e più di 90.000 decessi. Nonostante i progressi nel trattamento del tumore della mammella in stadio precoce, fino al 30% dei pazienti con caratteristiche cliniche e/o patologiche ad alto rischio sviluppa una recidiva nei primi anni e i pazienti con mutazioni gBRCA hanno una maggiore probabilità di diagnosi in età più giovane rispetto a quelli senza queste mutazioni.

Il cancro della mammella è uno dei tumori più eterogenei dal punto di vista biologico, con vari fattori che ne determinano lo sviluppo e la progressione. La scoperta dei biomarcatori coinvolti nello sviluppo del tumore della mammella ha avuto un grande impatto sulla conoscenza della malattia.

**Lo studio OlympiA**

OlympiA è uno studio multicentrico di Fase III, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato da placebo, che sta testando l’efficacia e la sicurezza di olaparib in compresse rispetto al placebo, come trattamento adiuvante in pazienti con tumore della mammella in fase precoce, HER2-negativo ad alto rischio, con gBRCAm, che hanno completato il trattamento locale e la chemioterapia neoadiuvante o adiuvante.

L’endpoint primario dello studio è stato l’iDFS, definito come il tempo dalla randomizzazione alla data della prima recidiva invasiva loco-regionale o a distanza, nuovo tumore o morte per qualsiasi causa.

Lo studio di Fase III OlympiA è condotto dal Breast International Group in collaborazione con Frontier Science & Technology Research Foundation, NRG Oncology, US National Cancer Institute, AstraZeneca e MSD. Lo studio è sponsorizzato da NRG Oncology negli Stati Uniti e da AstraZeneca al di fuori degli Stati Uniti.

**Le mutazioni BRCA**

BRCA1 e BRCA2 sono geni che codificano proteine responsabili della riparazione del DNA danneggiato e svolgono un ruolo importante nel mantenimento della stabilità genetica delle cellule. Quando uno di questi geni è mutato o alterato, il danno al DNA non può essere riparato in modo adeguato e le cellule diventano instabili. Di conseguenza, è più probabile che sviluppino ulteriori alterazioni genetiche, che possono portare allo sviluppo del tumore. I tumori con mutazioni BRCA hanno maggiori probabilità di essere sensibili agli inibitori PARP come olaparib.

**Olaparib**

Olaparib è un inibitore di PARP, first-in-class, che agisce come trattamento mirato per bloccare la risposta al danno del DNA (DDR) in cellule/tumori che presentano un deficit nel meccanismo della ricombinazione omologa (HRR), come quelli con mutazioni BRCA1 e/ o BRCA2.

L'inibizione delle proteine PARP con olaparib interferisce con la riparazione delle rotture del singolo filamento del DNA, portando in ultima istanza alla generazione di rotture del doppio filamento del DNA e alla morte delle cellule tumorali.

Olaparib è attualmente approvato in numerosi Paesi come trattamento per diversi tumori PARP-dipendenti con difetti nel pathway della DDR, come ad esempio il trattamento di mantenimento di prima linea del carcinoma ovarico avanzato con BRCAm (in monoterapia) o con deficit di ricombinazione omologa (HRD) (in combinazione con bevacizumab), il trattamento del carcinoma mammario metastatico HER2-negativo (nell'Unione Europea questo include il carcinoma mammario localmente avanzato) con gBRCAm, il trattamento di mantenimento di prima linea del carcinoma pancreatico metastatico con gBRCAm e il trattamento del carcinoma prostatico resistente alla castrazione metastatico con mutazioni nei geni HRR (BRCAm solo nell'UE e in Giappone).

**La collaborazione strategica tra AstraZeneca e MSD in oncologia**

A luglio 2017, AstraZeneca e Merck & Co, Inc., Kenilworth, US, nota come MSD al di fuori di Stati Uniti e in Canada, hanno annunciato una collaborazione strategica globale in oncologia per co-sviluppare e co-commercializzare olaparib, il primo PARP inibitore al mondo per diversi tipi di tumore. Lavorando insieme, le aziende svilupperanno olaparib e altri potenziali nuovi farmaci come monoterapie e combinazioni. Indipendentemente, le aziende svilupperanno olaparib in combinazione con i loro rispettivi farmaci PD-L1 e PD-1.

Per maggiori informazioni:

**AstraZeneca Italia**

Paolo Pedemonte

347.0713741 paolo.pedemonte@astrazeneca.com

**MSD Italia**

Emanuela Tanini

335.6524938

emanuela.tanini@msd.com

**Bibliografia**

Tutt ANJ, *et al*. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021;384:2394-2405.

International Agency for Research on Cancer. Globocan 2020 - Breast. Available at <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>. Accessed July 2022.

Cardoso F, *et al*. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol*. 2012;23:vii11-9.

Asselain B, *et al*. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet. Oncol*. 2018;19(1):27-39.

O'Shaughnessy J, *et al*. Prevalence of germline BRCA mutations in HER2-negative metastatic breast cancer: global results from the real-world, observational BREAKOUT study. *Breast Cancer Research*. 2020;22(114).

Cancer.gov. Early-stage breast cancer. Available at <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/early-stage-breast-cancer>. Accessed July 2022.

Cancer Research UK. Breast cancer stages, types and grades. Available at <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/breast-cancer/stages-types-grades/number-stages/stage-1>. Accessed July 2022.

European Commission. Breast cancer burden in EU-27. Available at <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/pdf/Breast_cancer_factsheet-Oct_2020.pdf>. Accessed July 2022.

Colleoni M, *et al*. Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. *J Clin Oncol.* 2016;34(9):927–935.

Yersal O and Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol.* 2014;5(3):412-424.

Rivenbark AG, *et al.* Molecular and Cellular Heterogeneity in Breast Cancer: Challenges for Personalized Medicine. *Am J Pathol.* 2013;183:1113-1124.

ClinicalTrials.gov. Olaparib as Adjuvant Treatment in Patients with Germline BRCA Mutated High Risk HER2 Negative Primary Breast Cancer (OlympiA). Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02032823>. Accessed July 2022.

Roy R, *et al*. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer.* 2016;12(1):68-78.

Wu J, *et al.* The role of BRCA1 in DNA damage response. *Protein Cell.* 2010;1(2):117-123.

Gorodetska I, *et al*. BRCA Genes: The Role in Genome Stability, Cancer Stemness and Therapy Resistance. *Journal of Cancer.* 2019;10:2109-2127.

Li H, *et al*. PARP inhibitor resistance: the underlying mechanisms and clinical implications. *Molecular Cancer.* 2020;19:1-16.