

1. TÍTULO

Elacestrant para el tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico RE+/HER2- con mutación *ESR1* que haya progresado tras al menos, una línea de tratamiento endocrino incluido un inhibidor de CDK4/6.

2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.

Elacestrant (ORSERDU®) es un antagonista selectivo y degradador oral del receptor estrogénico (SERD), administrado en un único comprimido diario de 345 mg para el tratamiento de las mujeres postmenopáusicas y hombres con cáncer de mama avanzado o metastásico con receptor estrogénico positivo y HER2-negativo, que presenten mutaciones activadoras de *ESR1*, y que hayan progresado tras al menos una línea previa de terapia endocrina, incluido un inhibidor CDK4/6 (CDK4/6i).

La aprobación de la Comisión Europea en septiembre de 2023 se basó en los datos del estudio de registro Fase 3, estudio EMERALD (NCT03778931), donde elacestrant demostró un incremento estadísticamente significativo de la supervivencia libre de progresión (PFS) comparado con cualquier terapia endocrina en monoterapia (SOC) a criterio del investigador, tanto en toda la población del estudio como en el grupo de las pacientes cuyos tumores presentaban mutación de *ESR1* (3.8 vs 1.9 meses; HR, 0.55; 95% CI, 0.39-0.77). De acuerdo con la escala de magnitud de beneficio clínico ESMO MCBS (actualizado el 14 de nov de 2023) elacestrant tiene una puntuación de 3 debido al impacto en PFS dentro de un escenario no curativo.

La FDA también aprobó elacestrant basándose en los resultados del estudio EMERALD.

3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME

Presentado en marzo de 2024.

4. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es un problema de Salud Pública de primera magnitud, tanto por su incidencia, prevalencia y mortalidad. Se diagnostican aproximadamente 35.000 casos nuevos en nuestro país anualmente, con una mortalidad de 6.600 personas por año.

El conocimiento de la biología de la enfermedad ha permitido identificar diferentes subtipos de cáncer de mama, con una historia natural diferente y un tratamiento específico. Dentro de estos subtipos, el denominado cáncer de mama hormonsensible o “luminal” se caracteriza por la sobreexpresión de receptores de estrógenos (RE) y/o receptores de progesterona, y ausencia de sobre-expresión de la proteína de membrana HER2: por lo tanto son tumores RE(+)/HER2(-), y representan alrededor del 70% de todos los casos de cáncer de mama.

En nuestra comunidad, aproximadamente un 6-8% de los tumores de mama se presentan con metástasis a distancia en el momento de diagnóstico (metástasis “*de novo*”). El resto debutan en un estadio más inicial (estadios I-III) donde, gracias a la investigación hemos mejorado notablemente en el pronóstico de los mismos, siendo la supervivencia a los 5 años del diagnóstico de alrededor del 85% de las pacientes. Sin embargo, aproximadamente una de cada cuatro personas con enfermedad inicial experimentarán una recurrencia sistémica y/o local de su enfermedad, la cual les comprometerá lo que afectará su supervivencia.

En situaciones donde se enfrenta un cáncer de mama metastásico o localmente recurrente que no es susceptible de terapia local curativa, la mayoría de las pacientes enfrentan una situación no curable con los tratamientos disponibles en la actualidad. Por lo tanto, en casos de cáncer de mama avanzado o metastásico, el enfoque terapéutico se dirige hacia el control sintomático de la enfermedad, así como hacia la mejora de la supervivencia y la calidad de vida de las pacientes.

En el caso de cáncer de mama avanzado o metastático RE(+)/HER2(-) el pilar terapéutico se basa en la terapia endocrina, tanto por su eficacia como por su seguridad. En la primera línea del cáncer de mama metastático luminal, el tratamiento que ha demostrado ser más eficaz es una combinación de terapia endocrina (generalmente un inhibidor de la aromatasa o bien fulvestrant) en combinación con un inhibidor de las

quinasas 4/6 dependientes de ciclinas (CDK4/6i), si no se hubiera utilizado en el escenario adyuvante.

A pesar del beneficio de esta primera línea de terapias endocrina + CDK4/6i, la mayoría de las pacientes experimentarán una progresión sistémica de su enfermedad. En esta situación, una de las estrategias más adecuadas consiste en considerar otra línea de terapia endocrina que pueda seguir controlando la enfermedad, siempre que sea posible, antes de recurrir a una línea de quimioterapia antineoplásica. Esta última opción conlleva un mayor perfil de toxicidad.

Antes de la aprobación por parte de la EMA de elacestrant en septiembre de 2023, en nuestro país teníamos la aprobación de una monoterapia de terapia endocrina, como fulvestrant o un inhibidor de aromatasa (IA) si estaba indicado, o una combinación de IA (exemestano) con everolimus.

Lamentablemente, es común que el tumor desarrolle resistencia a la terapia endocrina. Uno de los mecanismos que conduce a la progresión de la terapia endocrina de primera línea, especialmente con los IA, es la aparición de mutaciones en el gen ESR1, que codifica el RE. Estas mutaciones son principalmente adquiridas y generalmente no se encuentran en el tumor primario original, sino que surgen en las metástasis después de la exposición previa a la terapia endocrina. La presión terapéutica selecciona una clona celular con mutaciones en este gen.

Las mutaciones en ESR1 aparecen en el dominio de unión al ligando –estradiol- ocasionando que el receptor (RE) esté constitutivamente activado, independientemente de la acción del ligando. Aparecen de forma adquirida tras la exposición a un IA previo, con una frecuencia entre 20-40%. Tenemos evidencia preclínica y clínica que estas mutaciones adquiridas en ESR1 se asocian a pronóstico más desfavorable y que son predictivas de no respuesta a los IA, pero sí de responder al antagonista y degradador selectivo del RE (SERD) fulvestrant.

Sin embargo, es muy pobre, apenas 1-2 meses, la duración del control de la enfermedad referida como PFS, con fulvestrant en monoterapia, o en general con cualquier terapia endocrina en monoterapia tras una progresión tumoral a los CDK4/6i. Por esa razón

necesitábamos tratamientos endocrinos que fueran activos en esta situación, es decir, en los cánceres de mama avanzados RE(+)/HER2(-) con mutación en ESR1 y que estuvieran en progresión tumoral tras un CDK4/6i + terapia endocrina. En otras palabras, precisábamos de Medicina de Precisión para revertir la resistencia endocrina derivada de la mutaciones de ESR1: un tratamiento específico y con un perfil de seguridad tolerable tras CDK4/6i.

Antes de la aprobación por parte de la Agencia Europea y la FDA de elacestrant, el único SERD aprobado en nuestro entorno era fulvestrant. Este agente, debido a su forma de administración intramuscular, presenta una biodisponibilidad irregular. Sin embargo, la eficacia de fulvestrant en monoterapia después de la terapia con CDK4/6i es limitada, con una PFS inferior a 2 meses. Por estas razones, estábamos buscando nuevos SERDs, formulados para administración oral, que pudieran demostrar una mayor actividad incluso en presencia de mutaciones de ESR1.

Elacestrant (ORSERDU®) es un agente oral, antagonista de la actividad de la señal RE que exhibe su acción terapéutica uniéndose y degradando el RE. En los tumores RE(+)/HER2(-) elacestrant inhibe la proliferación celular mediada por la acción de estradiol y también origina la degradación en el proteosoma de la proteína RE. A nivel preclínico, elacestrant demostró su actividad antitumoral en modelos de cáncer de mama RE(+)/HER2(-) resistentes a fulvestrant y CDK4/6i, y en modelos de cáncer de mama con mutación en ESR1.

En enero de 2023, la FDA otorgó la aprobación de elacestrant para el tratamiento de pacientes con tumores de mama avanzados o metastásicos RE(+)/HER2(-) que presentaban una mutación en ESR1 y habían experimentado progresión durante una terapia endocrina previa, según los resultados del estudio EMERALD. En ese momento, elacestrant se convirtió en el primer SERD oral aprobado específicamente para el tratamiento de tumores con mutación en ESR1, ofreciendo una nueva opción endocrina para el cáncer luminal avanzado que había progresado durante una terapia endocrina previa, incluyendo CDK4/6i.

Unos meses más tarde, en septiembre de 2023 la EMA otorgó la aprobación de elacestrant, también en base al estudio EMERALD, para el tratamiento de las mujeres

postmenopáusicas y hombres con cáncer de mama avanzado o metastásico RE(+)/HER2(-) que presenten mutaciones activadoras de ESR1, y que hayan progresado tras al menos una línea previa de terapia endocrina, incluido un inhibidor CDK4/6.

5. EFICACIA. SEGURIDAD.

5.1 Diseño del Estudio EMERALD.

El estudio de Fase III EMERALD (Study RAD1901-308, NCT03778931) es un ensayo clínico controlado, randomizado, abierto y multicéntrico para pacientes –mujeres postmenopáusicas y hombres- que tengan un cáncer de mama avanzado o metastásico RE+/HER2-. (Fig. 1)

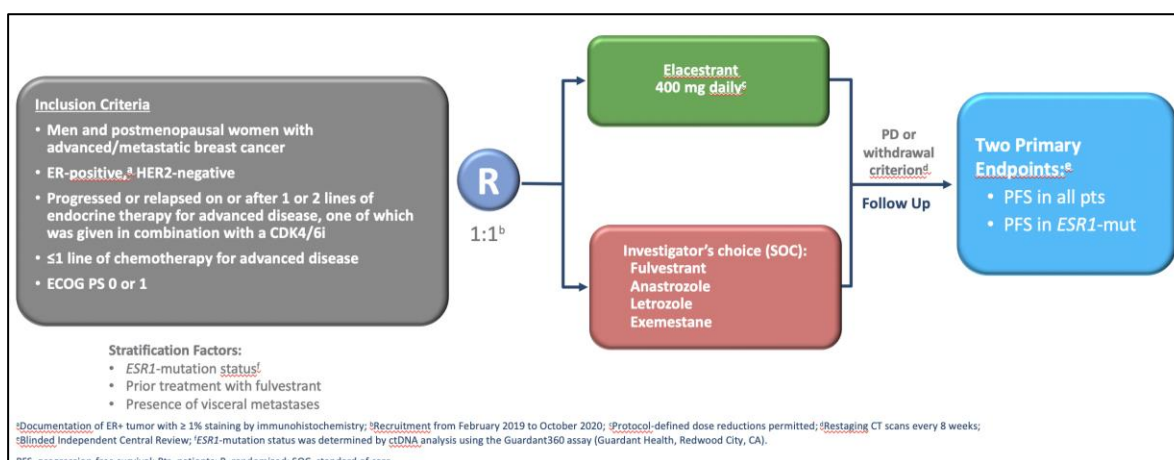


Figura 1: Diseño del Estudio Fase III, EMERALD (Modificado de Kaklamani V et al. A GS3-01; SABCS 2022)

Los criterios de inclusión clave requerían que los pacientes hubieran experimentado progresión de la enfermedad después de al menos una, pero no más de dos líneas de terapia endocrina previa, con una de ellas que incluyera un inhibidor de CDK4/6. Los participantes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1 a una rama experimental con elacestrant o a una rama de control con una monoterapia endocrina aprobada y clínicamente adecuada en esta situación (considerada el estándar de atención, SOC), que consistía en fulvestrant o un inhibidor de aromatasa (IA) como exemestano, letrozol o anastrozol. El proceso de randomización del estudio se realizó de acuerdo con los siguientes criterios de estratificación:

- En función de la presencia en el tumor de mutación en ESR1.
- En función de haber recibido o no una terapia endocrina previa con fulvestrant.
- En función de la presencia o no de metástasis viscerales.

La determinación del estado de mutación en ESR1 se llevó a cabo utilizando la herramienta de secuenciación génica Guardant360. Los investigadores no tenían conocimiento previo de los resultados de esta mutación, aunque dichos resultados estaban disponibles para los centros en el momento en que el paciente abandonaba el estudio, previa solicitud por parte de los investigadores.

La dosis de elacestrant fue de 345 mg al día, administrada por vía oral junto con alimentos. Esta dosis se estableció en estudios anteriores a EMERALD para determinar la dosis recomendada para el desarrollo (RP2D), donde también se observó que la ingesta del agente con alimentos reducía la posible toxicidad gastrointestinal. El grupo de control recibió el tratamiento estándar de atención (SOC), que consistía en fulvestrant, exemestano, letrozol o anastrozol, según lo indicado en la ficha técnica de estos agentes. Los pacientes continuaron con estos tratamientos, elacestrant versus SOC, hasta que experimentaron progresión de la enfermedad tumoral o se presentó una toxicidad inaceptable. La evaluación del tumor se llevó a cabo mediante radiología periódica cada 8 semanas.

5.2 Objetivos principales y específicos. Análisis estadístico.

El objetivo principal del estudio fue determinar la supervivencia libre de progresión (PFS) mediante la evaluación radiológica basada en los criterios RECIST v1.1. Este análisis fue realizado por un comité revisor externo e independiente que no tenía conocimiento de la asignación de los pacientes, tanto en el grupo de pacientes con tumores que presentaban mutación en ESR1 (subgrupo ESR1-mut) como en el grupo que incluía a todos los pacientes inscritos (población de intención de tratar, ITT).

El objetivo secundario clave fue la supervivencia global (OS) también realizada tanto en subgrupo ESR1-mut como en la población-ITT. Estaban pre-especificados un análisis final de PFS y dos análisis para OS (un análisis primero de OS en el momento en el que se tuvieran los datos finales de PFS, y un análisis final de OS en el momento en el que hubiera un 50% de eventos de mortalidad). Otros objetivos secundarios incluían la determinación de PFS realizada por el investigador, la tasa de respuesta objetiva (ORR) determinada por el comité independiente y por el investigador así como la duración de la respuesta.

5.3 Resultados de Eficacia.

Un total de 478 personas participaron en el estudio, con 239 pacientes asignados al grupo de elacestrant y 239 al grupo de tratamiento control SOC (fulvestrant, letrozol, anastrozol o exemestano). De manera global, 228 pacientes presentaban tumores con mutación en ESR1 (115 en el grupo de elacestrant vs. 113 en el grupo SOC). Las características demográficas y clínicas basales se detallan en la Figura 2.

Parameter	Elacestrant		SOC					
			Total		Fulvestrant		AI	
	All (n = 239)	ESR1 Mutation (n = 115)	All (n = 238)	ESR1 Mutation (n = 113)	All (n = 165)	ESR1 Mutation (n = 83)	All (n = 73)	ESR1 Mutation (n = 30)
Median age, years (range)	63 (24-89)	64 (28-89)	64 (32-83)	63 (32-83)	63 (32-83)	62 (32-83)	67 (44-83)	68 (44-83)
Female, n (%)	233 (97.5)	115 (100)	237 (99.6)	113 (100)	164 (99.4)	83 (100)	73 (100)	30 (100)
Race or ethnicity, n (%)								
White	168 (88.4)	84 (89.4)	170 (87.6)	80 (87.0)	113 (86.9)	56 (84.8)	57 (89.1)	24 (92.3)
Asian	16 (8.4)	5 (5.3)	16 (8.2)	8 (8.7)	14 (10.8)	8 (12.1)	2 (3.1)	0
Black or African American	5 (2.6)	4 (4.3)	7 (3.6)	4 (4.3)	3 (2.3)	2 (3.0)	4 (6.3)	2 (7.7)
Other race	1 (0.5)	1 (1.1)	1 (0.5)	0	0	0	1 (1.6)	0
Hispanic	19 (7.9)	10 (8.7)	18 (7.6)	10 (8.8)	10 (6.1)	7 (8.4)	8 (11.0)	3 (10.0)
ECOG performance status 0, n (%)	143 (59.8)	67 (58.3)	135 (56.7)	62 (54.9)	91 (55.2)	46 (55.4)	44 (60.3)	16 (53.3)
Visceral metastasis ^a , n (%)	163 (68.2)	81 (70.4)	169 (71)	84 (74.3)	117 (70.9)	60 (72.3)	52 (71.2)	24 (80.0)
Prior adjuvant therapy, n (%)	158 (66.1)	62 (53.9)	141 (59.2)	65 (57.5)	90 (54.5)	43 (51.8)	51 (69.9)	22 (73.3)
Prior CDK4/6 inhibitor, n (%)	239 (100)	115 (100)	238 (100)	113 (100)	165 (100)	83 (100)	73 (100)	30 (100)
No. of prior lines of endocrine therapy in the advanced or metastatic setting, n (%)								
1	129 (54.0)	73 (63.5)	141 (59.2)	69 (61.1)	120 (72.7)	64 (77.1)	21 (28.8)	5 (16.7)
2	110 (46.0)	42 (36.5)	97 (40.8)	44 (38.9)	45 (27.3)	19 (22.9)	52 (71.2)	25 (83.3)
No. of prior lines of chemotherapy in the advanced or metastatic setting, n (%)								
0	191 (79.9)	89 (77.4)	180 (75.6)	81 (71.7)	132 (80.0)	64 (77.1)	48 (65.8)	17 (56.7)
1	48 (20.1)	26 (22.6)	58 (24.4)	32 (28.3)	33 (20.0)	19 (22.9)	25 (34.2)	13 (43.3)
Prior therapies for advanced or metastatic disease, n (%)								
Any prior endocrine therapy ^b	232 (97.1)	112 (97.4)	233 (97.9)	109 (96.5)	161 (97.6)	79 (95.2)	72 (98.6)	30 (100.0)
Fulvestrant	70 (29.3)	27 (23.5)	75 (31.5)	28 (24.8)	6 (3.6)	1 (1.2)	69 (94.5)	27 (90.0)
AI	193 (80.8)	101 (87.8)	193 (81.1)	96 (85.0)	159 (96.4)	78 (94.0)	34 (46.6)	18 (60.0)
Tamoxifen	19 (7.9)	9 (7.8)	15 (6.3)	9 (8.0)	10 (6.1)	6 (7.2)	5 (6.8)	3 (10.0)
mTOR inhibitor	10 (4.2)	6 (5.2)	6 (2.5)	3 (2.7)	5 (3.0)	2 (2.4)	1 (1.4)	1 (3.3)
PI3K inhibitor	3 (1.3)	1 (0.9)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	0	0

Figura 2: Distribución de las características basales clínicas y demográficas tanto en población ITT como en grupo ESR1-mut de EMERALD (Bidard FC et al. JCO 2022).

El análisis final del objetivo primario PFS, reveló una mejora estadísticamente significativa en el grupo ESR1-mut, con un HR de 0.55 ([IC del 95%, 0.39 a 0.77]; $p < 0.0005$). La PFS fue de 3.8 meses para elacestrant frente a 1.9 meses para el grupo SOC. Además, el estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la PFS en toda la población de intención de tratar (ITT), con un HR de 0.7 ([IC del 95%, 0.55 a 0.88]; $p < 0.0018$). Las curvas de supervivencia Kaplan-Meier para la PFS en ambas poblaciones (ITT y grupo ESR1-mut) se muestran en la Figura 3. Los datos de PFS evaluados por los investigadores (objetivo secundario) fueron consistentes con el objetivo primario.

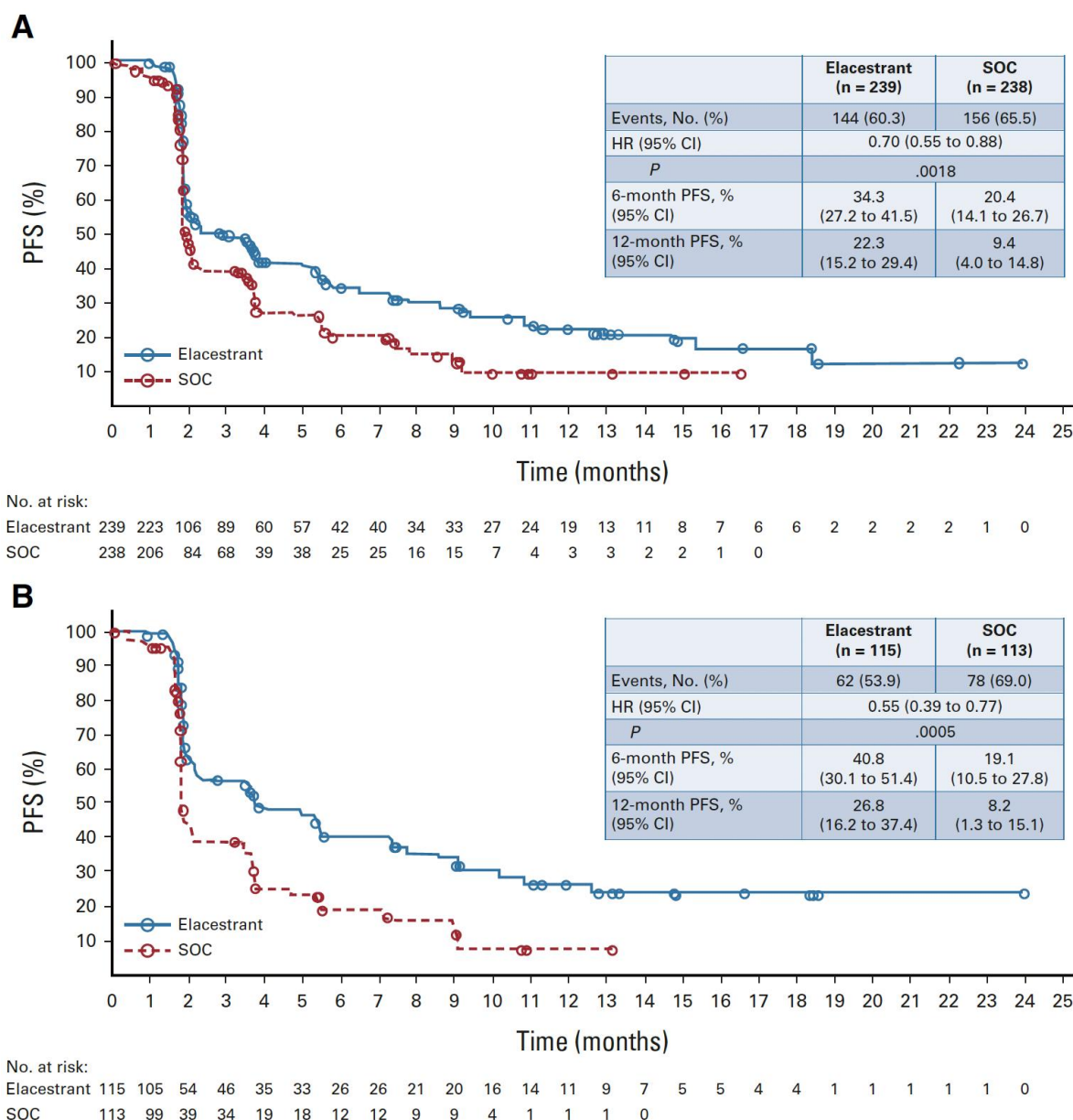


Figura 3: PFS en sendas poblaciones (A) población ITT y (B) grupo ESR1-mut de estudio EMERALD.

Las curvas muestran una caída inicial en ambos tratamientos, lo que evidencia un subgrupo de pacientes con resistencia endocrina, y a continuación una separación de los dos brazos del estudio. Dado que las PFS medianas están próximas debido a este evento, se realizó un análisis de puntos temporales (*landmark analysis*), mostrando a los 6 meses unas tasas de PFS de 34.3% (95% CI, 27.2 to 41.5) versus 20.4% (95% CI, 14.1 to 26.7) para elacestrant versus SOC en población ITT; y una tasa de PFS de 40.8% (95% CI, 30.1 to 51.4) versus 19.1% (95% CI, 10.5 to 27.8), para elacestrant vs SOC en grupo ESR1-mut. A los 12 meses se obtienen tasa de PFS 22.3% vs 9.4% respectivamente en ITT, y PFS 26.8% vs 8.2% en grupo ESR1-mut. La eficacia de elacestrant se mantuvo en el objetivo secundario de comparación de elacestrant vs el subgrupo de fulvestrant ($p=0.019$; .006) con PFS de 2.8 vs 1.9 meses en ITT y PFS 3.8 vs 1.9 meses en ESR1-mut. Las HRs de PFS favorecieron numéricamente elacestrant en los subgrupos pre-especificados.(Fig. 4)

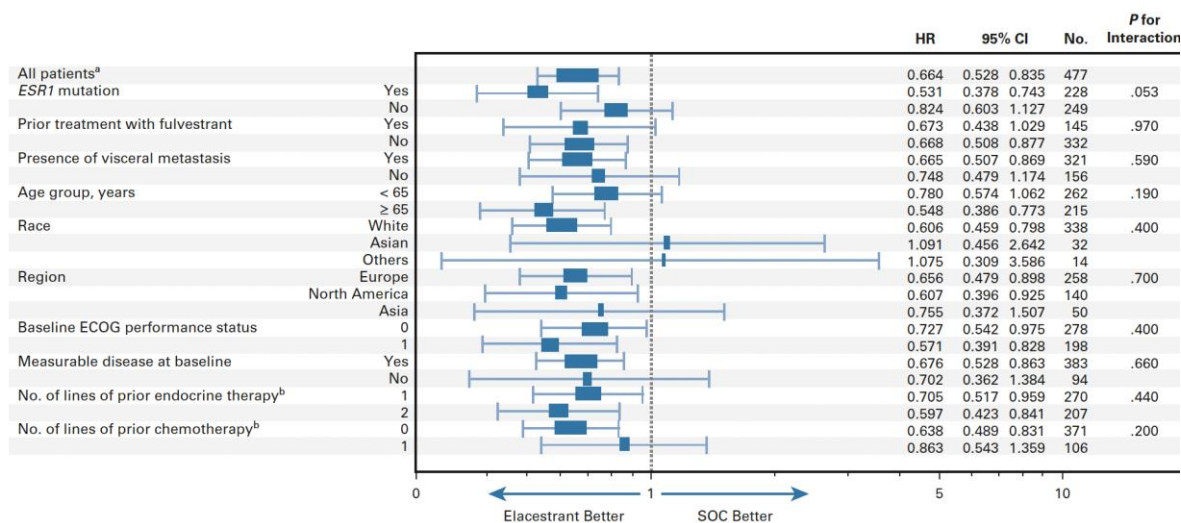


Figura 4: HRs para PFS en los subgrupos pre-especificados.

Se llevó a cabo un estudio exploratorio para analizar los datos de PFS en relación con la duración del tratamiento endocrino previo con inhibidores de CDK4/6 en la enfermedad metastásica (Figura 5). Se observó que los pacientes con tumores con mutación en ESR1 tratados con elacestrant experimentaron una PFS mayor en comparación con aquellos tratados con el estándar de atención (SOC); esta mejora fue más significativa en pacientes cuya duración del tratamiento previo con inhibidores de CDK4/6 fue superior a 12 meses (8.61 vs. 1.91 meses; HR 0.41 [IC del 95%, 0.26-0.63]). Estos hallazgos

sugieren que los pacientes con tumores que muestran una mayor sensibilidad hormonal (conocidos como "enfermedad impulsada por RE") son los que más se benefician del tratamiento con elacestrant.

Patients with *ESR1*-mut Tumors: PFS by Duration of CDK4/6i

Duration on CDK4/6i in the metastatic setting						
	At Least 6 Months (92.3%)		At Least 12 Months (71.6%)		At Least 18 Months (50.0%)	
	Elacestrant (n=103)	SOC Hormonal Therapy (n=102)	Elacestrant (n=78)	SOC Hormonal Therapy (n=81)	Elacestrant (n=55)	SOC Hormonal Therapy (n=56)
Median PFS, months (95% CI)	4.14 (2.20 - 7.79)	1.87 (1.87 - 3.29)	8.61 (4.14 - 10.84)	1.91 (1.87 - 3.68)	8.61 (5.45 - 16.89)	2.10 (1.87 - 3.75)
PFS rate at 6 months, % (95% CI)	42.43 (31.15 - 53.71)	19.15 (9.95 - 28.35)	55.81 (42.69 - 68.94)	22.66 (11.63 - 33.69)	58.57 (43.02 - 74.12)	27.06 (13.05 - 41.07)
PFS rate at 12 months, % (95% CI)	26.02 (15.12 - 36.92)	6.45 (0.00 - 13.65)	35.81 (21.84 - 49.78)	8.39 (0.00 - 17.66)	35.79 (19.54 - 52.05)	7.73 (0.00 - 20.20)
PFS rate at 18 months, % (95% CI)	20.70 (9.77 - 31.63)	0.00 (. - .)	28.49 (14.08 - 42.89)	0.00 (. - .)	30.68 (13.94 - 47.42)	0.00 (. - .)
Hazard ratio (95% CI)	0.517 (0.361 - 0.738)		0.410 (0.262 - 0.634)		0.466 (0.270 - 0.791)	

Figura 5. Estudio exploratorio de PFS con elacestrant vs SOC en el subgrupo *ESR1*-mut, en función de la duración al tratamiento previo con CDK4/6-i

Los datos finales de supervivencia global (OS) no mostraron datos estadísticamente significativos para OS en grupo *ESR1*-mut (HR, 0.90 [95% CI, 0.63 to 1.30]) o en ITT ITT (HR, 0.91 [95% CI, 0.71 to 1.17]). No hubo diferencias en tasa de respuesta objetiva (ORR). No se han comunicado datos de calidad de vida.

5.4 Seguridad

Los datos de seguridad se conocen a partir de los pacientes que recibieron al menos una dosis de tratamiento en cualquiera de las dos ramas del estudio EMERALD. Los eventos tóxicos se presentan en la figura 6.

Event	SOC			
	Elacestrant (n = 237)	Total (n = 229)	Fulvestrant (n = 161)	AI (n = 68)
Any AE	218 (92.0)	197 (86.0)	144 (89.4)	53 (77.9)
Grade 3 and 4 ^a	64 (27.0)	47 (20.5)	33 (20.5)	14 (20.6)
Grade 5 ^b	4 (1.7)	6 (2.6)	5 (3.1)	1 (1.5)
Leading to dose reduction	7 (3.0)	0	0	Not applicable
Leading to study drug discontinuation	15 (6.3)	10 (4.4)	6 (3.7)	4 (5.9)

AEs ^c Occurring in ≥ 10% of Patients in Any Arm	Elacestrant		Total		Fulvestrant		AI	
	All Grades	Grade 3/4	All Grades	Grade 3/4	All Grades	Grade 3/4	All Grades	Grade 3/4
Nausea	83 (35.0) ^d	6 (2.5)	43 (18.8)	2 (0.9)	26 (16.1)	0	17 (25.0)	2 (2.9)
Fatigue	45 (19.0)	2 (0.8)	43 (18.8)	2 (0.9)	35 (21.7)	1 (0.6)	8 (11.8)	1 (1.5)
Vomiting	45 (19.0) ^e	2 (0.8)	19 (8.3)	0	12 (7.5)	0	7 (10.3)	0
Decreased appetite	35 (14.8)	2 (0.8)	21 (9.2)	1 (0.4)	12 (7.5)	0	9 (13.2)	1 (1.5)
Arthralgia	34 (14.3)	2 (0.8)	37 (16.2)	0	28 (17.4)	0	9 (13.2)	0
Diarrhea	33 (13.9)	0	23 (10.0)	2 (0.9)	14 (8.7)	1 (0.6)	9 (13.2)	1 (1.5)
Back pain	33 (13.9)	6 (2.5)	22 (9.6)	1 (0.4)	16 (9.9)	1 (0.6)	6 (8.8)	0
AST increased	31 (13.1)	4 (1.7)	28 (12.2)	2 (0.9)	20 (12.4)	2 (1.2)	8 (11.8)	0
Headache	29 (12.2)	4 (1.7)	26 (11.4)	0	18 (11.2)	0	8 (11.8)	0
Constipation	29 (12.2)	0	15 (6.6)	0	10 (6.2)	0	5 (7.4)	0
Hot flush	27 (11.4)	0	19 (8.3)	0	15 (9.3)	0	4 (5.9)	0
Dyspepsia	24 (10.1)	0	6 (2.6)	0	4 (2.5)	0	2 (2.9)	0
ALT increased	22 (9.3)	5 (2.1)	23 (10.0)	1 (0.4)	17 (10.6)	0	6 (8.8)	1 (1.5)

Figura 6. Eventos tóxicos en todos los pacientes del estudio EMERALD.

En general, la toxicidad fue leve (Grado 1-2) en todos los pacientes del estudio, lo cual concuerda con la tolerancia esperada de los tratamientos endocrinos en monoterapia. Los eventos adversos G3 fueron sensiblemente mayores con elacestrant frente a SOC (27% vs 21%). Los eventos tóxicos G3 más frecuentes fueron la náusea (2.5%) y dolor dorsal (2.5%); estas pacientes presentaban dolor musculoesquelético de forma basal, previo al estudio. Solo se describió un caso de toxicidad G4 en el grupo de elacestrant, que fue dislipemia.

La necesidad de interrupción, reducción de dosis o abandono del tratamiento fue muy baja, aunque fue mayor en pacientes tratados con elacestrant: respectivamente, 15% versus 5% para interrupción, 3% versus 0% para reducción de dosis, y 6% versus 4.3% para abandono del tratamiento. La toxicidad gastrointestinal es digna de mención, especialmente en relación con elacestrant. Los pacientes tratados con elacestrant experimentaron un mayor número de eventos de náuseas (5% vs. 19%), vómitos (19% vs. 9%), hiporexia (15% vs. 10%) y dispepsia (10% vs. 2.6%). En este contexto, se observó una mayor necesidad de utilizar antagonistas del receptor de serotonina (ondansetrón) (17% vs. 10%). Además, la incidencia de hipertrigliceridemia e hipocolesterolemia fue

mayor con elacestrant en comparación con el SOC (30% vs. 17% y 27% vs. 15%, respectivamente). Por esta razón, se recomienda monitorizar el perfil lipídico de las personas que reciben elacestrant.

5.5 Prueba diagnóstica utilizada para detectar la ESR1-mut en el estudio Fase 3.

La determinación del estado mutacional de ESR1 se detectó en plasma de los pacientes del estudio EMERALD utilizando un test NGS Guardant360. El test utiliza tecnología de secuenciación para detectar todas las variantes de nucleótidos las mutaciones de ESR1 dentro del dominio de unión al ligando del gen ESR1; en el estudio original no se determinó el test para ESR1 en tejido.

Con la aprobación de EMA, elacestrant (Orserdu) queda indicado en pacientes con cáncer de mama avanzado RE+/HER2- y mutación de ESR1, en función de la presencia de una mutación de dicho gen realizada en una muestra de plasma y utilizando un test validado para su detección.

6. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

6.1 Aprobación de EMA.

Elacestrant (Orserdu) recibió la autorización de la agencia europea en septiembre de 2023, con la indicación en monoterapia en mujeres postmenopausicas y hombres con cáncer de mama avanzado o metastásico, RE+/HER2- y mutación de ESR1, cuya enfermedad haya progresado a al menos una terapia endocrina previa, incluyendo un CDK4/6i.

6.2 Valoración de la magnitud de beneficio clínico de ESMO: MCBS.

Elacestrant (Orserdu) ha obtenido una categoría 3 de MCBS, para la indicación de tratamiento en mujeres postmenopausicas y varones con cáncer de mama avanzado o metastásico, RE+/HER2- y mutación de ESR1, cuya enfermedad haya progresado a al menos una terapia endocrina previa, incluyendo un CDK4/6i.

6.3 Aprobación de FDA

Elacestrant (Orserdu) Orserdu fue aprobado por la FDA en enero de 2023 con la indicación de tratamiento en mujeres postmenopausicas y varones con cáncer de mama avanzado o metastásico, RE+/HER2- y mutación de ESR1, cuya enfermedad haya progresado a al menos una terapia endocrina previa.

7. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Elacestrant es un agente endocrino que, además de mostrar actividad clínica en tumores con sobreexpresión de receptores de estrógeno, ha demostrado su eficacia en tumores con un biomarcador específico: mutaciones en ESR1. Hasta la fecha, elacestrant es el primer antagonista oral del receptor de estrógeno aprobado y el único agente endocrino que ha demostrado actividad en el grupo de tumores RE+/HER2- con mutaciones en ESR1. Además, elacestrant es el primer agente endocrino aprobado en los últimos 20 años (la última aprobación fue para fulvestrant en 2002) que, en monoterapia, ha demostrado ser más eficaz que cualquier otro agente endocrino aprobado en monoterapia (como los inhibidores de aromatasa o fulvestrant) como segunda o tercera línea de hormonoterapia para la enfermedad luminal avanzada o metastásica. Elacestrant ha demostrado tener un balance favorable, en lo que se refiere a beneficio-riesgo, en aquellos pacientes con cáncer de mama con ESR1-mut, ya que evidenció un incremento de la PFS, sin detrimento de la OS y con un perfil de seguridad aceptable. .

En el momento de la elaboración de este informe, las terapias endocrinas aprobadas en nuestro medio para la segunda o la tercera línea de hormonoterapia son la monoterapia (con Fulvestrant o con IAs (Anastrozol, Letrozol o Exemestano), o bien la combinación de exemestano-everolimus o fulvestrant-alpelisib. Sin embargo, en pacientes con cáncer de mama RE+/HER2-/ESR1-mut que han progresado a una terapia previa con CDK4/6i y son candidatos para una línea subsecuente de hormonoterapia, estas opciones pueden considerarse menos adecuadas.

La combinación de exemestano-everolimus puede considerarse menos apropiada, dado que la actividad de exemestano en tumores con mutaciones en ESR1 es inferior a la de fulvestrant, según lo informado en 2020 en el análisis combinado de los estudios de Fase III SoFEA y EFACT. Además, la magnitud del beneficio proporcionado por everolimus ha generado controversias debido al potencial sesgo de censura de eventos para la supervivencia libre de progresión (PFS) en el estudio BOLERO2. En contraste, el porcentaje de pacientes que abandonaron el tratamiento en el estudio EMERALD fue bajo y similar en ambos brazos de tratamiento. Por otro lado, carecemos de evidencia prospectiva suficiente sobre el valor de everolimus en combinación con terapia endocrina

en pacientes que han progresado en un tratamiento con inhibidores de CDK4/6, y la combinación de fulvestrant con everolimus no cuenta con la aprobación de las agencias reguladoras debido a la falta de evidencia de su valor en ensayos clínicos de Fase III.

La combinación de fulvestrant + alpelisib tampoco es la más adecuada, ya que en el estudio de registro de alpelisib, SOLAR-1 apenas un 6% de las pacientes habían recibido previamente un inhibidor de CDK4/6. Además, alpelisib solo es efectivo en tumores con mutación en PIK3CA, y la doble mutación PIK3CA y ESR1 es poco frecuente. No existe aprobación por parte de las agencias reguladoras para el uso de alpelisib en pacientes que han progresado con un inhibidor de CDK4/6.

Estos argumentos resaltan el papel de elacestrant como tratamiento de elección en pacientes con cáncer de mama con mutaciones en ESR1 que hayan progresado con un inhibidor de CDK4/6, siempre que las circunstancias clínicas de la paciente permitan el uso de un agente endocrino en monoterapia como tratamiento de elección.

El estudio EMERALD demostró la eficacia clínica de elacestrant en comparación con el tratamiento estándar en pacientes con cáncer de mama RE+/HER2-/ESR1-mut que habían progresado con una terapia endocrina previa, incluyendo un inhibidor de CDK4/6. La administración oral de elacestrant representa una mejora adicional en comparación con el tratamiento estándar anterior con fulvestrant, que requiere administración intramuscular. Aunque no fue un objetivo primario, la identificación de la población que demostró una mayor sensibilidad hormonal previa (respuesta durante >12 meses a una línea previa de inhibidores de CDK4/6) resalta la importancia de identificar nuevos agentes endocrinos que puedan, de manera secuencial, revertir la sensibilidad hormonal en el cáncer de mama RE+/HER2- avanzado y metastásico. Se espera que próximamente el estado mutacional del biomarcador ESR1 pase a la máxima categoría en las guías ESCAT, lo que permitirá guiar la Medicina de Precisión en el manejo de esta patología.

Como conclusión y considerando la calidad de la evidencia y la evaluación del riesgo beneficio, elacestrant representa una nueva opción de terapia endocrina oral en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico RE+/HER2-/ESR1-mut que hayan experimentado una progresión de su enfermedad a un tratamiento previo de hormonoterapia incluyendo un inhibidor de CDK4/6.

BIBLIOGRAFÍA

- <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orserdu>
- <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-elacestrant-er-positive-her2-negative-esr1-mutated-advanced-or-metastatic-breast-cancer>.
- https://www.seom.org/images/LAS_CIFRAS_2024.pdf
- Shah M, Lingam H, Gao X, et al. US Food and Drug Administration Approval Summary: Elacestrant for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative, ESR1-Mutated Advanced or Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol. 2024 Feb 21;JCO2302112. doi: 10.1200/JCO.23.02112
- Robinson DR, Wu YM, Vats P, et al. Activating ESR1 mutations in hormone-resistant metastatic breast cancer. Nat Genet. 2013 Dec;45(12):1446-51
- Toy W, Shen Y, Won H, et al. ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer. Nat Genet. 2013 Dec;45(12):1439-45
- Jeselsohn R, Yelensky R, Buchwalter G, et al. Emergence of constitutively active estrogen receptor- α mutations in pretreated advanced estrogen receptor-positive breast cancer. Clin Cancer Res. 2014 Apr 1;20(7):1757-1767
- Brett JO, Spring LM, Bardia A, et al. ESR1 mutation as an emerging clinical biomarker in metastatic hormone receptor-positive breast cancer. Breast Cancer Res. 2021 Aug 15;23(1):85
- Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. J Clin Oncol. 2022 Oct 1;40(28):3246-3256

- Bardia A, Kaklamani V, Wilks S, et al: Phase I study of elacestrant (RAD1901), a novel selective estrogen receptor degrader, in ER-positive, HER2-negative advanced breast cancer. J Clin Oncol. 2021; 39:1360-1370, 2021
- Kaklamani V et al., GS3-01 EMERALD phase 3 trial of elacestrant versus standard of care endocrine therapy in patients with ER+/HER2- metastatic breast cancer: Updated results by duration of prior CDK4/6i in metastatic setting. Abstract GS3-01; SABCS 2022
- Turner NC, Swift C, Kilburn L, et al. ESR1 Mutations and Overall Survival on Fulvestrant versus Exemestane in Advanced Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: A Combined Analysis of the Phase III SoFEA and EFACT Trials. Clin Cancer Res. 2020 Oct 1;26(19):5172-5177
- Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2012 Feb 9;366(6):520-9
- Prasad V, Bilal U. The role of censoring on progression free survival: oncologist discretion advised. Eur J Cancer. 2015 Nov;51(16):2269-71
- André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2019 May 16;380(20):1929-1940
- Kornblum N, Zhao F, Manola J, et al. Randomized Phase II Trial of Fulvestrant Plus Everolimus or Placebo in Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer Resistant to Aromatase Inhibitor Therapy: Results of PrE0102. J Clin Oncol. 2018 Jun 1;36(16):1556-1563
- Vasseur A, Cabel L, Hego C, et al. Fulvestrant and everolimus efficacy after CDK4/6 inhibitor: a prospective study with circulating tumor DNA analysis. Oncogene. 2024 Feb 27. doi: 10.1038/s41388-024-02986-6

- Bottosso M, Mosele F, Michiels S, et al. Moving toward precision medicine to predict drug sensitivity in patients with metastatic breast cancer. ESMO Open. 2024 Feb 23;9(3):102247

8. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

- **Consultative and Advisory Services** for Seagen, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Novartis, Gilead, Menarini.
- **Consultancy/speaker Fees** from Celgene, Eli Lilly, Eisai, MSD, Exact Sciences, Tecnofarma, Nolver (Adium), Asofarma, Roche.
- **Institution research funding** from AstraZeneca.
- **Travel support** from Gilead, AstraZeneca, Daiichi Sankyo.