

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-335/VI/07012025

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de elacestrant (Orserdu®) en monoterapia para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas y hombres, con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, con receptor estrogénico (RE) positivo, HER2 negativo, con una mutación activadora ESRI, que presentan progresión de la enfermedad después de, al menos, una línea de terapia endocrina incluyendo un inhibidor de CDK 4/6.

Fecha de publicación: 7 de enero de 2025

## Índice

Introducción .....	1
Elacestrant (Orserdu®) .....	4
Farmacología .....	5
Eficacia .....	5
Estudio principal: RAD1901-308 (EMERALD) .....	5
Seguridad .....	7
Discusión .....	8
Conclusión .....	9
Grupo de expertos .....	11
Anexo .....	12
Referencias .....	20

## Introducción

El cáncer de mama presenta una elevada heterogeneidad biológica y genética. El análisis mediante técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) permite establecer varios subtipos básicos en base a los receptores de estrógenos (RE) y progestágenos (RP) y a la sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). La clasificación molecular establece cuatro tipos de cáncer de mama: luminal A, luminal B, HER2 y triple negativo. Los tumores luminales tienen receptores hormonales (RH) positivos (es decir,  $\geq 1\%$  de las células tumorales expresan receptores hormonales, y se clasifican como hormono-dependientes), el HER2+ presenta sobreexpresión de HER2 (según IHQ) y el triple negativo no expresan ni RH ni sobreexpresa HER2. El subtipo luminal A es el de mejor pronóstico y el cáncer de mama triple negativo (CMTN) el de peor (1). El subtipo RH+/HER2- es el más prevalente, constituyendo el 69% de los casos de cáncer de mama (2).



El cáncer de mama en mujeres ha superado al cáncer de pulmón como el más diagnosticado en el mundo (3). En 2020 se diagnosticaron 2.261.419 de nuevos casos en todo el mundo, prácticamente todas mujeres, y fallecieron 684.996 personas a causa de esta enfermedad (4). El Observatorio Global del Cáncer estima que el número de muertes en mujeres por cáncer de mama a nivel mundial aumentará hasta 857.319 en 2030 (5). En Europa, 1 de cada 7 ciudadanas de la UE está en riesgo de padecer cáncer de mama a lo largo de su vida. En 2020 se produjeron 355.457 de nuevos casos, lo que supone un 13,3 % de todas las nuevas neoplasias diagnosticadas, convirtiendo al cáncer de mama en el cáncer más frecuente de la UE (6). La incidencia del cáncer de mama en las mujeres de España está aumentando un 0,9% cada año (7), posiblemente debido a los cambios de estilo de vida que incluyen un aumento del consumo de alcohol, la obesidad y el sedentarismo, además de la expansión de programas de cribado, que contribuyen a un mayor número de diagnósticos comunicados. En España, se esperaban 35.000 casos nuevos de cáncer de mama para el 2023 (8). Aunque la supervivencia a los cinco años del cáncer de mama ha aumentado, sigue siendo una de las patologías responsable del mayor número de fallecimientos, no solo en España, sino a nivel mundial (8).

La caracterización molecular del tumor determinando marcadores biológicos en el momento del diagnóstico, permite una clasificación más precisa, correlacionándolo mejor con el pronóstico o el riesgo de recaída (9) y, junto a la estadificación del tumor, facilita la decisión de cuál es el mejor tratamiento (10)

El cáncer de mama avanzado engloba al cáncer de mama localmente avanzado irreseccable y al cáncer de mama metastásico (estadio IV) (12,13). En los Estados Unidos y en Europa, aproximadamente entre el 5% y el 10% de los nuevos diagnósticos de cáncer de mama presentan metástasis, y alrededor del 30% de los diagnósticos tempranos de la enfermedad evolucionan a cáncer avanzado (12). Este estadio de la enfermedad no tiene actualmente un tratamiento curativo, por lo que el objetivo del plan terapéutico es prolongar la supervivencia y mantener o aumentar la calidad de vida. La elección del tratamiento en enfermedad avanzada está condicionada por los medicamentos utilizados en la adyuvancia, el intervalo libre de enfermedad, la sintomatología de la enfermedad, y/o la localización de las metástasis, entre otros factores. Al igual que en el resto de las pacientes con cáncer, el tratamiento de soporte y el enfoque psicosocial constituyen una parte esencial de los cuidados de estos pacientes (11).

De acuerdo con las principales guías clínicas ESMO (14) y SEOM (15), o la americana NCCN (10), en pacientes con cáncer de mama avanzado/metastásico RH+/HER2-, la elección preferente como tratamiento inicial es la terapia endocrina (TE) en combinación con inhibidores potentes y selectivos de las quinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (iCDK4/6). Para la terapia endocrina es de elección un inhibidor de la aromatasa (IA), aunque también es posible la utilización de fulvestrant, ambos en combinación con un iCDK4/6, que ha demostrado un aumento en la supervivencia global en comparación con TE en monoterapia (16). La terapia endocrina en monoterapia de primera línea queda reservada a pacientes con comorbilidades para evitar el uso de un inhibidor CDK4/6. Cuando existe un riesgo inminente fallo orgánico o crisis visceral se recomienda quimioterapia sistémica al inicio del tratamiento.

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. La resistencia primaria a la terapia endocrina se refiere a aquellos pacientes que presentan recurrencia en los primeros 2 años de terapia endocrina adyuvante o que progresan durante los primeros 6 meses de tratamiento en un contexto avanzado. La resistencia secundaria se define como la recurrencia de la enfermedad después de al menos 2 años de terapia endocrina adyuvante y dentro del primer año tras finalizarla, o bien en aquellas pacientes que muestran progresión tras al menos 6 meses de tratamiento endocrino en un contexto avanzado. Esta progresión se ha asociado con resistencia endocrina, que incluye el desarrollo de mutaciones adquiridas en una variedad de genes como el receptor de tirosina quinasa erb-b2 (ERBB2), neurofibromina 1 (NF1) y receptor de estrógeno 1 (ESR1). Las mutaciones en ESR1, adquiridas en su mayoría durante el tratamiento de primera línea mediante IA, resultan en la activación del receptor de estrógeno independiente del estrógeno. En consecuencia, se produce una resistencia a los IA que limita las opciones de tratamiento posteriores, pero no a los inhibidores del receptor de estrógeno.

Por lo tanto, en pacientes con cáncer de mama avanzado RH+/HER2- que han progresado tras terapia mediante TE y un iCDK4/6, las opciones de tratamiento según las guías de referencia europeas son:

- i. Fulvestrant. Hasta ahora, el fulvestrant era el único degradador selectivo del receptor estrogénico aprobado para el tratamiento de sujetos con cáncer de mama metastásico RE-positivo/HER2-negativo (17). El fulvestrant degrada eficazmente el receptor estrogénico y ha demostrado beneficios clínicos en el cáncer de mama metastásico RE-positivo/HER2-negativo. Una dosis mensual de 500 mg de fulvestrant, tras una dosis quincenal durante el primer mes, en pacientes con cáncer de mama metastásico RE-positivo/HER2-negativo en las que fracasó el tratamiento endocrino previo se asoció a una mediana de SLP de 6,5 meses (18). Sin embargo, estos datos se generaron antes de la aprobación de los inhibidores de CDK4/6. Recientemente, están empezando a aparecer datos sobre la monoterapia con fulvestrant tras el tratamiento con inhibidores de CDK4/6:
  - En un reciente ensayo fase 2 de venetoclax + fulvestrant de segunda o tercera línea frente a fulvestrant en pacientes con cáncer de mama metastásico RE-positivo/HER2-negativo que experimentaron recurrencia/progresión de la enfermedad durante/después del tratamiento con inhibidores CDK4/6 (estudio VERONICA), no mostró beneficio de la terapia combinada (diferencia de riesgos. -1,96%; NS) con SLP de 2,69 vs 1,94 meses en la mediana de SLP (19). La SLP inferior a 2 meses y la baja tasa de beneficio clínico en el brazo de fulvestrant en monoterapia destaca la resistencia endocrina de esta población y la necesidad de opciones terapéuticas más efectivas en este contexto.
  - En el ensayo clínico fase 2a plasmaMATCH, el fulvestrant a dosis altas se asoció a una mediana de SLP de 2,2 meses y a una tasa de beneficio clínico del 16% entre las pacientes con una mutación detectable del gen ESRI, en la que únicamente el 9,5 % de los pacientes (n=84) que presentaban la mutación ESRI habían sido tratados previamente con iCDK4/6. A pesar de que se había propuesto previamente que un aumento en la dosis de fulvestrant podría aumentar su utilidad terapéutica en pacientes con ESRI mutado, en el estudio plasmaMATCH no se demostró esta diferencia a pesar de un aumento de la exposición al fármaco en ciclos tardíos; si bien es cierto que las pacientes constituían una población muy pretratada (20).
- ii. Para los pacientes con cáncer de mama avanzado y mutación en PIK3CA (fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-cinasa, subunidad catalítica alfa), la combinación de fulvestrant y alpelisib es considerada una opción adecuada de segunda línea según guías nacionales e internacionales (10, 14). Debido a que en el estudio pivotal que fundamenta esta recomendación la población había incluido en su mayoría pacientes con tratamiento de primera línea únicamente mediante IA en monoterapia, a pesar de que la recomendación en estas guías incluye a los pacientes que han recibido la combinación de IA e iCDK4/6, en España esta opción solo está disponible para aquellos pacientes que han sido tratados en primera línea con IA en monoterapia, de acuerdo con la ficha técnica aprobada.
- iii. La combinación de terapia endocrina y everolimus es la más habitual como tratamiento de segunda línea:
  - La combinación de fulvestrant y everolimus ha sido estudiada en pacientes con progresión después de un IA, pero no de manera controlada después de una combinación de IA e inhibidor de CDK 4/6. Los resultados del ensayo aleatorizado de fase II PrE0102 sugieren que la combinación de everolimus y fulvestrant también puede ser una estrategia efectiva para pacientes resistentes a los IA, con una duplicación en la SLP en comparación con fulvestrant en monoterapia (10,3 vs 5,1 meses; HR 0,61, IC 95% 0,4-0,92) (21). Resultados similares se encontraron en el ensayo MANTA (SLP mediana de 12,2 vs 4,6 meses, con y sin everolimus) (22). Un estudio prospectivo no controlado que evalúa la eficacia de everolimus en combinación con fulvestrant tras progresión al tratamiento con IA e iCDK4/6 en cáncer de mama metastásico RE+/ HER2- obtuvo una mediana de SLP de 6,8 meses con everolimus + fulvestrant. Esta mediana de SLP es aparentemente más corta que la reportada en los estudios PrE0102 y MANTA, los cuales incluyeron pacientes no tratadas previamente con iCDK4/6, pero superior a los resultados obtenidos en pacientes que reciben fulvestrant en monoterapia. En este estudio sólo había 7

pacientes con mutación en ESR1, por lo que para esta población se desconoce la actividad de la combinación (23).

- Everolimus e IA: El beneficio de everolimus más exemestano sobre exemestano en monoterapia se demostró en el ensayo BOLERO-2, que incluyó a 724 mujeres que habían progresado con anastrozol. Ninguna de las pacientes había recibido previamente iCDK4/6, y no se estratificó en base a la mutación activadora de ESR1. Las pacientes asignadas aleatoriamente a exemestano (25 mg diarios) y everolimus (10 mg diarios) experimentaron una mejora en la SLP (7 versus 3 meses; HR para mortalidad 0,45, IC 95% 0,35-0,54) y en la tasa de respuesta objetiva (ORR; 9,5% versus 0,4%) en comparación con aquellas que recibieron solo exemestano, aunque no hubo diferencias significativas en la supervivencia global (31 versus 26,6 meses; HR 0,89, IC 95% 0,73-1,10). Además, todas las pacientes que abandonaron el tratamiento por toxicidad en el BOLERO2 fueron censuradas para el análisis de eficacia, lo cual fue en beneficio de los resultados del brazo experimental (24).

Es de considerar que las combinaciones con everolimus se asocian a una tasa de interrupción del tratamiento de aproximadamente el 25 % debido a acontecimientos adversos en ensayos clínicos (21, 24).

Debido a estos modestos resultados, se mantiene la necesidad de opciones terapéuticas eficaces para las pacientes con cáncer de mama metastásico RE+/HER2-tras progresión a terapias combinadas con inhibidores de CDK4/6. Además, la vía de administración intramuscular de fulvestrant subraya la necesidad de nuevos antagonistas orales del RE (25). Aunque se aprobó una formulación intramuscular de fulvestrant de acción prolongada, que puede administrarse mensualmente tras 3 dosis quincenales, el volumen total de las inyecciones por dosis es de 10 mL es un volumen difícil de tolerar por algunas pacientes (26).

En este contexto, los degradadores selectivos de receptores de estrógenos de nueva generación, con biodisponibilidad oral y propiedades farmacocinéticas mejoradas, han despertado un gran interés como nuevas terapias para el cáncer de mama metastásico RE+. Hasta la aprobación del elacestrant, no había recomendaciones específicas para pacientes con ESR1 mutado que han progresado a la combinación de TE y un iCDK 4/6 y las versiones más recientes de las guías ESMO y NCCN proponen elacestrant como una opción para pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico RE+/HER2- con mutación en ESR1 tras progresión al menos a una línea de terapia endocrina con un iCDK (I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3)

## Elacestrant (Orserdu®)

Orserdu® (elacestrant) en monoterapia ha sido aprobado para el tratamiento de hombres y mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, con receptor estrogénico (RE) positivo, HER2 negativo, con una mutación activadora ESR1 que hayan presentado progresión de la enfermedad después de al menos una línea de terapia endocrina incluyendo un inhibidor de CDK 4/6.

La selección de los pacientes con cáncer de mama avanzado ER-positivo y HER2-negativo para el tratamiento con elacestrant se debe basar en la presencia de una mutación activadora ESR1 en las muestras de plasma, utilizando un diagnóstico in vitro (DIV) con marcado CE con la finalidad prevista correspondiente. Si no se dispone de un DIV con marcado CE, se debe evaluar la presencia de una mutación activadora ESR1 en las muestras de plasma mediante una prueba alternativa validada.

La dosis recomendada es de 345 mg (un comprimido recubierto con película de 345 mg) una vez al día, vía oral, con una comida ligera. La dosis diaria máxima recomendada es de 345 mg. El tratamiento debe continuar mientras se observe un beneficio clínico o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable. En caso de necesitar reducir la dosis o modificarla por efectos adversos, se debe consultar la ficha técnica.

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A4, y en caso de tener que utilizarse, se debe reducir la dosis de elacestrant. Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes o moderador del CYP3A4.

No se requiere ajuste de dosis en función de la edad, aunque los datos disponibles en  $\geq 75$  años son limitados.

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con deterioro hepático leve (Child-Pugh A). En pacientes con deterioro hepático moderado (Child-Pugh B), se debe reducir la dosis. Elacestrant no se ha estudiado en pacientes con deterioro hepático grave (Child-Pugh C), por lo que, de acuerdo a la ficha técnica del fármaco, no se puede hacer ninguna recomendación posológica para estos pacientes (27).

No es necesario ajustar la dosis en sujetos con deterioro renal. Elacestrant no se ha estudiado en pacientes con deterioro renal grave, por lo que no se puede hacer ninguna recomendación posológica en estos pacientes.

## Farmacología

Elacestrant, un compuesto de tetrahidronaftaleno, es un degradador potente, selectivo y activo del receptor de estrógeno- $\alpha$  (ER $\alpha$ ).

Elacestrant es un un compuesto de tetrahidronaftaleno, con actividad antagonista y degradador selectivo del receptor de estrógeno- $\alpha$  (SERD); se une al RE provocando su degradación y bloqueando la señalización estrogénica. A diferencia de los inhibidores de aromatasas, elacestrant es efectivo contra formas mutadas del RE, incluyendo las mutaciones ESRI, que son una causa común de resistencia a la terapia endocrina. Elacestrant inhibe el crecimiento dependiente e independiente del estradiol de las células de cáncer de mama positivas para el receptor de ER $\alpha$ , incluidas aquellas que albergan mutaciones del gen ESRI. Elacestrant ha mostrado una actividad antitumoral potente en modelos de xenoinjerto derivados de pacientes previamente expuestos a múltiples terapias endocrinas que albergaban ESRI no mutado o mutaciones del gen ESRI en el dominio de unión al ligando.

En pacientes con cáncer de mama avanzado RE+, con una media de 2,5 líneas previas de terapia endocrina, tratados con dicloruro de elacestrant 400 mg (345 mg de elacestrant) diariamente, la reducción media en la captación de  $16\alpha$ - $18F$ -fluoro- $17\beta$ -estradiol (FES) del tumor desde el inicio hasta el día 14 fue del 88,7%, lo que demuestra una disponibilidad reducida de RE y actividad antitumoral medida por FES-PET/TC en pacientes con terapias endocrinas previas.

## Eficacia

La eficacia y seguridad de elacestrant (Orsedu®) en pacientes con cáncer de mama avanzado ER+/HER2- ha sido evaluada en RAD1901-308, un ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, abierto y controlado activamente.

### Estudio principal: RAD1901-308 (EMERALD)

#### Diseño del estudio

Los pacientes elegibles fueron mujeres posmenopáusicas y hombres con cáncer de mama RE+/HER2- (expresión de ER > 1% mediante inmunohistoquímica) que habían sufrido recidiva locorregional o progresión tras al menos una y no más de dos líneas de tratamiento endocrino previo. La terapia endocrina previa debía haber incluido una combinación con un inhibidor de CDK4/6, a la que debían de haber progresado durante o dentro de los 28 días posteriores a su finalización, y no más de una línea previa de quimioterapia citotóxica para el cáncer de mama metastásico. Los pacientes debían ser candidatos para recibir tratamiento endocrino en monoterapia y tener un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 a 1, además de lesiones evaluables según los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) v1.1. Se excluyeron pacientes con enfermedad visceral metastásica sintomática y comorbilidad cardíaca significativa.

El estado mutacional de ESR1 se evaluó en ADN aislado de sangre periférica en un laboratorio central, y sus mutaciones se definieron como cualquier mutación en los codones 310-547.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en proporción 1:1 a recibir elacestrant o tratamiento estándar (SOC, por sus siglas en inglés). La asignación aleatoria fue estratificada según el estado mutacional de ESR1, la presencia de metástasis viscerales y el haber recibido tratamiento previo con fulvestrant. Elacestrant se administró por vía oral en dosis de 400 mg una vez al día, con la posibilidad de reducir la dosis a 300 mg o 200 mg diarios en caso de presentar toxicidad. El tratamiento SOC fue según la elección del investigador, pero restringido a fulvestrant, anastrozol, letrozol o exemestano en monoterapia. En el estudio se recomendaba en el brazo control el uso de una terapia endocrina estándar (IA o fulvestrant) diferente a la que el paciente había recibido previamente. Específicamente, se recomendaba fulvestrant para pacientes que no habían recibido anteriormente este fármaco y la selección de un IA distinto al recibido en caso de haber sido ya pautado.

Los dos objetivos co-primarios fueron la supervivencia libre de progresión (SLP) en todos los pacientes y en pacientes con mutación detectable de ESR1. La variable primaria de eficacia (SLP) fue evaluada tanto en toda la población de estudio como en la población con mutación detectable ESR1. Las variables secundarias clave fueron la supervivencia global (SG) en todos los pacientes y únicamente en pacientes con mutación de ESR1. Otros criterios de valoración secundarios incluyeron: la SLP y SG evaluadas en pacientes sin mutación detectable de ESR1; la SLP evaluada por el investigador; la tasa de respuesta objetiva; la duración de la respuesta y la tasa de beneficio clínico (la proporción de pacientes que experimentaron una respuesta completa o parcial confirmada, o enfermedad estable a  $\geq 24$  semanas desde la asignación aleatoria); la seguridad y tolerabilidad.

## Resultados

De los 659 pacientes cribados, un total de 478 pacientes fueron aleatorizados a recibir 400 mg diarios de elacestrant por vía oral o SOC (239 en elacestrant y 239 en SOC), incluyendo un total de 228 pacientes (47,7%) con mutaciones en ESR1 (115 pacientes fueron aleatorizados al grupo experimental y 113 pacientes al grupo control). De los 239 pacientes asignados al brazo control, 166 recibieron fulvestrant y 73 recibieron un IA (anastrozol, letrozol o exemestano).

La edad media de los pacientes (elacestrant vs. SOC) al inicio fue de 63,0 años (rango de 24 a 89) vs. 63,0 (rango de 32 a 83), con un 45,0% de los pacientes teniendo más de 65 años (43,5 vs. 46,4). La gran mayoría de los pacientes eran mujeres (97,5% vs. 99,6%). El estado funcional de ECOG al inicio fue 0 (59,8% vs. 56,5%), 1 (40,2% vs. 43,1%) o  $> 1$  (0% vs. 0,4%). En el grupo de elacestrant, 235 pacientes (98,3%) habían recibido terapia previa con IA, con una mediana de duración de 25 meses (rango 2 a 164 meses). En el grupo de SOC, 231 pacientes (96,7%) habían recibido terapia previa con IA durante una mediana de 24,3 meses (rango 2 a 154 meses). En cuanto a las metástasis detectadas en la población incluida, las más comunes fueron de hueso (78,9% [solo hueso: 14,0%]), hígado (49,6%), ganglios linfáticos (28,5%) y pulmón (26,23%). Las metástasis cerebrales fueron poco frecuentes (7 pacientes-1,5%-). Las características demográficas de los pacientes con tumores con mutaciones en ESR1 fueron generalmente representativas de la población de estudio en general. La duración media de la exposición a elacestrant fue de 2,8 meses (rango: 0,4 a 24,8).

Con respecto a la variable primaria de eficacia, la (SLP) fue estadísticamente significativa a favor de elacestrant, tanto en la población global de estudio (SLP 2,8 vs 1,9; HR 0,70; IC 95%, 0,55 a 0,88;  $p = 0,002$ ) como en aquella con mutación ESR1 detectable (SLP 3,8 vs 1,9; HR 0,55; IC 95%, 0,39 a 0,77;  $p = 0,0005$ ). Estos resultados principales de eficacia se presentan en la Figura 1 y Tablas 2 del anexo. En la figura 1 se muestran las estimaciones de Kaplan-Meier de la SLP evaluadas por una revisión central independiente cegada para elacestrant versus SOC en todos los pacientes (figura 1A), elacestrant versus SOC en pacientes con mutación detectable en ESR1 (figura 1B), elacestrant versus fulvestrant en todos los pacientes (figura 1C), y elacestrant versus fulvestrant en pacientes con mutación detectable en ESR1 (figura 1D). Los análisis se realizaron en la población por intención de tratar. En un análisis secundario, los resultados se mantienen estadísticamente significativos cuando se compara el grupo elacestrant con el subgrupo de fulvestrant (Figuras 1C y 1D,

Tablas 1C y 1D). Las curvas de Kaplan-Meier muestran la progresión de aproximadamente un 40% de los pacientes en la primera evaluación a las 8 semanas. Se llevó a cabo el análisis de la tasa de pacientes libres de progresión a 6 y 12 meses. Las tasas de SLP a los 6 meses en el total de pacientes fueron del 34,3% (IC 95%, 27,2 a 41,5) frente al 20,4% (IC 95%, 14,1 a 26,7) para los grupos de elacestrant y tratamiento estándar, respectivamente. En pacientes con mutación ESRI, las tasas de SLP a los 6 meses fueron del 40,8% (IC 95%, 30,1 a 51,4) frente al 19,1% (IC 95%, 10,5 a 27,8), respectivamente. De manera similar, las tasas de SLP a los 12 meses fueron del 22,3% (IC 95%, 15,2 a 29,4) frente al 9,4% (IC 95%, 4,0 a 14,8) en todos los pacientes, y del 26,8% (IC 95%, 16,2 a 37,4) frente al 8,2% (IC 95%, 1,3 a 15,1) en los pacientes con mutación ESRI.

La hipótesis de la resistencia endocrina condujo además a un análisis *post-hoc* exploratorio de subgrupos donde se analizaba el impacto de la duración del tratamiento previo con TE + CDKi (28). Teniendo en cuenta que una exposición más prolongada a la TE durante el tratamiento de la enfermedad metastásica está relacionada con un mayor riesgo de desarrollar una mutación ESRI, se definieron subgrupos de pacientes en función de la duración de la TE+iCDK4/6 previa ( $\geq 6$ ,  $\geq 12$  y  $\geq 18$  meses). Elacestrant mostró una SLP superior en pacientes en tratamiento previo con TE + iCDK 4/6 de larga duración (SLP en pacientes con  $\geq 12$ m previos de tratamiento TE+ iCDK 4/6 fue de 8,6m vs 1,9m del brazo control, HR= 0,4). Sin embargo, este análisis debe considerarse exploratorio y solo útil si se pueden identificar las pacientes resistentes al tratamiento endocrino antes del inicio del tratamiento.

En el análisis intermedio de la SG de EMERALD, se observaron 149 eventos en todos los pacientes con un HR de 0,75 (IC 95%, 0,54 a 1,04; p = 0,08; Figura 3). En pacientes con mutación en ESRI, se observaron 68 eventos con una HR de 0,59 (IC 95%, 0,36 a 0,96; p = 0,03, no significativo). En pacientes sin mutación en ESRI, se observaron 81 eventos con una HR de 0,92 (IC 95%, 0,59 a 1,42; p = 0,69). Los datos se presentan en la Figura 2 y Tablas 3.

El análisis de subgrupos de SLP en todos los pacientes se muestra en la Figura 3.

## Seguridad

La seguridad de elacestrant fue evaluada en el ensayo clínico fase III RAD1901-308 (EMERALD), en el que los pacientes en la rama experimental recibieron una dosis de elacestrant (345mg de elacestrant, equivalente a 400mg de clorhidrato de elacestrant) de manera diaria. Entre los pacientes que recibieron elacestrant, el 22% estuvo expuesto durante 6 meses o más, y el 9% estuvo expuesto durante más de un año.

Elacestrant presenta un perfil de seguridad similar al perfil de seguridad del brazo comparador. Un 92% de los pacientes tratados con elacestrant tuvieron acontecimientos adversos, frente a un 85% de los pacientes con SOC). El 12% de los pacientes que recibieron elacestrant sufrieron reacciones adversas graves en comparación con el 11 % de los pacientes del brazo control. Las reacciones adversas graves que ocurrieron en  $>1\%$  de los pacientes que recibieron elacestrant fueron dolor musculoesquelético (1,7%) y náuseas (1,3%). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 1,7% que recibieron elacestrant y en el 2,6 % de los pacientes del grupo control, incluyendo como causas del grupo experimental parada cardíaca, shock séptico, diverticulitis y fallecimiento por causa desconocida (un paciente cada una). De las reacciones adversas mortales, ninguno se relacionó con los tratamientos de estudio. La suspensión de elacestrant secundaria a una reacción adversa ocurrió en el 6% de los pacientes que participaron en el ensayo.

Las interrupciones de dosis de elacestrant debido a una reacción adversa ocurrieron en el 15% de los pacientes. Las reacciones adversas que resultaron en la interrupción de la dosis de elacestrant en  $>1\%$  de los pacientes fueron náuseas (3,4%), dolor musculoesquelético (1,7%) y alteraciones analíticas en forma de aumento de alanina aminotransferasa (ALT) (1,3%). Las reducciones de dosis de elacestrant debido a una reacción adversa se dieron en el 3% de los pacientes. La reacción adversa que dio lugar a la reducción de dosis de elacestrant en  $>1\%$  de los pacientes fue náuseas (1,7%). Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 10\%$ ) de elacestrant, incluyendo las identificadas mediante pruebas de laboratorio, fueron dolor musculoesquelético, náuseas, aumento del colesterol, aumento de AST, aumento de los triglicéridos, fatiga, disminución de la hemoglobina, vómitos, aumento de ALT, disminución del sodio, aumento de la creatinina,

disminución del apetito, diarrea, dolor de cabeza, estreñimiento, dolor abdominal, sofocos y dispepsia. En un 6,3% de los pacientes tratados con elacestrant los acontecimientos adversos motivaron la retirada del tratamiento, frente a un 4,4% de los pacientes tratados con SOC. Las relacionadas con el tratamiento fueron un 3,4% en el brazo de elacestrant vs un 0,9% en el brazo control.

En las Tablas 4 y 5 se resumen los eventos adversos y alteraciones de laboratorio más comunes observados en el ensayo EMERALD.

## Discusión

Elacestrant está indicado en monoterapia para el tratamiento de hombres y mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, con receptor estrogénico positivo, HER2 negativo, con una mutación activadora ESR1 que hayan presentado progresión de la enfermedad después de al menos una línea de terapia endocrina incluyendo un inhibidor de CDK 4/6.

Los resultados del ensayo EMERALD presentan evidencia positiva sobre la eficacia de elacestrant en segunda línea para pacientes con cáncer de mama RE+/HER2- localmente avanzado o metastásico, mostrando una prolongación estadísticamente significativa en la supervivencia libre de progresión observada en comparación con el tratamiento estándar de la rama control, restringido a monoterapia mediante fulvestrant o inhibidores de la aromatasas. Las pacientes incluidas fueron mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama RE+/HER2- localmente avanzado o metastásico y que ya habían sufrido progresión de su enfermedad tras tratamiento mediante la combinación de terapia endocrina e inhibidores de CDK4/6.

El diseño del estudio EMERALD generó dudas en la comunidad científica; si bien las opciones del grupo control eran aceptadas en el momento del desarrollo del estudio y el diseño cumplió con los requisitos regulatorios, actualmente las opciones terapéuticas permitidas en el grupo de control pueden considerarse subóptimas (29). En EMERALD se dio la posibilidad de que pacientes que ya habían recibido fulvestrant en primera línea pudiesen ser asignados de nuevo a ese tratamiento tras haber progresado al mismo, al igual que a pacientes que habían recibido un IA con un inhibidor de CDK4/6 como tratamiento de primera línea se les asignase monoterapia con IA posterior. En este sentido, se excluyeron del análisis 6 pacientes que fueron tratados con fulvestrant tras haberlo recibido previamente, sin alterar los resultados. Con respecto a los IA, un alto porcentaje (46,6%) de los pacientes que recibieron un IA durante el estudio ya habían progresado a un fármaco del mismo grupo previamente. Actualmente, tras el fracaso de la primera línea de tratamiento (normalmente un IA en combinación con un inhibidor de CDK4/6) la terapia más habitual en práctica clínica es la combinación de exemestano y everolimus. En 2018 un estudio fase II mostró que everolimus mejora la eficacia del fulvestrant en el cáncer de mama metastásico resistente a los IA y positivo para el receptor de estrógeno, independientemente del estado mutacional de ESR1 (5,1 a 10,3 meses de monoterapia frente a la combinación (HR 0,61 [IC 95%, 0,40 a 0,92]; p de log-rank estratificada, P = 0,02)) (21). Esta indicación no ha sido aprobada por la Comisión Europea, pero, a falta de confirmarlo en un estudio de Fase III, la combinación Fulvestrant con Everolimus puede ser una alternativa en esta población. Un metaanálisis posterior en el que se incluyeron 7 ensayos aleatorizados con 1.527 pacientes respalda estos resultados, mostrando una mejor SLP en el grupo de everolimus más terapia endocrina (HR = 0,48, IC 95% [0,42-0,55], P < 0,00001) en comparación con la terapia endocrina sola (30). Sin embargo, no existen datos de su uso en pacientes que han progresado a inhibidores de CDK4/6, por lo que estos resultados no son del todo extrapolables a la población actual, que prácticamente en su totalidad habrá recibido iCDK4/6 de primera línea. En estos momentos no podemos comparar elacestrant en monoterapia con el resultado de exemestano y everolimus, que hubiera sido un grupo control adecuado del estudio EMERALD para la situación actual. Además, se podría argumentar que los pacientes incluidos en el estudio que ya habían progresado con un IA y fulvestrant no tenían acceso a una terapia adecuada en el grupo de control.



En el ensayo EMERALD, la superioridad de elacestrant frente al tratamiento estándar en la SLP se observó tanto en el grupo total de pacientes como en aquellos con mutaciones en el gen ESR1, con mejores resultados en estos últimos. Esto es un hallazgo importante, dado que las mutaciones en ESR1 son un factor de resistencia comúnmente detectado en pacientes con cáncer de mama metastásico RE+, pudiendo limitar la eficacia de ciertos tratamientos endocrinos. Aunque las mutaciones en ESR1 se adquieren con mayor frecuencia durante el tratamiento con inhibidores de la aromatasas y estas mutaciones están asociadas con una menor SLP, su papel en la resistencia terapéutica a fulvestrant es menos claro (31). En EMERALD, se observó un aumento estadísticamente significativo de la SLP en el grupo de tratamiento frente a fulvestrant en pacientes con presencia de mutaciones en ESR1 (Figura 1D y Tabla 2D), lo cual posiciona a elacestrant como un tratamiento superior a fulvestrant en este grupo de pacientes. A pesar de la superioridad estadísticamente significativa, la pequeña diferencia de SLP en pacientes con mutación de ESR1 (3,8 vs 1,9 meses en el grupo control) proporciona un beneficio clínico moderado de acuerdo a los criterios de ESMO (32). La ESMO clasifica el fármaco en el nivel 3 en términos de relevancia clínica. En pacientes sin mutación de ESR1 la diferencia es también estadísticamente significativa pero menor (1,8 vs 0,9 meses). Los análisis intermedios de la SG sugieren una tendencia favorable en los pacientes con mutación de ESR1, aunque sin alcanzar la significación estadística (Figura 2B). Las curvas de Kaplan-Meier de SLP (Figura 1) revelan una caída inicial en ambos grupos, mostrando progresión en alrededor de 40% de los pacientes en la primera evaluación a las 8 semanas, resaltando la existencia de otros mecanismos de resistencia endocrina no dependientes de los receptores de estrógeno en pacientes ya pre-tratadas. Se necesitan más estudios para identificar criterios predictivos de respuesta a elacestrant. En este sentido, el análisis *post hoc* exploratorio de subgrupos mencionado anteriormente (28) mostró que en pacientes en tratamiento previo con TE + iCDK 4/6 de larga duración (SLP en pacientes con  $\geq 12$ m previos de tratamiento TE+ iCDK 4/6 fue de 8,6m vs 1,9m del brazo control, HR= 0,4). Esta diferencia podría orientar estudios futuros para determinar qué pacientes serían los más beneficiados al recibir elacestrant.

Es importante volver a mencionar la creciente utilización de la terapia combinada en segunda línea, tanto para pacientes con cáncer de mama con mutación PIK3CA como para el resto de las pacientes, independientemente de la mutación en ESR1 (15). A día de hoy, no existen estudios disponibles que evalúen regímenes combinados con elacestrant. Aunque pequeño, el beneficio de elacestrant sobre fulvestrant e inhibidores de aromatasas en monoterapia observado en EMERALD hace recomendable su evaluación en estudios de combinación en segunda línea. En este momento, podemos considerar a elacestrant en monoterapia como una opción de tratamiento de segunda línea en pacientes que han progresado a un iCDK4/6 y presentan mutación en ESR1. La combinación de exemestano y everolimus ha mostrado mejores resultados que la monoterapia con exemestano, si bien los estudios son previos a la utilización de iCDK4/6 en primera línea y en la actualidad no hay estudios que comparen directamente esta terapia combinada con elacestrant.

En relación con la seguridad, elacestrant mostró un perfil de toxicidad manejable con la mayoría de los eventos adversos observados de grado 1 o 2. El evento adverso más frecuente fue la aparición de náuseas, siendo de grado 3 en el 2,5% de los pacientes. La tasa de discontinuación de elacestrant en el estudio EMERALD fue del 6% y la de las combinaciones de TE con everolimus o alpelisib fue de alrededor del 25%. Adicionalmente, la tasa de discontinuación de elacestrant en el estudio EMERALD debida a reacciones adversas relacionadas con el tratamiento fue del 3,4%. Es relevante señalar la diferencia en la vía de administración entre elacestrant, que es oral, y el fulvestrant, que se administra por vía intramuscular. La administración oral de elacestrant podría mejorar la adherencia al tratamiento y la calidad de vida del paciente en comparación con la administración intramuscular de fulvestrant. Sin embargo, sería necesario realizar estudios de calidad de vida para confirmar esta hipótesis.

## Conclusión

Elacestrant está indicado como tratamiento para mujeres postmenopáusicas y hombres con cáncer de mama RE+/HER2- localmente avanzado o metastásico con una mutación ESR1, que han experimentado progresión de su enfermedad tras recibir terapia endocrina combinada con inhibidores de CDK4/6. En el estudio EMERALD, elacestrant

mostró una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia libre de progresión tanto en el grupo total de pacientes como en aquellos con mutaciones en el gen *ESR1*, con mejores resultados en estos últimos (SLP 3,8 vs 1,9 meses, HR 0,55 ([IC 95%, 0,39 to 0,77];  $p < 0,005$ )), aunque esta diferencia es de relevancia clínica modesta. Los análisis intermedios de la SG sugieren una tendencia favorable en los pacientes con mutación de *ESR1*, aunque sin alcanzar la significación estadística.

El perfil de seguridad de elacestrant es manejable, siendo la mayoría de los eventos adversos leves o moderados. Los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas, vómitos y fatiga, y la toxicidad gastrointestinal, que fue mayor con elacestrant que con el tratamiento estándar, aunque ninguno de estos efectos secundarios G3/4 tuvieron una incidencia mayor al 2,5% de los pacientes. No se dispone de datos sobre el impacto en la calidad de vida de los pacientes, lo cual sería relevante de cara a una evaluación más ajustada de la relevancia clínica.

En este momento, elacestrant es una opción de tratamiento en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico RE positivo, HER2 negativo, con mutaciones de *ESR1* que han progresado a la combinación de IA e inhibidores de CDK4/6, al haber mostrado un resultado estadísticamente superior aunque modesto sobre fulvestrant en monoterapia. La combinación de TE y everolimus es otra opción de tratamiento que ha mostrado mejores resultados que la monoterapia en pacientes con cáncer de mama, independientemente de la mutación en *ESR1*, si bien los estudios son previos a la utilización de iCDK 4/6 en primera línea. La ausencia de comparación de elacestrant en monoterapia con terapias combinadas limita la interpretación de los resultados en el contexto de la práctica clínica actual, y su uso en futuros estudios de combinación podría abrir nuevas perspectivas en el tratamiento del cáncer de mama RE+/HER2- en etapas tempranas.

## Grupo de expertos

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

**Antonio J. Carcas Sansuan.** Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario la Paz.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Asociación Española de Cáncer de Mama Metastásico (AECMM), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), la Asociación de pacientes de cáncer de mama, ginecológico y hereditario (AMOH), la Federación Española de Cáncer de Mama (FECMA), el Foro Español de Pacientes (FEP), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

## Anexo

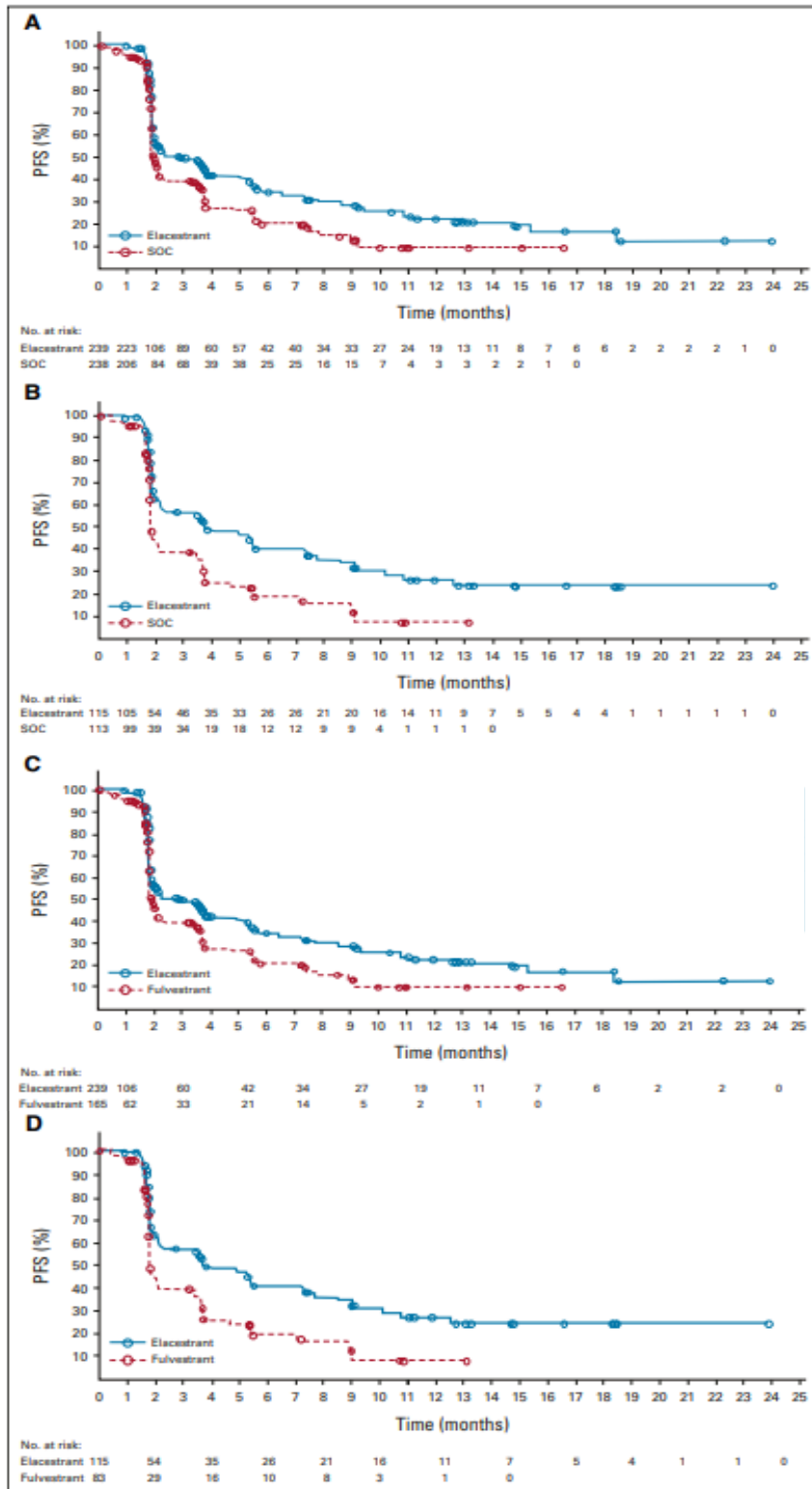
**Tabla A1.** Características diferenciales entre los comparadores relevantes.

Nombre	Elacestrant	Fulvestrant	Exemestano + Everolimus*
<b>Presentación</b>	Orserdu 345mg comprimidos recubiertos con película	250 mg solución inyectable en jeringa precargada EFG	Exemestano: 25 mg comprimidos recubiertos Everolimus: comprimidos de 2,5, 5 y 10mg
<b>Posología</b>	1 comprimido una vez al día, mientras que se observe beneficio clínico o hasta que se produzca toxicidad inaceptable	La dosis recomendada es 500 mg una vez al mes, con una dosis adicional de 500 mg administrada dos semanas después de la dosis inicial.	Exemestano: 1 comprimido de 25 mg una vez al día, preferiblemente después de una comida.  Everolimus: 10 mg una vez al día.  Deberá continuarse el tratamiento mientras se observe beneficio clínico o hasta que se presente una toxicidad inaceptable.
<b>Indicación aprobada en FT o no</b>	Tratamiento de hombres y mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, con receptor estrogénico (RE) positivo, HER2 negativo, con una mutación activadora ESR1 que hayan presentado progresión de la enfermedad después de al menos una línea de terapia endocrina incluyendo un inhibidor de CDK 4/6.	Como monoterapia para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico y con receptor estrogénico positivo: o bien no tratadas previamente con terapia endocrina, cuya enfermedad ha recidivado durante o después del tratamiento adyuvante con antiestrógenos o bien cuya enfermedad ha progresado durante un tratamiento antiestrogénico.	Everolimus está indicado para el tratamiento del cáncer de mama avanzado, con receptor hormonal positivo, HER2 negativo, en combinación con exemestano, en mujeres postmenopáusicas que no tengan una enfermedad visceral sintomática, después de recurrencia o progresión a un inhibidor de la aromatasa no esteroideo.
<b>Efectos adversos</b>	<b>Muy frecuentes:</b> anemia, cefalea, bochornos, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia, artralgia, dolor de espalda, fatiga, Aspartato aminotransferasa elevada, aumento de los triglicéridos, colesterol elevado, alanina aminotransferasa elevada, calcio disminuido,	<b>Muy frecuentes:</b> reacciones de hipersensibilidad, sofocos, náuseas, elevación de enzimas hepáticas, erupción cutánea, artralgias, astenia, reacciones en el lugar de inyección.	Exemestano:  - <b>Muy frecuentes:</b> leucopenia, depresión, insomnio, cefalea, mareos, sofocos, dolor abdominal, náuseas, hiperhidrosis, artralgia, fatigas, elevación de enzimas hepáticas, bilirrubina y fosfatasa alcalina

	<p>creatinina elevada, sodio disminuido, potasio disminuido</p> <p><b>Frecuentes:</b> Infección tracto urinario, recuento linfocitario disminuido, insomnio, mareo, síncope, disnea, tos, estomatitis, erupción, Dolor en una extremidad, dolor torácico, musculoesquelético, dolor óseo, astenia, aumento fosfatasa alcalina</p>	<p><b>Frecuentes:</b> Infecciones del tracto urinario, reducción del recuento de plaquetas, anorexia, cefalea, tromboembolismo venoso, vómitos, diarrea, bilirrubina elevada, dolor de espalda, hemorragia vaginal, neuropatía periférica, ciática.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Frecuentes:</b> trombocitopenia, anorexia, parestesias, vómitos, diarrea, estreñimiento, dispepsia, alopecia, erupción cutánea, prurito, osteoporosis, fracturas, edema, astenia</li> </ul> <p>Everolimus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Muy frecuentes:</b> Infecciones, anemia, disminución apetito, hiperglucemia, hipercolesterolemia, disgeusia, cefalea, neumonitis, epistaxis, tos, estomatitis, diarrea, náuseas, erupción, prurito, fatiga, astenia, edema, disminución de peso.</li> </ul> <p><b>Frecuentes:</b> trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, linfopenia, Hipertrigliceridemia, hipofosfatemia, diabetes mellitus, hiperlipemia, hipopotasemia, deshidratación, hipocalcemia, insomnio, edema palpebral, Hemorragia, hipertensión, linfodema, disnea, aumento AST y ALT, artralgia, pirexia.</p>
<b>Conveniencia*</b>	<p>Tratamiento oral .</p> <p>Necesidad de estudio genético ESR1</p>	<p>Dos inyecciones consecutivas intramusculares lentas de 5 ml (1-2 minutos/inyección), una en cada glúteo.</p>	<p>Tratamiento oral</p>
<b>Otras características diferenciales</b>			<p>Alto porcentaje de interrupciones de tratamiento a causa de la toxicidad en el tratamiento combinado.</p>

\* Exemestano se utiliza de segunda línea en combinación con everolimus o en monoterapia únicamente si no se ha utilizado un inhibidor de la aromataso en primera línea. Everolimus en combinación con exemestano o fulvestrant es una opción para el tratamiento de segunda línea, con beneficios importantes en la SLP en comparación con estos tratamientos en monoterapia. Cabe destacar que estas dos combinaciones se probaron antes del uso de iCDK4/6 en primera línea, por lo que los datos sobre su eficacia después de iCDK4/6 son escasos (15). La asociación no está incluida en la ficha técnica de everolimus

**Figura 1.** Resultados del ensayo EMERALD. Las estimaciones de Kaplan-Meier de la SLP (PFS) evaluadas por una revisión central independiente cegada se muestran para (A) elacestrant versus SOC en todos los pacientes, (B) elacestrant versus SOC en pacientes con mutación detectable en ESRI, (C) elacestrant versus fulvestrant en todos los pacientes, y (D) elacestrant versus fulvestrant en pacientes con mutación detectable en ESRI. Los análisis se realizaron en la población de intención de tratar.



**Tabla 2.** Resultados de supervivencia libre de progresión evaluadas por un Comité independiente.

Tabla 2A. Elacestrant versus SOC en todos los pacientes		
	Elacestrant (n=239)	SOC (n=238)
Eventos, No. (%)	144 (60,3)	156 (65,5)
HR (95% CI)	0,70 (0,55-0,88)	
p	0,0018	
PFS 6º mes	34,3 (27,2-41,5)	20,4 (14,1-26,7)
PFS 12º mes	22,3 (15,2-29,4)	9,4 (4,0-14,8)

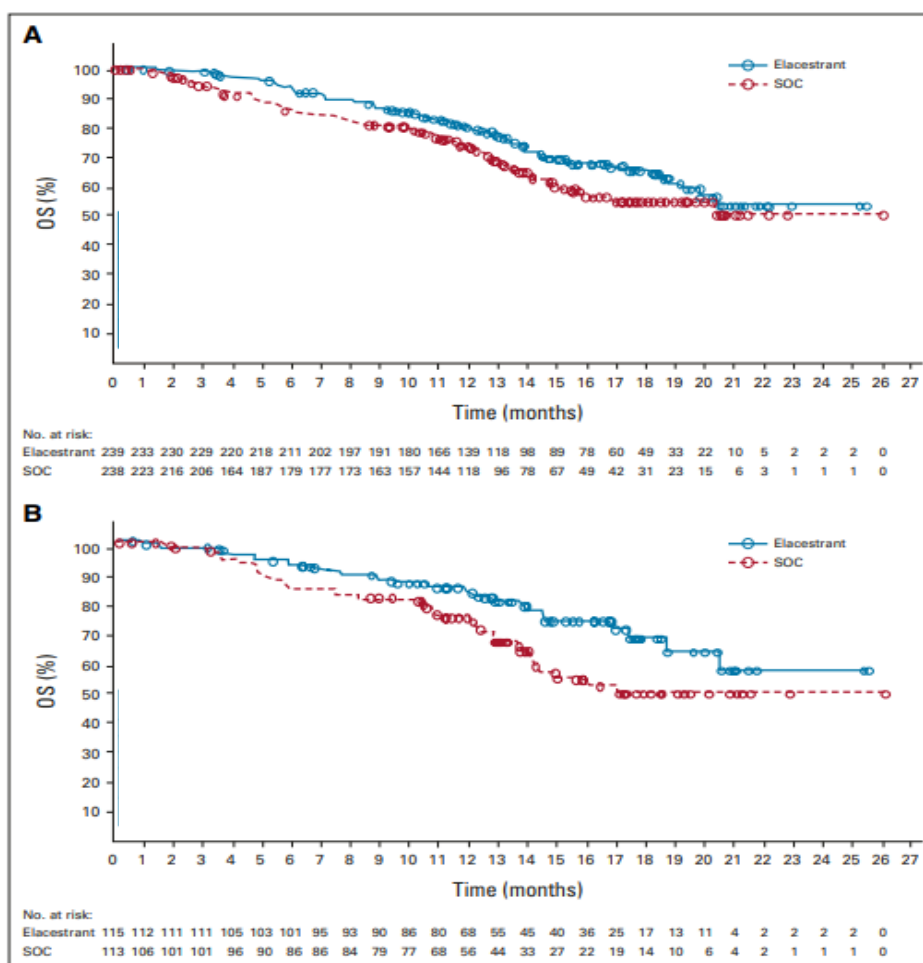
Tabla 2B. Elacestrant versus SOC en pacientes con mutación detectable en ESR1		
	Elacestrant (n=115)	SOC (n=113)
Eventos, No. (%)	62 (53,9)	78 (69,0)
HR (95% CI)	0,55 (0,39-0,77)	
p	0,0005	
PFS 6º mes	40,8 (30,1-51,4)	19,1 (10,5-27,8)
PFS 12º mes	26,8 (16,2-37,4)	8,2 (1,3-15,1)

Tabla 2C. Elacestrant versus fulvestrant en todos los pacientes		
	Elacestrant (n=239)	Fulvestrant (n=165)
Eventos, No. (%)	144 (60,3)	109 (66,1)
HR (95% CI)	0,68 (0,52-0,90)	
p	0,0049	
PFS 6º mes	34,3 (27,2-41,5)	22,9 (15,15-30,57)
PFS 12º mes	22,3 (15,2-29,4)	9,4 (4,0-14,8)

**Tabla 2D. Elacestrant versus fulvestrant en pacientes con mutación detectable en ESR1.**

	Elacestrant (n=115)	Fulvestrant (n=83)
<b>Eventos, No. (%)</b>	62 (53,9)	59 (71,1)
<b>HR (95% CI)</b>	0,50 (0,34-0,74)	
<b>p</b>	0,0005	
<b>PFS 6º mes</b>	40,8 (30,1-51,4)	20,8 (10,68-30,83)
<b>PFS 12º mes</b>	26,8 (16,2-37,4)	8,4 (0,2-16,6)

**Figura 2.** Análisis intermedio de SG. Las estimaciones de Kaplan-Meier de la supervivencia global en el análisis intermedio se muestran para (A) todos los pacientes y (B) pacientes con mutación detectable en ESR1. Las diferencias en la supervivencia global en este análisis intermedio no fueron estadísticamente significativas según el nivel alfa bilateral asignado de 0.0001. El análisis se realizó en la población de intención de tratar.



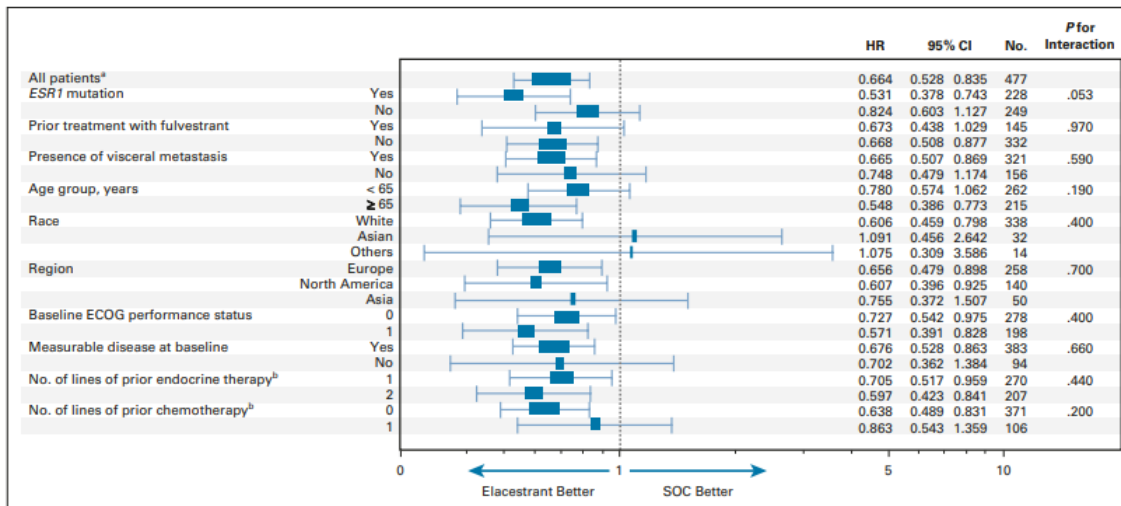


**Tabla 3.** Resultados del análisis intermedio de la Supervivencia global.

Tabla 3A. Supervivencia global en el análisis intermedio de todos los pacientes		
	Elacestrant (n=239)	SOC (n=238)
Eventos, No. (%)	70 (29,3)	79 (33,2)
HR (95% CI)	0,75 (0,54-1,04)	
P	0,0821	
SG 6º mes, % (95%IC)	93,0 (89,7-96,3)	85,2 (80,5-90,0)
SG 12º mes, % (95%IC)	79,3 (73,8-84,7)	73,3 (67,2-79,4)

Tabla 3B. Supervivencia global en el análisis intermedio de pacientes con mutación detectable en ESR1		
	Elacestrant (n=115)	SOC (n=113)
Eventos, No. (%)	28 (24,3)	40 (35,4)
HR (95% CI)	0,59 (0,36-0,96)	
P	0,0325	
SG 6º mes, % (95%IC)	92,8 (88,0-97,6)	84,4 (77,3-91,4)
SG 12º mes, % (95%IC)	82,6 (75,3-90,0)	73,6 (64,8-82,4)

**Figura 3.** La SLP en subgrupos clínicamente relevantes de pacientes con cáncer de mama avanzado positivo para receptor de estrógeno (ER)/negativo para receptor de HER2. Los valores de interacción P fueron todos no significativos, lo que indica que el beneficio de elacestrant en la SLP es independiente del subgrupo en este estudio. Los HRs muestran una tendencia positiva favoreciendo numéricamente a elacestrant en los subgrupos pre especificados.



a Análisis no estratificado. b En el entorno avanzado.

**Tabla 4.** Eventos adversos (≥10%) experimentados por pacientes que recibieron elacestrant en EMERALD\*.

Evento adverso	Elacestrant (Orsedu)		Fulvestrant o inhibidores de la aromatasa	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)**
<b>Alteraciones musculoesqueléticas o de tejido conectivo</b>				
Dolor	41	7	39	1
<b>Alteraciones digestivas</b>				
Náuseas	35	2,5	19	0,9
Vómitos	19	0,8	9	0
Diarrea	13	0	10	1
Estreñimiento	12	0	6	0
Dolor abdominal	11	1	10	0,9
Dispepsia	10	0	2,6	0
<b>Trastornos generales</b>				
Fatiga	26	2	27	1
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>				
Hiporexia	15	0,8	10	0,4
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Cefalea	12	2	12	0
<b>Trastornos vasculares</b>				
Sofocos	11	0	8	0

\* Las reacciones adversas fueron clasificadas según NCI CTCAE versión 5.0. \*\* Solo incluye reacciones adversas de grado 3.

**Tabla 5.** Alteraciones de laboratorio ( $\geq 10\%$ ) experimentados por pacientes que recibieron elacestrant en EMERALD\*.

Alteración en pruebas de laboratorio	Elacestrant (Orsedu)		Fulvestrant o inhibidores de la aromatasa	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)**
<b>Bioquímica</b>				
Aumento de colesterol	30	1	17	0
Aumento de ALT	29	0	34	1
Aumento de triglicéridos	27	2	15	1
Disminución de sodio	16	1	15	0
Aumento de creatinina	16	0	6	0
<b>Hematología</b>				
Disminución de hemoglobina	26	1	20	2

## Referencias

1. Alcaide Lucena M, Rodríguez González CJ, de Reyes Lartategui S, Gallart Aragón T, Sánchez Barrón MT, García Rubio J, Torné Poyatos P. Clasificación actual del cáncer de mama. Implicación en el tratamiento y pronóstico de la enfermedad. *Cir Andal*. 2021;32(2):155-59.
2. National Cancer Institute (NIH). Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes (SEER program). Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>
3. Kantharia S, Gagdil A, Cherian S, Basu P, Lucas E. Atlas of breast cancer early detection (2023) IARC Cancerbase No. 17
4. Global Cancer Observatory Today (IARC). Disponible en: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=0&include\\_nmsc\\_other=1](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1)
5. Global Cancer Observatory. Cancer Tomorrow (IARC). Disponible en: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en>
6. European Cancer Information System (ECIS). Breast cancer burden in EU-27. Disponible en: [https://ecis.jrc.ec.europa.eu/pdf/Breast\\_cancer\\_factsheet-Oct\\_2020.pdf](https://ecis.jrc.ec.europa.eu/pdf/Breast_cancer_factsheet-Oct_2020.pdf)
7. Red Española de Registros del Cáncer (REDECAN). Cáncer de mama en España. Disponible en: <https://redcan.org/es/publicaciones/23/cancer-de-mama-en-espana>
8. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2023.
9. Viera C, Piperis M.N, Sagkriotis A, Cottu P. Systematic treatment for hormone receptor-positive/HER2-negative advanced/metastatic breast cancer: A review of european real-world evidence studies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2022 Dec; No. 180
10. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Breast Cancer Version 4.20243 — March 23/July 3, 20243.
11. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(1):12-39
12. Cardoso F, Paluch-Simon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro M.S, André F et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. 2020;31(12):1623-49
13. Mahtani R, Niyazov A, Arondekar B, Lewis K, Rider A, Massey L, Lux MP. Real – world study of patients with germline BRCA1/2-mutated human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: Patient demographics, treatment patterns, adverse events, and physician-reported satisfaction in the United States, Europe, and Israel. *The Breast*. 2022;66:236-244
14. Gennari A, Andre F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al; ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021, V11.1 2023.Oct; 32(12):1475-95.
15. Garcia-Saenz JA, Blancas I, Echavarría I, Hinojo C, Margell M, Moreno F, et al; SEOM-GEICAM-SOLTI clinical guidelines in advanced breast cancer (2022). *Clin Transl Oncol*. 2023 May.
16. Gao JJ, Cheng J, Bloomquist E, et al. CDK4/6 inhibitor treatment for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer: a US Food and Drug Administration pooled analysis. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):250-260. doi:10.1016/S1470-2045(19)30804-6
17. Niikura N, Hayashi N, Masuda N, et al. Treatment outcomes and prognostic factors for patients with brain metastases from breast cancer of each subtype: A Multicenter retrospective analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2014;147(1):103-112.
18. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, et al. Results of the confirm phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(30):4594-4600.
19. Lindeman GJ, Bowen R, Jerzak KJ, et al. Results from Veronica: A randomized, phase II study of second-/third-line Venetoclax (VEN) + fulvestrant (F) versus F alone in estrogen receptor (er)-positive, HER2-negative, locally advanced, or Metastatic Breast Cancer (LA/MBC). *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15\_suppl):1004-1004.
20. Turner NC, Kingston B, Kilburn LS, et al. Circulating tumour DNA analysis to direct therapy in Advanced breast cancer (plasmamatch): A Multicentre, multicohort, phase 2a, platform trial. *The Lancet Oncology*. 2020;21(10):1296-1308. doi:10.1016/s1470-2045(20)30444-7



21. 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;36(16):1556-1563. doi:10.1200/JCO.2017.76.9331
22. Schmid P, Zaiss M, Harper-Wynne C, et al. Fulvestrant Plus Vistusertib vs Fulvestrant Plus Everolimus vs Fulvestrant Alone for Women With Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: The MANTA Phase 2 Randomized Clinical Trial [published correction appears in *JAMA Oncol*. 2021 Feb 1;7(2):312. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.7104]. *JAMA Oncol*. 2019;5(11):1556-1564. doi:10.1001/jamaoncol.2019.2526
23. Vasseur A et al. Fulvestrant and everolimus efficacy after CDK4/6 inhibitor: a prospective study with circulating tumor DNA analysis. *Oncogene*. 2024; 43: 1214-1222. <https://doi.org/10.1038/s41388-024-02986-6>
24. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2†. *Ann Oncol*. 2014;25(12):2357-2362. doi:10.1093/annonc/mdu456
25. Bihani T, Patel HK, Arlt H, et al. Elacestrant (RAD1901), a selective estrogen receptor Degrader (SERD), has antitumor activity in multiple ER+ breast cancer patient-derived xenograft models. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(16):4793-4804.
26. Wardell SE, Nelson ER, Chao CA, Alley HM, McDonnell DP. Evaluation of the pharmacological activities of RAD1901, a selective estrogen receptor degrader. *Endocrine-Related Cancer*. 2015;22(5):713-724. doi:10.1530/erc-15-0287
27. Orserdu. Ficha técnica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2023. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1231757001/FT\\_1231757001.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1231757001/FT_1231757001.html.pdf). Acceso el 08/11/2024.
28. Bardia et al.; Elacestrant in ER+, HER2- Metastatic Breast Cancer with ESR1-Mutated Tumors: Subgroup Analyses from the Phase III EMERALD Trial by Prior Duration of Endocrine Therapy plus CDK4/6 Inhibitor and in Clinical Subgroups. *Clin Cancer Res* 2024; <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-24-1073>
29. Olivier, T., & Prasad, V. (2022). Elacestrant in metastatic breast cancer: Is the "standard of care" meeting standard requirements?. *Translational oncology*, 15(1), 101273. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101273>
30. Wang N, Wang K, Liu YT, Song FX. Everolimus plus endocrine vs endocrine therapy in treatment advanced ER+, HER2- breast cancer patients: A meta-analysis. *Curr Probl Cancer*. 2019;43(2):106-114. doi:10.1016/j.currprobcancer.2018.08.009
31. Herzog, S. K., & Fuqua, S. A. W. (2022). ESR1 mutations and therapeutic resistance in metastatic breast cancer: progress and remaining challenges. *British journal of cancer*, 126(2), 174–186. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01564-x>
32. ESMO MCBS scorecards. Disponible en <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-372-1> (acceso en mayo de 2024).

