

[Abstract:0424][EP-053]

ESR1 mutasyonu bulunan (ESR1-mut) ER+/HER2- ileri evre (adv) veya metastatik meme kanserinde (mBC) Elacestrant (ELA) ve standart tedavinin (SOC) karşılaştırıldığı Faz 3 EMERALD çalışmasından önemli biyobelirteçler ve klinik alt grup analizleri

Aditya Bardia¹, Joyce O'shaughnessy², Francois Clement Bidard³, Patrick Neven⁴, Jose Garcia Saenz⁵, Phillipe Aftimos⁶, Javier Cortes⁷, Janice Lu⁸, Giulia Tonini⁹, Kathy Puyana Theall¹⁰, Alessandro Paoli¹¹, Virginia Kaklamani¹²

¹Massachusetts General Hospital Cancer Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

²Baylor University Medical Center, Texas Oncology, US Oncology, Dallas, TX, USA

³Institut Curie, Paris and Saint Cloud, France

⁴Universitaire Ziekenhuizen (UZ) - Leuven Cancer Institute, Leuven, Belgium

⁵Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, Spain

⁶Institut Jules Bordet – Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium

⁷International Breast Cancer Center (IBCC), Quiron Group, Barcelona, Spain

⁸Northwestern University Lurie Comprehensive Cancer Center, Chicago, IL, USA

⁹Menarini Group, Florence, Italy

¹⁰Stemline Therapeutics/ Menarini Group, New York, NY, USA

¹¹Preclinical and Translational Sciences, Menarini Ricerche, Pomezia, Italy

¹²University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, TX, USA

Amaç: Elacestrant, ER+/HER2- adv/mBC'de onaylanmış ve ESR1-mut tümörleri hedefleyen ilk oral SERD'dir. EMERALD (NCT03778931) çalışmasında, önceden en az 12 ay boyunca CDK4/6i almış hastalarda (hst) Elacestrant ile 8.6 aylık, SOC ile 1.9 aylık mPFS elde edilmiştir; bu durum, söz konusu alt popülasyonun (SABCS 2022) endokrin duyarlılığına işaret etmektedir. Söz konusu endokrine duyarlı popülasyonda, genellikle kötü prognozla ilişkilendirilen ilgili alt gruplarda tek ajan Elacestrantın faydası değerlendirilmiştir.

Yöntemler: Önceden 1-2 basamak ET ve önceki CDK4/6i uygulanmış ER+/HER2- mBC'li hastalar, Elacestrant veya SOC uygulanmak üzere 1:1 randomize edilmiştir. Klinik tedavi kararlarını desteklemek amacıyla ESR1-mut ve önceden ≥ 12 ay boyunca CDK4/6i + ET almış hastalarda kemik, karaciğer ve/veya akciğer metastazları (mets), PIK3CA-mut, TP53-mut veya HER2 Low ekspresyonu varlığında alt grup analizi gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Toplamda 478 hasta Elacestrant (n=239) veya SOC'ye (n=239) randomize edilmiştir; bunlardan 228 hastada (%48) ESR1-mut mevcutken 159 hasta (%70) önceden ≥ 12 ay boyunca CDK4/6i kullanmıştır. Elacestrant ile SOC'ye kıyasla PFS'de bir iyileşme olduğu ilgili tüm ESR1-mut alt grupların genelinde tutarlı bir şekilde gözlenmiştir (Tablo).

Sonuçlar: Elacestrant, PFS'de klinik açıdan anlamlı bir iyileşme ile ilişkilendirilmiştir ve ESR1-mut hastalarda ilgili tüm alt gruplar genelinde tutarlıdır. Söz konusu sonuçlar, ESR1-mut hastaların endokrin duyarlı kalmaları durumunda (önceden ≥ 12 aylık CDK4/6i), diğer direnç mekanizmalarının varlığına rağmen ve metastaz bölgesinden veya aynı anda PIK3CA-mut, TP53-mut veya HER2 Low ekspresyonu varlığından bağımsız olarak ER yolağının hastalığın başlıca etkeni olabileceğini göstermektedir. Tek ajan Elacestrant, antikor-ilaç konjugatları dahil diğer hedefli tedavilerden, ilaç kombinasyonlarından ve kemoterapi bazlı rejimlerden önce ikinci basamakta ET sıralamasını mümkün kılar.

Anahtar Kelimeler: Meme Kanseri, Hormon Pozitif, ESR1 mutasyonu, Elacestrant

Biyobelirteçlere Dayalı ve Klinik Açidan Önemli Hasta Alt Grupları

ER+/HER2- ileri evre veya mMK	% (n)	Elacestrant (n)	ST (n)
Tüm popülasyon	100 (478)	239	239
ESR1-mut	48 (228)	115	113

Daha önce ≥ 12 ay ET + CDK4/6i almış ESR1-mut	70 (159)	78	81
--	----------	----	----

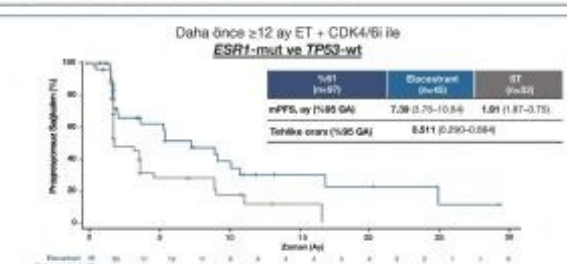
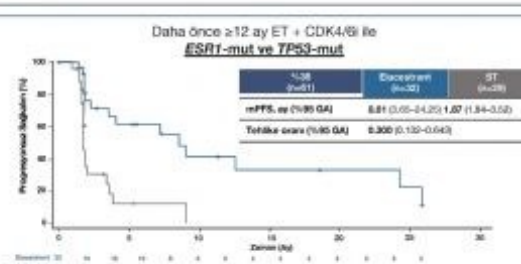
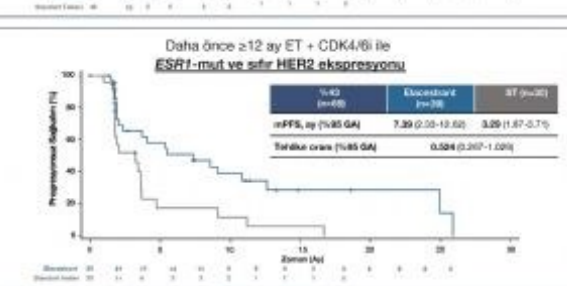
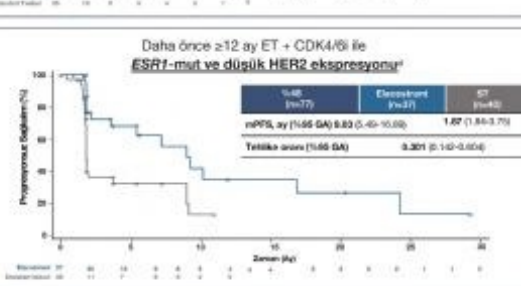
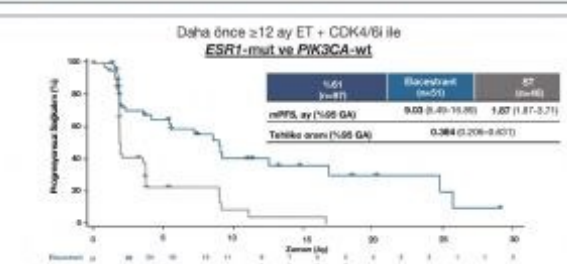
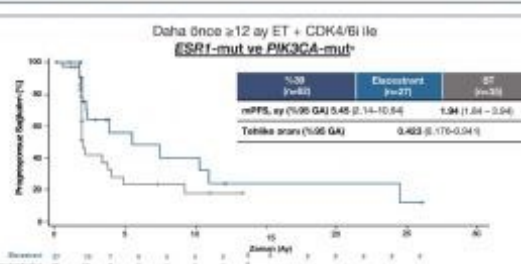
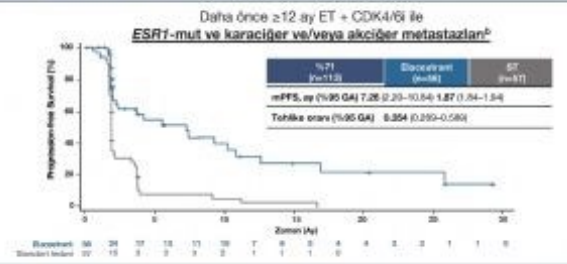
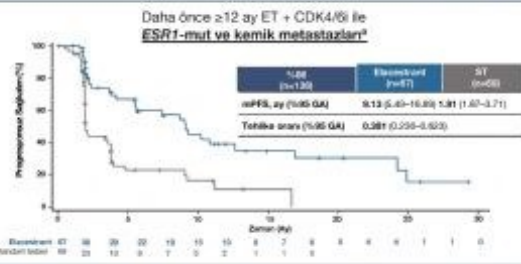
Tablo: ER+/HER2-, önceden ≥ 12 ay boyunca CDK4/6i kullanan ESR1-mut hastalar

		mPFS, ay (%95 GA) ELA	mPFS, ay (%95 GA) SOC	HR (%95 GA)
Tüm ESR1-mut hastalar	100 (159)	8.61 (4.14–10.84)	1.91 (1.87–3.68)	0.410 (0.262–0.634)
ESR1-mut ve kemik metastazı	86 (136)	9.13 (5.49–16.89)	1.91 (1.87–3.71)	0.381 (0.230–0.623)
ESR1-mut ve karaciğer ve/veya akciğer metastazı	71 (113)	7.26 (2.20–10.84)	1.87 (1.84–1.94)	0.354 (0.209–0.589)
ESR1-mut ve PIK3CA-mut*	39 (62)	5.45 (2.14–10.84)	1.94 (1.84–3.94)	0.423 (0.176–0.941)
ESR1-mut ve HER2 Low ekspresyonu**	48 (77)	9.03 (5.49–16.89)	1.87 (1.84–3.75)	0.301 (0.142–0.604)
ESR1-mut ve TP53-mut	38 (61)	8.61 (3.65–24.25)	1.87 (1.84–3.52)	0.300 (0.132–0.643)

**Diğerlerinin yanı sıra E545K, H1047R, E542K; **ISH amplifikasyonu olmadan HER2 IHC 1+ ve 2+. Tüm hastaların verileri mevcut değildir*

Elacestrant ile ST'ye kıyasla elde edilen Klinik Açıdan Anlamlı PFS İyileşmesi, Daha Önce ≥ 12 Ay Süreyle ET + CDK4/6i Uygulanan ESR1-mut Tümörlerin Görüldüğü Tüm Alt Gruplarda Tutarlılık Sergilemiştir

Daha önce ≥ 12 ay ET + CDK4/6i ile
ESR1-mut ve kemik metastazları^a



Elacestrant ve Standart Tedavinin ESR1 Mutasyonu Bulunan ER+/HER2- İleri Evre veya Metastatik Meme Kanserinde (mMK) Karşılaştırılması: Faz 3 EMERALD Çalışmasının Klinik Alt Grup Analizleri ve Temel Biyobelirteçler



		Elacestrant (n=78)	Elacestrant (n=78)	ST (n=75) ^c	ST (n=75) ^c
		Tüm Dereceler (%)	>=3. Derece (%)	Tüm Dereceler (%)	>=3. Derece (%)
Kas-iskelet ve bağ doku bozuklukları	Kas-iskelet ağrısı b	50	6.4	37.3	1.3
Gastrointestinal bozukluklar	Bulantı	38.5	5.1	14.7	1.3
	Kusma b	20.5	2.6	8	0
	Diyare	20.5	0	12	0
	Karın Ağrısı b	10.3	2.6	10.7	1.3
	Dispepsi	12.8	0	4	0
Genel bozukluklar	Yorgunluk b	26.6	3.8	22.7	1.3
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	İştah kaybı	16.4	0	6.7	1.3
Sinir sistemi	Baş ağrısı	16.7	1.3	12	0
Vasküler bozukluklar	Sıcak basması	11.6	0	9.3	0
Toplam popülasyonda bulantıyla ilgili advers olaylar	Bulantı nedeniyle doz azaltımı yapılanların oranı, % Bulantı nedeniyle tedaviyi bırakanların oranı, % Antiemetik kullanımı, %	2.6 1.3 16.4		0 020 (AI) / 3.6 (Fulvestrant)	

^aAdvers reaksiyonlar, Ulusal Kanseri Enstitüsü Advers Olaylar İçin Ortak Terminoloji Kriterleri versiyon 5.0 kullanılarak derecelendirilmiştir; ^bDiğer ilgili terimleri içermektedir; ^cAltı hasta randomize edilmiş ancak çalışma ilacını almamış olduğundan bu alt grup güvenlik popülasyonuna dahil edilmemiştir.

Elacestrant ile ST'ye kıyasla elde edilen PFS İyileşmesi ESR1-mut Hastaların Tüm Önemli Alt Grupları Geneline Tutarlıdır Daha Önce >=12 Ay ET + CDK4/6 İnhibitörü Uygulanmış ESR1-mut Hastalarda PFS Özeti

		Medyan PFS, ay (%95 GA)	Medyan PFS, ay (%95 GA)
--	--	----------------------------	----------------------------

Hastalar	% (n)	Elacestrant	ST	HR (%95 GA)
ESR1-mut tüm hastalar 9	100 (159)	8.61 (4.14–10.84)	1.91 (1.87-3.68)	0.410 (0.262–0.634)
ESR1-mut ve kemik metastazları ^a	86 (136)	9.13 (5.49-16.89)	1.91 (1.87-3.71)	0.381 (0.230–0.623)
ESR1-mut ve karaciğer ve/veya akciğer metastazları b	71 (113)	7.26 (2.20–10.84)	1.87 (1.84-1.94)	0.354 (0.209–0.589)
ESR1-mut ve PIK3CA-mut c	39 (62)	5.45 (2.14–10.84)	1.94 (1.84-3.94)	0.423 (0.176–0.941)
ESR1-mut ve düşük HER2 ekspresyonu d	48 (77)	9.03 (5.49-16.89)	1.87 (1.84-3.75)	0.301 (0.142–0.604)
ESR1-mut ve TP53-mut	38 (61)	8.61 (3.65-24.25)	1.87 (1.84-3.52)	0.300 (0.132–0.643)

aHastaların %85’inde kemik ve diğer bölgelerde metastaz saptanmıştır (bu hastaların %30’unda karaciğer veya akciğer tutulumu yoktur); bHastaların %55’inde karaciğer ve diğer bölgelerde metastaz saptanmıştır (bu hastaların %10’unda akciğer veya kemik tutulumu yoktur); Hastaların %25’inde akciğer ve diğer bölgelerde metastaz saptanmıştır (bu hastaların %2’sinde karaciğer veya kemik tutulumu yoktur); cDiğerlerinin yanı sıra E545K, H1047R, E542K; dHER2 IHC 1+ ve ISH amplifikasyonu olmaksızın 2+. Tüm hastalara ilişkin veriler ulaşılabilir değildir.