

[Abstract:0426][EP-173]

ELEVATE Çalışması: Östrojen reseptörü pozitif (ER+), HER2 negatif (HER2-) lokal ileri veya metastatik meme kanseri (mBC) hastalarında (hst) Elacestrantın çeşitli kombinasyonlarda değerlendirildiği faz 1b/2, açık etiketli bir şemsiye çalışma

Hope S Rugo¹, Aditya Bardia², Javier Cortes³, Giuseppe Curigliano⁴, Erika Hamilton⁵, Sara Hurvitz⁶, Sibylle Loibl⁷, Sara M Tolaney⁸, Virginia Kaklamani⁹, Paula Munoz Romero¹⁰, Bartomeu Piza Vallespir¹⁰, Kathy Puyana Theall¹¹, Joyce O'shaughnessy¹²

¹University of California San Francisco Comprehensive Cancer Center, San Francisco, CA, USA

²Massachusetts General Hospital Cancer Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

³International Breast Cancer Center (IBCC), Quiron Group, Barcelona, Spain

⁴European Institute of Oncology IRCCS, Milan, Italy; University of Milano, Milan, Italy

⁵Sarah Cannon Research Institute/Tennessee Oncology, Nashville, TN, USA

⁶University of Washington/Fred Hutchinson Cancer Center, Seattle, WA, USA

⁷German Breast Group, Neu-Isenburg, Germany; Centre for Haematology and Oncology Bethanien, Frankfurt, Germany

⁸Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA

⁹University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, TX, USA

¹⁰Menarini Group, Florence, Italy

¹¹Stemline Therapeutics/Menarini Group, New York, NY, USA

¹²Baylor University Medical Center, Texas Oncology, US Oncology, Dallas, TX, USA

Amaç: Endokrin tedavi(ET)+CDK4/6i, 1.Basamak(1L) tedavi olarak ER+/HER2- mBC yönetiminin temelini oluşturur; bununla birlikte, tümörler zaman içerisinde ET'ye karşı direnç geliştirmektedir. 1L ET+CDK4/6i tedavisinde progresyonun ardından hem monoterapi ET hem de kombinasyon tedavileri mevcuttur. Hastalık progresyonu; PI3K/AKT/mTOR veya hücre döngüsü yollarındaki değişimlere bağlı direnç mekanizmalarının sonucu olabileceği gibi Aİ ile tedavi sırasında edinilmiş bir direnç tipi olan ESR1-mut gelişimine bağlı da olabilir. EMERALD çalışmasında tek ajan Elacestrant, ER+/HER2-, ESR1-mut adv/mBC hastalarında SOC ET'ye kıyasla anlamlı ölçüde uzamış PFS ve yönetilebilir bir güvenlik profiliyle ilişkilendirilmiş ve bu durum, onaylanmış ilk oral SERD olmasını sağlamıştır. Elacestrant verilen hastalar ve SOC ET uygulanan hastalarda sırasıyla 3.8 ay ve 1.9 aylık mPFS elde edilmiştir (Bidard,2022). Önceden ≥ 12 ay CDK4/6i uygulanan hastalarda Elacestrant ile 8.6 ay, SOC ET ile 1.9 aylık mPFS elde edilmiştir(SABCS,2022). ELEVATE çalışmasının(NCT05563220) gerekçesi, oral-oral kombinasyon seçeneklerini mümkün kılmak amacıyla farklı direnç mekanizmalarının üstesinden gelmek için Elacestrant ile PI3K/AKT/mTOR yolağı inhibitörlerini veya CDK4/6 inhibitörlerini birleştirmektir. Bu analizde Faz 1b Kohort 1'den tüm kombinasyon verileri bildirilmektedir.

Yöntemler: ER+/HER2- adv/mBC ve RECIST v1.1 uyarınca doğrulanmış >1 ölçülebilir lezyona sahip hastalar uygun kabul edilmiştir. Faz 1b çalışmasının amacı, Elacestrant'ın diğer hedefli ajanlarla kombinasyonunda RP2D'sini belirlemektir. Elacestrant ve Abemasiklib kombinasyonunun RP2D'si ELECTRA çalışmasında belirlenecektir (NCT05386108). Faz 2'de çeşitli kombinasyonlarda Elacestrant PFS'si değerlendirilecektir.

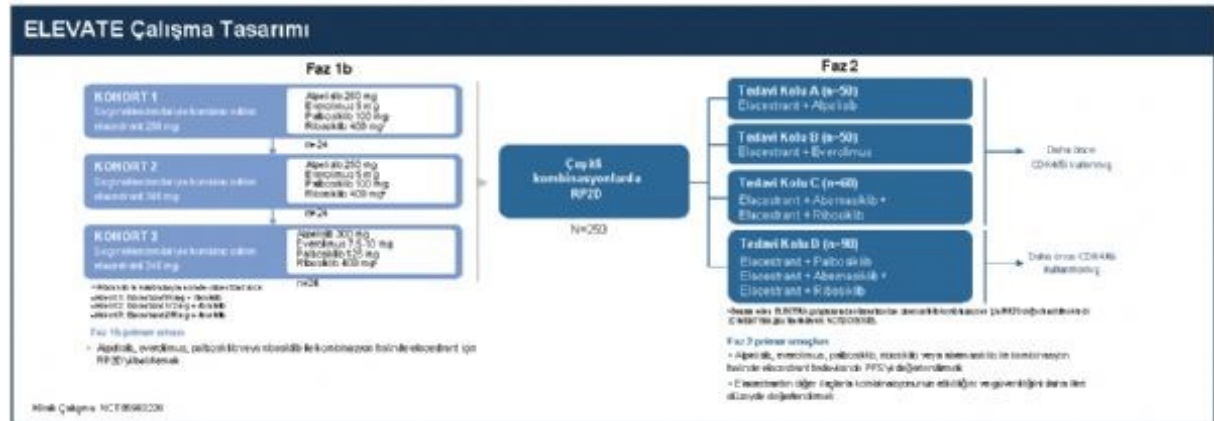
Bulgular: Ekim 2023 itibarıyla 26 hasta kohort 1'e kaydedilmiştir: Elacestrant+everolimus(n=6); Elacestrant+alpelisib(n=8); Elacestrant+palbosiklib(n=6); Elacestrant+ribosiklib(n=6).

Elacestrantın everolimus, palbosiklib veya ribosiklible kombinasyonlarında DLT gözlenmemiştir. En yaygın AO'lar derece 1/2 bulantı, yorgunluk ve döküntü olmuştur. Elacestrant veya kombinasyon ilaçlarının kesilmesine neden olan bir AO meydana gelmemiştir. Alpelisib ile ortaya çıkan derece 3 döküntü yüzünden azaltılmış bir alpelisib dozu araştırılmaya devam etmektedir.

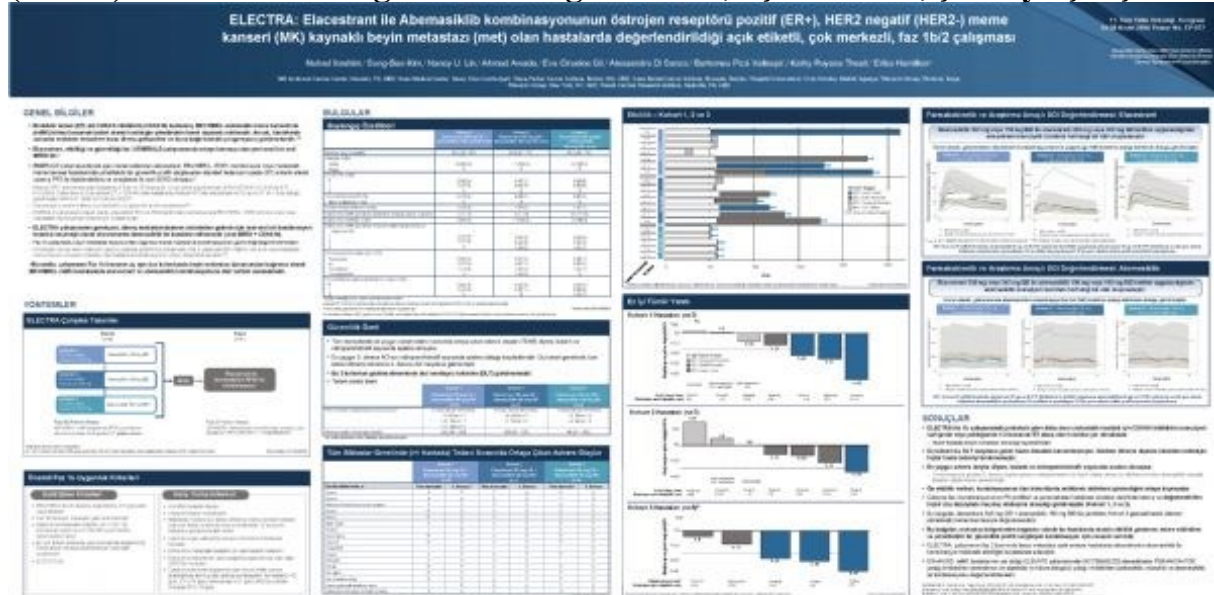
Sonuç: Kohort 1'de Elacestrant'ın everolimus, palbosiklib veya ribosiklib kombinasyonları öngörülebilir güvenlik profilleriyle iyi şekilde tolere edilmiştir. PK'yi değerlendirmek ve her kombinasyon için RP2D'yi belirlemek için ilave kohortların değerlendirmesi devam etmektedir. Çalışmanın faz 2 kısmında, Elacestrant kombinasyonlarının güvenliliği ve etkililiği ayrıca karakterize edilecektir.

Anahtar Kelimeler: Hormon Pozitif, ESR1 Mutasyon, Elacestrant, kombinasyon

ELEVATE Çalışma Tasarımı



ELEVATE: Elacestrantın çeşitli kombinasyonlarının östrojen reseptörü pozitif (ER+), HER2 negatif (HER2-) lokal ileri veya metastatik meme kanseri (mMK) hastalarında değerlendirildiği faz 1b/2, açık etiketli, şemsiye çalışma



Başlangıç Özellikleri –Kohort 1

Özellik	Elacestrant + Everolimus (n=6)	Elacestrant + Abirateron (n=8) a	Elacestrant + Palbosiklib (n=6)	Elacestrant + Ribosiklib (n=6)
Medyan yaş, yıl (aralık)	58 (49 – 69)	56.5 (49 – 85)	62.5 (37 – 73)	72.5 (63 – 85)
Cinsiyet; n (%)				
Kadın (herhangi bir menopozal durum)	6 (100)	8 (100)	5 (83)	6 (100)
Erkek	0	0	1 (17)	0

ECOG PS, n (%)				
0	3 (50)	5 (63)	4 (67)	2 (33)
1	3 (50)	3 (38)	2 (33)	4 (67)
Visseral metastaz, b n (%)	5 (83)	3 (38)	4 (67)	3 (50)
Daha önce mMK için alınan ET basamaklarının sayısı, n(%)				
1	3 (50)	5 (63)	4 (67)	4 (66)
2	3 (50)	3 (38)	1 (17)	2 (33)
3	0	0	1 (17)	0
Daha önce mMK'de CDKi kullanımı	6 (100)	8 (100)	4 (67)	6 (100)
Daha önce metastatik hastalık için alınan ET tipi, n (%)				
Aİ	ET –6 (100)	ET –8 (100)	ET –6 c (100)	ET –6 c (100)
Fulvestrant	Aİ –4 (67)	Aİ –6 (75)	Aİ –4 c (66)	Aİ –5 c (83)
	Fulv. –2 (33)	Fulv. –3 (38)	Fulv. –3 (50)	Fulv. –3 (50)
Daha önce metastatik hastalık için alınan kemoterapi basamaklarının sayısı, n (%)				
0	6 (100)	8 (100)	6 (100)	6 (100)
1	0	0	0	0

a Alpelisib 250 mg QD (n=3) ve 200 mg QD (n=5) dahil; b Akciğer, karaciğer, beyin, plevra ve periton tutulumu dahil c Veri kesme tarihinden sonra veritabanı güncellemesine göre

Tedavi Süresi Özeti

Kohort 1	Elacestrant + Everolimus (n=6)	Elacestrant + Alpelisib (n=8) ^a	Elacestrant + Palbosiklib (n=6)	Elacestrant + Ribosiklib (n=6)
Tedavi almakta olan hastalar	3 (%50)	4 (%50)	5 (%83)	3 (%50)
İlk hastanın dozunun uygulanma tarihi	Şubat 2023	Mayıs 2023	Haziran 2023	Temmuz 2023
Mevcut tedavi siklusu başına hasta sayısı b	4.Siklus = 1 7.Siklus = 1 10.Siklus = 1	3.Siklus = 1 5.Siklus = 1	2.Siklus = 1 4.Siklus = 3 5.Siklus = 1	4.Siklus = 3
Tedavi süresi, gün (tüm kohortlar) Medyan (aralık)	102 (62 –249)	72 (30 –126)	89 (26 –102)	66 (57 –88)

a Alpelisib 250 mg QD (n=3) ve 200 mg QD (n=5) dahil b Veri kesme tarihinden sonra veritabanı güncellemesine göre Kesme tarihi 23EKİM2023

Tedavi Sırasında Ortaya Çıkan Advers Olaylar (TEAE), Daha Önce Bildirilen Verilerle Tutarlıdır – Kohort1’deki Tüm Hastaların >%10’unda Everolimus ve Alpelisib ile TEAE’ler

	Elacestrant + Everolimus (n=6)	Elacestrant + Everolimus (n=6)	Elacestrant + Alpelisib (n=8) ^a	Elacestrant + Alpelisib (n=8) ^a
Tercih edilen terim, n	Tüm dereceler	3/4. Derece	Tüm dereceler	3/4. Derece
Bulantı	4	0	6	1
Yorgunluk	3	0	3	0
Diyare	4	0	3	0
Sırt ağrısı	4	1	1	0
Kusma	1	0	2	0
Baş ağrısı	3	0	0	0
Stomatit	3	0	2	0
Ağız kuruluğu	2	0	2	0
Döküntü	1	0	3	1
Makülopapüler döküntü	1	0	2	1
Baş dönmesi	0	0	3	0
Tat bozukluğu	1	0	2	0
Nötrofil sayısında azalma veya nötropeni, ^b	0	0	0	0
Kaşıntı	1	0	2	0

a Alpelisib 250 mg QD (n=3) ve 200 mg QD (n=5) dahil; b Nötrofil sayısının azalması veya nötropeni ile ilgili kombine terimler Kesme tarihi 23EKİM2023

Tedavi Sırasında Ortaya Çıkan Advers Olaylar, Daha Önce Bildirilen Verilerle Tutarlıdır – Kohort1’deki Tüm Hastaların >%10’unda Palbosiklib ve Ribosiklib ile TEAE’ler

	Elacestrant + Palbosiklib (n=6)	Elacestrant + Palbosiklib (n=6)	Elacestrant + Ribosiklib (n=6)	Elacestrant + Ribosiklib (n=6)
Tercih edilen terim, n	Tüm dereceler	3/4. Derece	Tüm dereceler	3/4. Derece

Bulantı	1	0	1	0
Yorgunluk	1	0	1	0
Diyare	0	0	0	0
Sırt ağrısı	1	0	0	0
Kusma	1	0	1	0
Baş ağrısı	1	0	1	0
Stomatit	0	0	0	0
Ağız kuruluğu	0	0	0	0
Döküntü	0	0	0	0
Makülopapüler döküntü	0	0	0	0
Baş dönmesi	0	0	0	0
Tat bozukluğu	0	0	0	0
Nötrofil sayısında azalma veya nötropeni a	1	1	2	2
Kaşıntı	0	0	0	0

a Nötrofil sayısının azalması veya nötropeni ile ilgili kombine terimler Kesme tarihi 23EKİM2023