

ELECTRA Çalışması: Östrojen reseptörü pozitif (ER+), HER2 negatif (HER2-) beyin metastazlı (mets) meme kanseri (BC) hastalarında (hst) Elacestrant ile Abemasiklib kombinasyonunun araştırıldığı açık etiketli, çok merkezli, faz 1b/2 çalışma

Nuhad Ibrahim¹, Sung Bae Kim², Nancy U. Lin³, Ahmad Awada⁴, Eva Ciruelos Gil⁵, Alessandro Di Sanzo⁶, Bartomeu Piza Vallespir⁶, Kathy Puyana Theall⁷, Erika Hamilton⁸

¹MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

²Asan Medical Center, Seoul, Republic of Korea

³Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA

⁴Jules Bordet Cancer, Institute Brussels, Belgium

⁵Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid, Spain

⁶Menarini Group, Florence, Italy

⁷Stemline Therapeutics/Menarini Group, New York, NY, USA

⁸Sarah Cannon Research Institute/Tennessee Oncology, Nashville, TN, USA

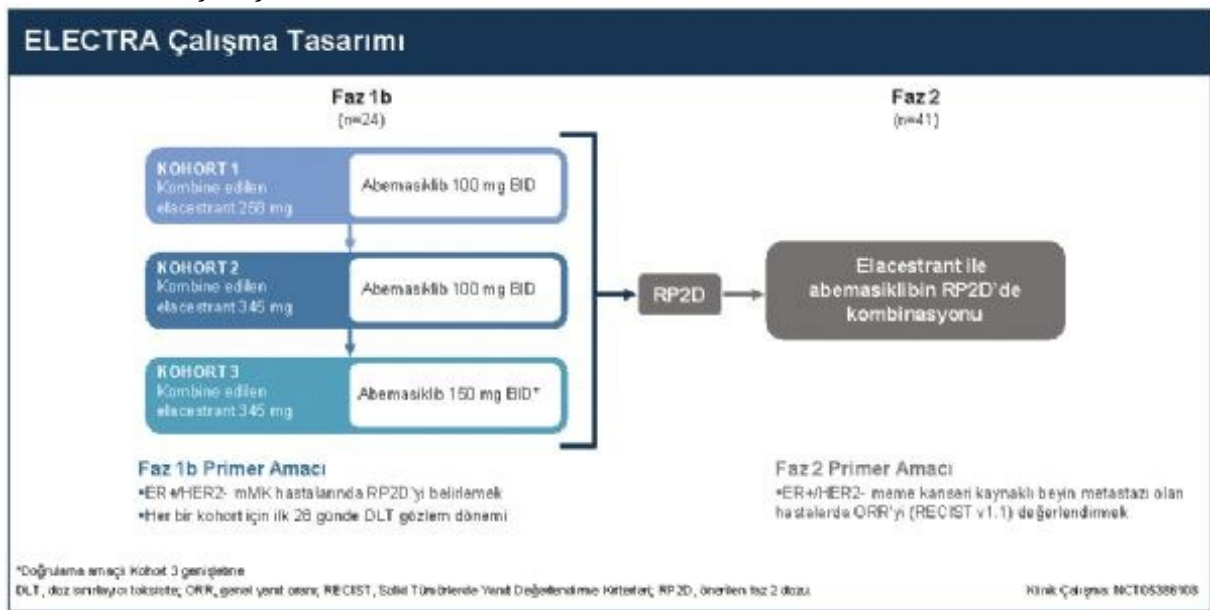
Amaç: Endokrin tedavi(ET)+CDK4/6i, 1.Basamak tedavi olarak ER+/HER2- mBC yönetiminin temelini oluşturmaktadır. Bununla birlikte, tümörler zaman içerisinde ET'ye karşı direnç geliştirmektedir. EMERALD Faz3 çalışmasında tek ajan Elacestrant, SOC ET'ye kıyasla anlamlı ölçüde uzamış PFS ve yönetilebilir bir güvenlik profiliyle ilişkilendirilmiş ve bu durum, onaylanmış ilk oral SERD olmasını sağlamıştır. Elacestrant verilen hastalar ve SOC 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 ile 1.9 aylık mPFS elde edilmiştir(SABCS,2022). ELECTRA çalışmasının (NCT05386108) gerekçesi, beyin metastazlı hastalarda Elacestrant ile Abemasiklibi kombine kullanmaktır; söz konusu iki bileşiğin kan beyin bariyerini geçebilme kapasitesine sahip olduğu kanıtlanmıştır(Conlan,2020; Tolane,2020). Faz 1b'de, beyin metastazından bağımsız olarak hastalarda kombinasyonun güvenliliği değerlendirilmektedir. Yöntemler: ER+/HER2- adv/mBC ve ölçülebilir beyin metastazı olan hastalar uygun kabul edilmiştir. Faz 1b için beyin metastazı varlığı, dahil edilebilme için gerekli değildir. Faz 2 için, RECIST v1.1 uyarınca hastaların ≥ 1 aktif ve ölçülebilir beyin metastazı olmalıdır. Hastalar, metastatik basamakta ≥ 1 ET, ≤ 2 kemoterapi rejimi ve 0-2 önceki CDK4/6i(abemasiklib hariç) dahil önceden tedavi almış olmalıdır. Faz 1b'nin primer amacı beyin metastazından bağımsız olarak Elacestrant+Abemasiklib kombinasyonunun RP2D'sini belirlemektir. Faz2'de, beyin metastazlı hastalarda kombinasyonun ORR'si değerlendirilecektir. Bu analizde, faz1b kısmındaki 3 doz kohortu bildirilmektedir.

Bulgular: Kasım 2023 itibarıyla 21 hasta çalışmanın faz1b kısmına dahil edilmiştir(kohort 1,n=8; kohort 2,n=7; kohort 3,n=6). Hastalarda beyin metastazı yoktur. 3 kohorttaki gözlem süresince herhangi bir DLT tespit edilmemiştir ve toksisiteye bağlı olarak gözlem süresi sonrasında hiçbir hasta tedaviyi bırakmamıştır. En yaygın advers olaylar diyare, bulantı ve nötropeni/nötrofil sayısında azalma olmuştur. Değerlendirilen doz seviyelerinin hiçbirinde ilaç-ilac etkileşimi gözlenmemiştir. Ön etkililik verileri, tüm kohortlarda kombinasyonun antitümör aktivitesini göstermiştir.

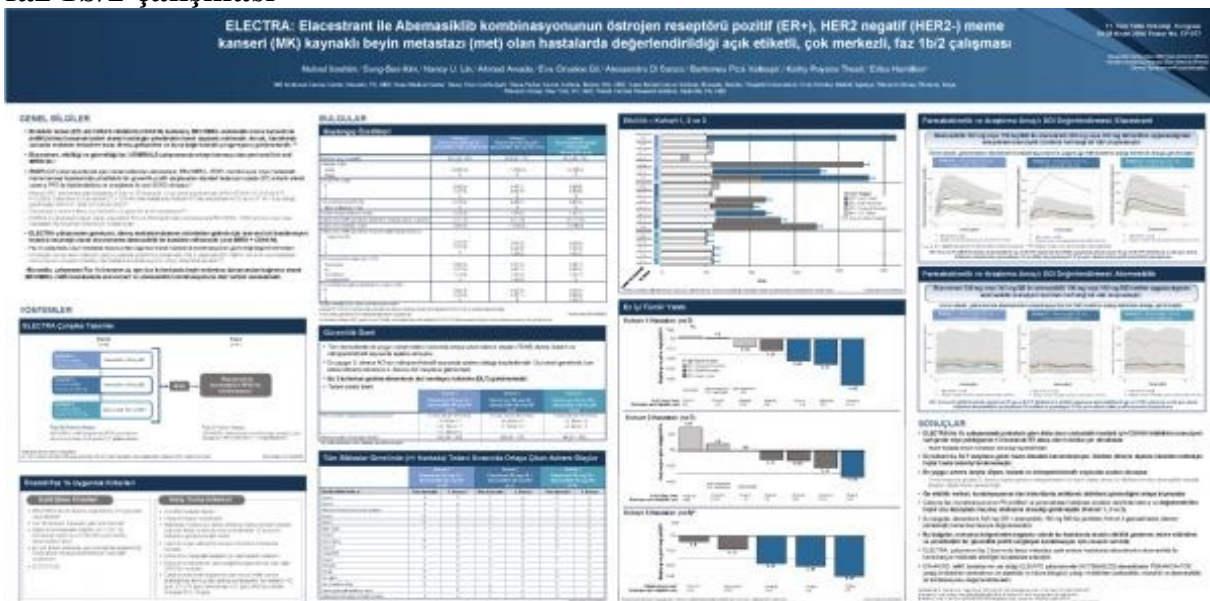
Sonuç: Faz1b kısmında, DLT deneyimleyen bir hasta olmamış ve tedaviyi bırakma olayı meydana gelmemiştir. Kombinasyon için tolere edilebilir ve yönetilebilir güvenlik profili sergileyen ön etkililik sonuçları cesaret vericidir. Faz2'de, beyin metastazlı olması gereken hastalarda kombinasyonun etkililiği ayrıca karakterize edilecektir.

Anahtar Kelimeler: Hormon Pozitif, ESR1 mutasyon, Elacestrant, beyin met

ELECTRA Çalışma Tasarımı



ELECTRA: Elacestrant ile Abemasiklib kombinasyonunun östrojen reseptörü pozitif (ER+), HER2 negatif (HER2-) meme kanseri (MK) kaynaklı beyin metastazı (met) olan hastalarda değerlendirildiği açık etiketli, çok merkezli, faz 1b/2 çalışması



Başlangıç Özellikleri

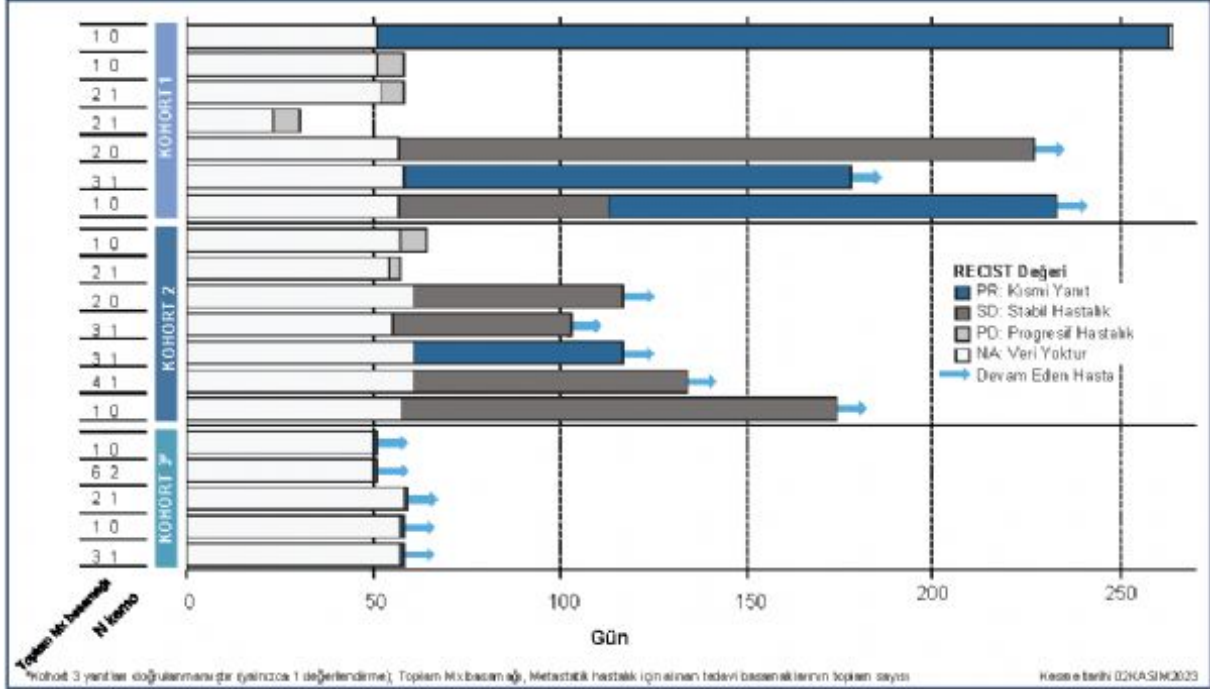
	Kohort1 Elacestrant 258 mg QD + Abemasiklib 100 mg BID (n=8)	Kohort2 Elacestrant 345 mg QD + Abemasiklib 100 mg BID (n=7)	Kohort3 Elacestrant 345 mg QD + Abemasiklib 150 mg BID (n=6)
Medyan yaş, yıl (aralık)	42.5 (32 –67)	51.0 (41 –71)	51.0 (48 –74)

Cinsiyet, n (%)			
Kadın	8 (100.0)	7 (100.0)	6 (100.0)
Erkek	0	0	0
ECOG PS, n (%)			
0	5 (62.5)	4 (57.1)	3 (50.0)
1	3 (37.5)	3 (42.9)	3 (50.0)
2	0	0	0
Visseralmetastaz,an (%)	6 (75.0)	6 (85.7)	5 (83.3)
Beyin metastazı, n (%)	0	0	0
Primer endokrin direnci,b n (%)	2 (25.0)	1 (14.3)	1 (16.7)
Daha önce mMK için alınan tedavilerin medyan sayısı, n (aralık)	2 (1 –3)	2 (1 –4)	2.5 (1 –6)
Daha önce CDK4/6i, n (%)	5 (62.5)	7 (100.0)	6 (100.0)
Daha önce mMK için alınan endokrin tedavi basamaklarının sayısı,c n (%)			
1	3 (37.5)	3 (42.9)	3 (50.0)
2	3 (37.5)	3 (42.9)	2 (33.3)
3	0	1 (14.3)	1 (16.7)
Önceki endokrin tedavi tipi,c n (%)			
Fulvestrant	5 (62.5)	5 (71.4)	4 (66.7)
Aİ	3 (37.5)	4 (57.1)	5 (83.3)
Tamoksifen	1 (12.5)	1 (14.3)	1 (16.7)
Tamoksifen/Aİ	0	1 (14.3)	0
Önceki kemoterapi basamaklarının sayısı,c n (%)			
0	5 (62.5)	3 (42.9)	2 (33.3)
1	3 (37.5)	4 (57.1)	3 (50.0)
2	0	0	1 (16.7)

a Akciğer, karaciğer, beyin, plevra ve periton tutulumu dahil b Adjuvan ET'nin ilk iki yılı içinde relaps veya ileri evre meme kanseri için alınan birinci basamak ET'nin ilk altı ayı içinde progresif hastalık c Primer direnç görülen iki ilave hastaya da adjuvan ET uygulanmıştır Aİ, aromataz inhibitörü; BID, günde iki kez; CDK4/6i, siklin bağımlı kinaz4/6 inhibitörü; ECOG PS, Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu performans durumu; QD, günde bir kez Kesme tarihi 02KASIM2023

Etkililik –Kohort 1, 2 ve 3

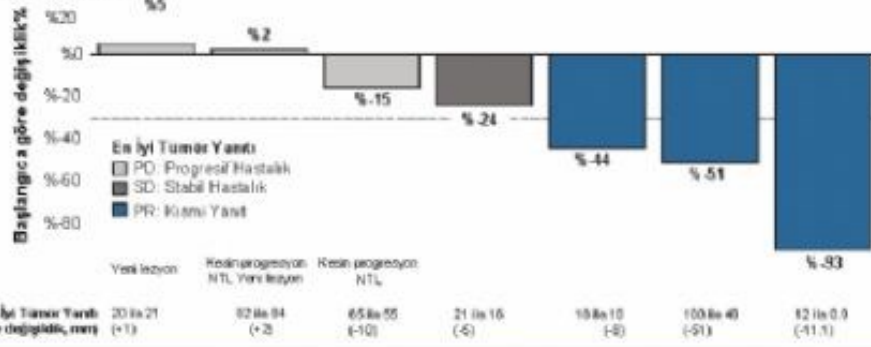
Etklilik – Kohort 1, 2 ve 3



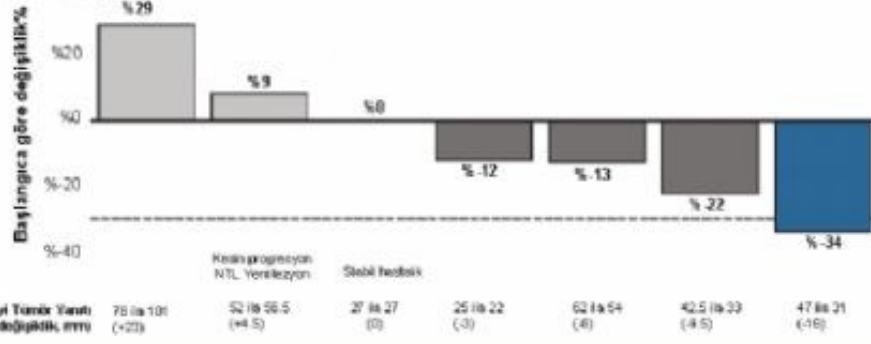
En İyi Tümör Yanıtı

En İyi Tümör Yanıtı

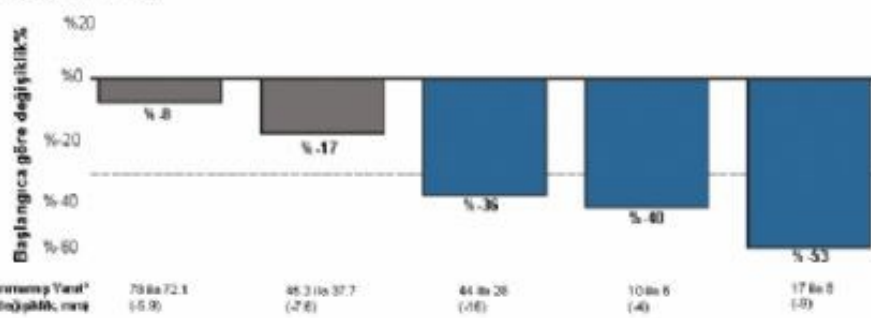
Kohort 1 Hastaları (n=7)



Kohort 2 Hastaları (n=7)



Kohort 3 Hastaları (n=5)^a



^aYalnızca 1 hasta 1. derece yanıt gösterirken diğer 4 hasta ise yanıt göstermemiştir. Yanıt oranları yanıt gösteren hastaların oranıdır.

Kaynak: Tablo 2, D2KAD2025

Tüm Sikluslar Geneline (>1 Hastada) Tedavi Sırasında Ortaya Çıkan Advers Olaylar

	Kohort1 Elacestrant 258 mg QD + Abemasikl ib 100 mg BID (n=8)	Kohort1 Elacestrant 258 mg QD + Abemasikl ib 100 mg BID (n=8)	Kohort2 Elacestrant 345 mg QD + Abemasikl ib 100 mg BID (n=7)	Kohort2 Elacestrant 345 mg QD + Abemasikl ib 100 mg BID (n=7)	Kohort3 Elacestrant 345 mg QD + Abemasikl ib 150 mg BID (n=6)	Kohort3 Elacestrant 345 mg QD + Abemasikl ib 150 mg BID (n=6)
Tercih edilen terim, n	Tüm dereceler	3.Derece ^a	Tüm dereceler	3.Derece	Tüm dereceler	3.Derece

Diyare	5	0	7	0	6	0
Bulantı	6	0	5	0	2	0
Nötropeni/nötrofil sayısında azalma	3	2	3	2	5	5
Anemi	0	0	3	0	2	1
Asteni	0	0	3	0	0	0
İştah kaybı	2	0	3	0	0	0
Kusma	1	0	1	0	2	0
Karın ağrısı	0	0	3	0	0	0
Kabızlık	0	0	3	0	0	0
Yorgunluk	1	0	1	0	1	0
Kaşıntı	3	0	0	0	0	0
Döküntü	2	0	0	0	1	0
Artralji	0	0	2	0	0	0
Sırt ağrısı	0	0	2	0	0	0
Kan kreatinin artışı	0	0	2	0	0	0
Gama-glutamiltansferaz artışı	1	0	0	0	1	0
Glomerüler filtrasyon hızında azalma	0	0	2	0	0	0

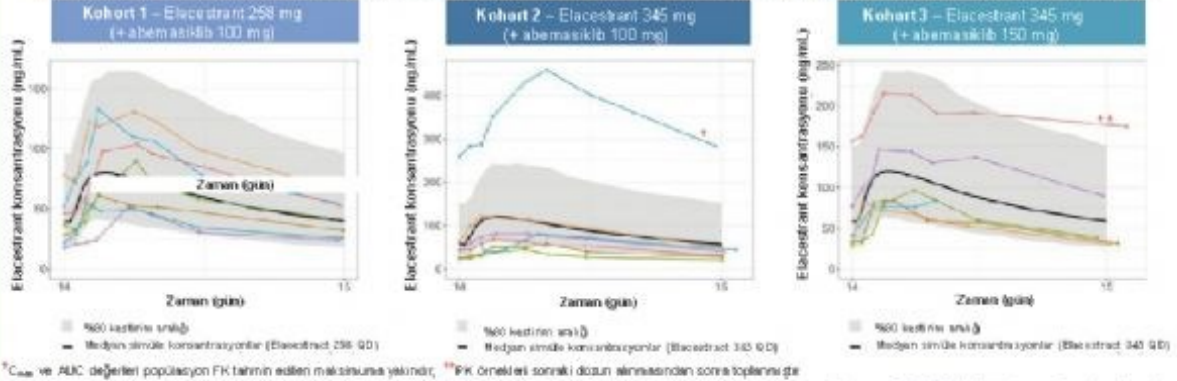
^aElacestrant + abemasiklib tedavi dönemi süresince 4. derece AO bildirilmemiştir. Güvenlilik takibi döneminde (eribulin başlandıktan sonra) yalnızca 1 adet 4. derece nötropeni meydana gelmiştir. Kesme tarihi 02 KASIM 2023

Farmakokinetik ve Araştırma Amaçlı DDI Değerlendirmesi: Elacestrant

Farmakokinetik ve Araştırma Amaçlı DDI Değerlendirmesi: Elacestrant

Abemasiklib 100 mg veya 150 mg BID ile elacestrant 258 mg veya 345 mg QD birlikte uygulandığında elacestrant maruziyeti üzerinde herhangi bir etki oluşmamıştır.

Genel olarak, gözlemlenen elacestrant konsantrasyonlarının çoğunluğu %90 kestirim aralığı dahilinde olduğu görülmüştür.



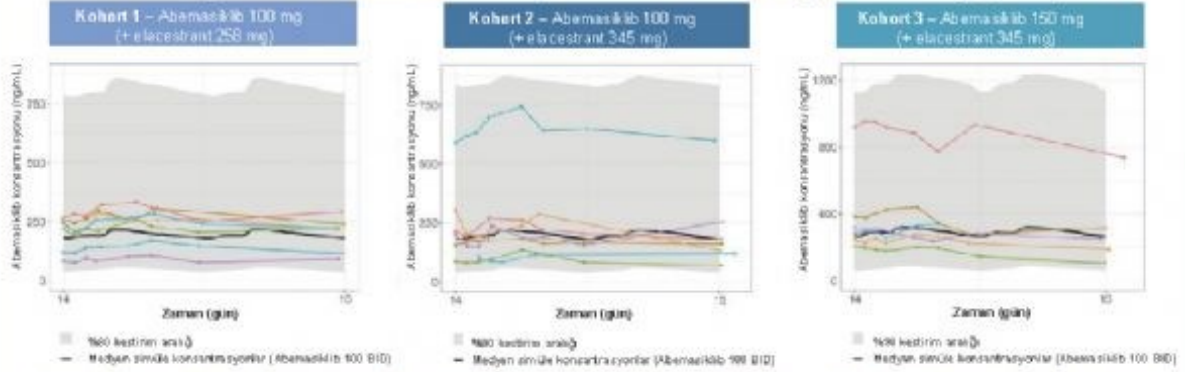
VPC (Görsel Prediktif Kontrol): abemasiklib (P-gp ve BCRP substratı) ile birlikte uygulanan elacestrantın (P-gp ve BCRP inhibitörü) ve tek ajan olarak kullanılan elacestrantın gözlemlenen FK profilleri ile popülasyon FK'ye göre tahmin edilen profil arasındaki karşılaştırma.

Farmakokinetik ve Araştırma Amaçlı DDI Değerlendirmesi: Abemasiklib

Farmakokinetik ve Araştırma Amaçlı DDI Değerlendirmesi: Abemasiklib

Elacestrant 258 mg veya 345 mg QD ile abemasiklib 100 mg veya 150 mg BID birlikte uygulandığında abemasiklib maruziyeti üzerinde herhangi bir etki oluşmamıştır.

Genel olarak, gözlemlenen abemasiklib konsantrasyonlarının %90 kestirim aralığı dahilinde olduğu görülmüştür.



VPC (Görsel Prediktif Kontrol): elacestrant (P-gp ve BCRP inhibitörü) ile birlikte uygulanan abemasiklibin (P-gp ve BCRP substratı) ve tek ajan olarak kullanılan abemasiklibin gözlemlenen FK profilleri ile popülasyon FK'ye göre tahmin edilen profil arasındaki karşılaştırma.