

1. Streszczenie**TYTUŁ BADANIA:**

Randomizowane badanie fazy III prowadzone metodą otwartej próby oceniające stosowanie produktu OP-1250 w monoterapii w porównaniu ze standardowym leczeniem u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi ER+, HER2- po terapii hormonalnej oraz z inhibitorem CDK 4/6 (OPERA-01)

NUMER PROTOKOŁU: OP-1250-301

OŚRODKI BADAWCZE:

Około 210 ośrodków na świecie

LICZBA UCZESTNIKÓW:

Około 510

CZAS TRWANIA BADANIA (MIESIĄCE):

Około 42 miesięcy

FAZA BADANIA KLINICZNEGO:

III

CEL I UZASADNIENIE BADANIA:

Leczenie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi (MBC) z dodatnim receptorem estrogenowym (ER) i ujemnym receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ER+, HER2-) stanowi ważną niezaspokojoną potrzebę medyczną, ponieważ oczekuje się, że znaczna liczba osób z tą chorobą będzie miała lub rozwinie oporność na standardową terapię hormonalną (ET), co często przypisuje się nabytym mutacjom receptora estrogenowego 1 (ESR1). OP-1250 (palazestrant) jest doustnym, biodostępnym, kompletnym antagonistą receptora estrogenowego (CERAN) i selektywnym degraderem ER (SERD), który wiąże domenę wiążącą ligand ER i całkowicie blokuje aktywność transkrypcyjną kierowaną przez ER zarówno w niezmutowanych, jak i zmutowanych formach ER. W badaniu Fazy I/II w monoterapii u uczestników z wcześniej wielokrotnie leczoną zaawansowaną lub przerzutową formą ER+, HER2-MBC, palazestrant wykazał tolerowany profil bezpieczeństwa, skuteczność przeciwnowotworową i korzystną farmakokinetkę przemawiającą za dawkowaniem raz dziennie (QD).

Celem niniejszego badania jest ustalenie, czy leczenie palazestrantem w monoterapii spowoduje poprawę przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu ze standardową ET oraz ocena bezpieczeństwa leczenia z wykorzystaniem palazestrantu u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi ER+, HER2-, z lub bez mutacji aktywujących gen receptora estrogenu 1 (ESR1), u których nastąpił nawrót lub progresja choroby w jednej lub dwóch wcześniejszych liniach leczenia standardowego ET z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 kinazy cyklinozależnej.

METODYKA BADANIA I PLAN LECZENIA:

Jest to międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne fazy III, prowadzone metodą otwartej próby, z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo palazestrantu stosowanego w monoterapii ze standardową terapią hormonalną (SOC ET) z użyciem fulwestrantu lub inhibitora aromatazy (AI) (anastrozol, letrozol lub eksemestan) u dorosłych uczestników z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi (MBC) ER+, HER2-, u których nastąpił nawrót lub progresja choroby w jednej lub dwóch wcześniejszych liniach leczenia SOC ET MBC.

Wcześniejsze linie leczenia musiały obejmować jedną linię ET w skojarzeniu z inhibitorem CDK 4/6. W grupie porównawczej, monoterapia hormonalna SOC z jednym z leków wybranych przez badacza (fulwestrantem lub jednym z inhibitorów aromatazy (AI) [anastrozolem, letrozolem lub eksemestanem]) musi być odpowiednią i zatwierdzoną opcją leczenia zgodnie z lokalną charakterystyką produktu leczniczego i wytycznymi klinicznymi. Podczas leczenia palazestrantem lub SOC ET, uczestnikom płci męskiej oraz uczestniczkom płci żeńskiej w okresie przed- i okołomenopauzalnym należy podawać hormon uwalniający gonadotropinę (GnRH) (lub agonistę hormonu uwalniającego hormon luteinizujący [LHRH]).

	OP-1250-301 OP-1250 (palazestrant)	Strona 2 z 22
---	---	----------------------

Podczas gdy zalecana dawka fazy II palazestrantu (RP2D) wynosząca 120 mg QD została zadeklarowana w fazie I dwufazowego (I/II) badania OP-1250-001, dodatkowy poziom dawki palazestrantu wynoszący 90 mg QD zostanie przetestowany w badaniu w celu dalszego wsparcia decyzji o doborze dawki palazestrantu. Dlatego też badanie OP-1250-301 składa się z 2 części: część z trzema grupami („wybór dawki”) (część 1) oraz część z dwoma grupami po doborze dawki palazestrantu (część 2).

Celem części 1 jest wybór dawki palazestrantu, która zostanie oceniona w części 2 badania. Podczas części 1 badania około 120 uczestników zostanie losowo przydzielonych w stosunku 1:1:1 do jednej z 3 grup leczenia: palazestrant 120 mg, palazestrant 90 mg lub wybrany przez badacza SOC ET (fulwestrant lub AI). Randomizacja będzie prowadzona ze stratyfikacją ze względu na poniższe cechy:

- Mutacja lub mutacje aktywujące ESR1 (ESR1-mut) wykryte w krążącym DNA guza (ctDNA) (ESR1-mut wobec niewykrytej mutacji ESR1 [ESR1-mut-nd])
- Wcześniejsze linie ET dla choroby zaawansowanej (jedna linia wobec dwóch linii)
- Obecność przerzutów trzewnych („tak” wobec „nie”) (lokalizacja trzewna obejmuje między innymi zajęcie płuc, wątroby, mózgu, opłucnej, wysięk w jamie opłucnowej, zajęcie jelit, żołądka, pęcherza moczowego, otrzewnej, wodobrzusze i zajęcie nerek)

Ocena doboru dawki zostanie przeprowadzona w momencie, gdy około 80 uczestników w obu grupach palazestrantu (90 mg lub 120 mg) otrzymywało leczenie palazestrantem przez 4 cykle leczenia (16 tygodni). Wybór dawki palazestrantu będzie oparty na analizach bezpieczeństwa, wstępnej skuteczności, farmakokinetyki/farmakodynamiki (PK/PD), wyników zgłaszanych przez pacjentów (PRO) oraz innych istotnych danych klinicznych i laboratoryjnych z grup palazestrantu części 1 badania oraz z programu klinicznego palazestrantu. Podczas procesu wyboru dawki, rejestracja nowych uczestników we wszystkich 3 grupach zostanie wstrzymana do czasu, gdy wybrana dawka zostanie zarekomendowana. Następnie ośrodki badawcze otrzymają informacje dotyczące wybranej dawki i będą mogły otworzyć część 2 badania. W przypadku uczestników włączonych do grupy z niewybraną dawką w części 1, badacze będą mogli zmienić dawkę palazestrantu stosowaną u danego uczestnika według własnego uznania na podstawie oceny ryzyka i korzyści dla każdego indywidualnego uczestnika badania (tj. jeśli wybrana dawka wynosi 120 mg, uczestnicy otrzymujący 90 mg mogą pozostać na 90 mg lub zwiększyć dawkę do 120 mg, a jeśli wybrana dawka wynosi 90 mg, uczestnicy otrzymujący 120 mg mogą zmniejszyć dawkę do 90 mg).

W dniu 28 marca 2025 r. niezależny komitet ds. monitorowania danych zalecił dawkę 90 mg palazestrantu raz na dobę (QD) w oparciu o dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa, skuteczności, wyników zgłaszanych przez pacjentów oraz farmakokinetyki, które zostały uzyskane od uczestników leczonych palazestrantem w dawce 90 mg lub 120 mg w części 1 badania.

Podczas części 2 badania uczestnicy zostaną losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do jednej z grup leczenia: palazestrant podawany w wybranej dawce (90 mg) lub wybrane przez badacza leczenie SOC ET.

Randomizacja będzie prowadzona ze stratyfikacją ze względu na poniższe cechy:

- Mutacja lub mutacje aktywujące ESR1 wykryte w krążącym DNA guza (ctDNA) (mutacja ESR1-mut wobec niewykrytej mutacji ESR1 [ESR1-mut-nd])
- Wcześniejsze linie ET dla choroby zaawansowanej (jedna linia wobec dwóch linii)
- Obecność przerzutów trzewnych („tak” wobec „nie”)

Pierwszorzędowe punkty końcowe badania to przeżycie bez progresji choroby (PFS) u uczestników z mutacją ESR1-mut i ESR1-mut-nd, które zostaną ocenione oddzielnie. Pierwszorzędowy punkt końcowy PFS zostanie oceniony przez zaślepioną niezależną komisję bioetyczną (BIRC) i przeanalizowany oddzielnie u uczestników z mutacją ESR1-mut i ESR1-mut-nd. Ogółem około 470 uczestników (około 210 pacjentów z mutacją ESR1-mut i osobno 260 pacjentów z mutacją ESR1-mut-nd), którzy spełniają wszystkie kryteria kwalifikacyjne i zostaną losowo przydzieleni do grupy otrzymującej badany lek (wybrana dawka palazestrantu i SOC ET w części 1 i 2 badania) zostanie włączonych do analiz PFS i poddanych określonej w protokole badania ocenom bezpieczeństwa, skuteczności i eksploracyjnym. Uczestnicy zarejestrowani w jednej z grup palazestrantu, którym podawano palazestrant w wybranej dawce i SOC ET w części 1, zostaną połączeni z uczestnikami włączonymi w części 2 w celu przeprowadzenia tych analiz. Uczestnicy włączeni do grupy palazestrantu w części 1, którym podawano palazestrant w niewybranej dawce (w tym uczestnicy, którzy przeszli z niewybranej dawki na wybraną dawkę), zostaną przeanalizowani oddzielnie i nie będą uwzględnieni w porównaniu pomiędzy palazestrantem i SOC ET.

Uczestnicy zostaną przebadani pod kątem statusu mutacji ESR1 przy użyciu analitycznie potwierdzonego testu wykonanego przez laboratorium centralne przed randomizacją do jednej z dwóch z grup badawczych. Badany lek będzie podawany w 28-dniowych cyklach. Uczestnicy będą kontynuować leczenie, dopóki nie wystąpi jedno z poniższych zdarzeń: jakakolwiek niedopuszczalna toksyczność, która wymaga przerwania podawania dawki, ciągła przerwa w podawaniu badanego leku trwająca > 28 dni z powodu toksyczności związanej z leczeniem, progresja choroby, rozpoczęcie leczenia przeciwnowotworowego nieobjętego protokołem, choroba lub stan mogący zakłócić udział uczestnika, gdy przerwanie leczenia leży w najlepiej pojętym interesie uczestnika, ciąża, nieprzestrzeganie zaleceń, cofnięcie zgody przez uczestnika lub zakończenie badania przez Sponsora.

Uczestnicy, którzy przerwą aktywną fazę leczenia z powodu progresji choroby, wezmą udział w fazie obserwacji, podczas której zostaną zebrane dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) oraz data rozpoczęcia i nazwa schematu wszystkich kolejnych terapii przeciwnowotworowych. W przypadku uczestników, którzy przerwą leczenie z powodów innych niż progresja choroby (tj. zdarzenie niepożądane [AE] lub decyzja lekarza) i którzy nie rozpoczną nowej terapii przeciwnowotworowej, ocena guza będzie kontynuowana do czasu progresji choroby lub rozpoczęcia pierwszej nowej terapii przeciwnowotworowej, w zależności od tego, co nastąpi najwcześniej. W tym momencie u uczestników zostanie przerwana ocena guza, ale będą oni nadal monitorowani pod kątem danych dotyczących przeżycia i wszystkich kolejnych terapii przeciwnowotworowych.

Pośrednia analiza braku skuteczności jest planowana, gdy zaobserwowane zostanie około **CC** docelowej liczby zdarzeń PFS. [REDACTED]

CELE I PUNKTY KOŃCOWE BADANIA:

Celem części 1 badania z trzema grupami („wybór dawki”) jest wybranie dawki palazestrantu (90 mg lub 120 mg) do podania w grupie palazestrantu w kolejnej części badania (część 2) z dwoma grupami.

Cele i punkty końcowe części 1 zostaną ocenione wyłącznie w grupach palazestrantu 90 mg i palazestrantu 120 mg i zostały przedstawione poniżej:

Populacja: Uczestnicy włączeni do części 1 losowo przydzieleni do dowolnej grupy OP-1250.

Cele pierwszorzędowe:	Pierwszorzędowe punkty końcowe:
Ocena bezpieczeństwa palazestrantu w dawkach 90 i 120 mg	Bezpieczeństwo i tolerancja, oceniane na podstawie AE, SAE, modyfikacji dawki, klinicznych parametrów laboratoryjnych (tj. hematologicznych, chemicznych i krzepnięcia), EKG i pomiarów parametrów życiowych
Cele drugorzędowe:	Drugorzędowe punkty końcowe:
Ocena ORR, DoR, DCR, CBR i PFS w przypadku palazestrantu przy poziomach dawek 90 i 120 mg dokonana przez lokalnego badacza	Ocena ORR, DoR, DCR, CBR i PFS dokonana przez lokalnego badacza

	OP-1250-301 OP-1250 (palazestrant)	Strona 5 z 22
---	---------------------------------------	---------------

Ocena farmakokinetyki palazestrantu przy poziomach dawek 90 i 120 mg	Stężenia palazestrantu w osoczu w określonych odstępach czasu w celu ustalenia parametrów PK (w tym: wartości C_{max} , C_{min} , T_{max} , AUC i minimalne stężenie palazestrantu w stanie stacjonarnym)
Cele eksploracyjne:	Eksploracyjne punkty końcowe:
Ocena wyników leczenia na podstawie opinii pacjenta (PRO) porównującej stan zdrowia w stosunku do wartości wyjściowej przy poziomach dawek palazestrantu 90 i 120 mg	Punkty końcowe PRO [REDACTED] CO [REDACTED] [REDACTED]

Cele i punkty końcowe całego badania przedstawiono poniżej:

Populacja: Uczestnicy włączeni do części 1, jeśli zostali losowo przydzieleni do grupy kontrolnej lub OP-1250 w wybranej dawce, oraz Uczestnicy włączeni i zrandomizowani do części 2.

Cele pierwszorzędowe:	Pierwszorzędowe punkty końcowe:
Pierwszorzędowe cele i punkty końcowe zostaną ocenione oddzielnie w populacjach uczestników ESR1-mut i ESR1-mut-nd	
Porównanie PFS, na podstawie oceny BIRC, pomiędzy grupami palazestrantu z wybraną dawką i leczeniem SOC	PFS oceniane przez BIRC
Kluczowe cele drugorzędowe:	Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe:
Kluczowe drugorzędowe cele i punkty końcowe zostaną ocenione oddzielnie w populacjach uczestników ESR1-mut i ESR1-mut-nd	
Porównanie OS pomiędzy grupami palazestrantu w wybranej dawce i leczeniem SOC	Przeżycie całkowite (OS)
Inne cele drugorzędowe:	Inne drugorzędowe punkty końcowe:
Następujące inne drugorzędowe cele i punkty końcowe zostaną ocenione w całej populacji	
Ocena PFS na podstawie oceny BIRC w grupach palazestrantu w wybranej dawce i SOC	PFS oceniane przez BIRC
Ocena OS w grupach palazestrantu w wybranej dawce i leczeniem SOC	Przeżycie całkowite (OS)
Następujące inne drugorzędowe cele i punkty końcowe zostaną ocenione w grupach palazestrantu z wybraną dawką i leczeniem SOC w populacjach uczestników ESR1-mut, uczestników ESR1-mut-nd i całej populacji.	
Ocena PFS na podstawie oceny lokalnego badacza	PFS oceniane przez lokalnego badacza
Ocena ORR na podstawie oceny BIRC	ORR oceniana przez BIRC
Ocena DoR na podstawie oceny BIRC	DoR oceniany przez BIRC
Ocena CBR na podstawie oceny BIRC	CBR oceniany przez BIRC
Ocena ORR na podstawie oceny lokalnego badacza	ORR oceniana przez lokalnego badacza

Ocena DoR na podstawie oceny lokalnego badacza	DoR oceniany przez lokalnego badacza
Ocena CBR na podstawie oceny lokalnego badacza.	CBR oceniany przez lokalnego badacza
Ocena bezpieczeństwa stosowania i tolerancji	Bezpieczeństwo i tolerancja, oceniane na podstawie AE, SAE, modyfikacji dawki, klinicznych parametrów laboratoryjnych (tj. hematologicznych, chemicznych i krzepnięcia), EKG, stanu sprawności i pomiarów parametrów życiowych
Ocena farmakokinetyki palazestrantu	Stężenia palazestrantu w osoczu w określonych odstępach czasu w celu ustalenia parametrów PK (w tym: wartości C_{max} , C_{min} , T_{max} , AUC i minimalne stężenie palazestrantu w stanie stacjonarnym)
Ocena wyników leczenia na podstawie opinii pacjenta (PRO) w odniesieniu do stanu zdrowia w stosunku do wartości wyjściowej	Punkty końcowe [REDACTED] [REDACTED]
Cele eksploracyjne:	
Eksploracyjne punkty końcowe:	
Następujące eksploracyjne cele i punkty końcowe zostaną ocenione we wszystkich grupach leczenia w populacjach uczestników ESR1-mut, ESR1-mut-nd i całej populacji	
Określenie czasu do zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej	Czas do kolejnej terapii przeciwnowotworowej
Charakterystyka zmiany [REDACTED]	[REDACTED]
Charakterystyka zmian w ctDNA istotnych dla raka piersi ER+, HER2- i szlaku CDK 4/6	Zmiany w ctDNA istotne dla raka piersi ER+, HER2- i szlaku CDK 4/6 oraz związek między tymi wynikami a odpowiedzią kliniczną
Charakterystyka zmian w genach, białkach i RNA specyficznych dla nowotworu związanych ze szlakami onkogennymi oraz markerami proliferacji i cyklu komórkowego w tkankach nowotworowych oraz zbadanie związku między tymi rezultatami a odpowiedzią kliniczną	Zmiany w genach, białkach i RNA specyficznych dla nowotworu związane ze szlakami onkogennymi oraz markerami proliferacji i cyklu komórkowego w tkance nowotworowej oraz związek między tymi rezultatami a odpowiedzią kliniczną
Populacja: Uczestnicy włączeni do części 1, jeśli zostali losowo przydzieleni do grupy OP-1250 w niewybranej dawce.	
Dodatkowe cele eksploracyjne:	
Dodatkowe eksploracyjne punkty końcowe:	
Następujące eksploracyjne cele i punkty końcowe zostaną ocenione w populacjach uczestników ESR1-mut, ESR1-mut-nd i całej populacji	
Charakterystyka PFS, ORR, DoR i CBR na	PFS, ORR, DoR i CBR ocenione przez BIRC i

podstawie BIRC i oceny lokalnego badacza w grupie palazestrantu w niewybranej dawce	lokalnego badacza
Charakterystyka OS w grupie palazestrantu w niewybranej dawce	Przeżycie całkowite (OS)
Charakterystyka bezpieczeństwa i tolerancji w grupie palazestrantu w niewybranej dawce	Bezpieczeństwo i tolerancja, oceniane na podstawie AE, SAE, modyfikacji dawki, klinicznych parametrów laboratoryjnych (tj. hematologicznych, chemicznych i krzepnięcia), EKG, stanu sprawności i pomiarów parametrów życiowych
Charakterystyka zmian od wartości wyjściowej w PRO w ramieniu palazestrantu w niewybranej dawce	Punkty końcowe [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

Skróty: AE = zdarzenie niepożądane; AUC = pole powierzchni pod krzywą; BIRC = zaślepiena niezależna komisja bioetyczna; CBR = wskaźnik korzyści klinicznych; CDK = kinaza cyklozależna; C_{max} = stężenie maksymalne; C_{min} = stężenie minimalne; ctDNA = krążący kwas dezoksyrybonukleinowy guza; DCR = wskaźnik kontroli choroby; DoR = czas trwania odpowiedzi; ECG = badanie elektrokardiograficzne; ER+ = dodatni receptor estrogenowy; ESR1 = receptor estrogenowy 1; ESR1mut = mutacja receptora estrogenowego 1; ESR1mut-nd = niewykryta mutacja receptora estrogenowego 1; [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] HER2- = ujemny receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2; ORR = obiektywny wskaźnik odpowiedzi; OS = całkowity czas przeżycia; PFS = przeżycie wolne od progresji; PK = farmakokinetyka; [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] RNA = kwas rybonukleinowy; SAE = ciężkie zdarzenie niepożądane; SOC = standard opieki (leczenia); T_{max} = czas maksymalnego stężenia

PLANOWANA LICZBA UCZESTNIKÓW:

Szacuje się, że w sumie do badania należałoby włączyć około 510 uczestników, w tym uczestników, którym podawano palazestrant z niewybraną dawką podczas części badania z doborem dawki (część 1).

CCI [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

CCI

CCI

DIAGNOZA I WSZYSTKIE KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYŁĄCZENIA:

Aby pacjent kwalifikował się do badania, musi spełnić wszystkie poniższe kryteria:

Kryteria włączenia:

1. Uczestnik ma ≥ 18 lat.
2. Uczestnik jest chętny i zdolny do uczestnictwa i spełnienia wszystkich wymagań dotyczących badania oraz do przedstawienia podpisanej i opatrzonej datą świadomej zgody przed rozpoczęciem jakichkolwiek procedur badawczych.
3. Uczestnik ma potwierdzonego histologicznie lub cytologicznie gruczolakoraka piersi z objawami miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, który jest niepodatny na leczenie.
4. Uczestnik musi mieć raka piersi ER+, HER2- potwierdzonego lokalnymi badaniami laboratoryjnymi (preferowane są najnowsze próbki tkanki nowotworowej). Badanie ER i HER2 należy wykonać i udokumentować zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (American Society of Clinical Oncology, ASCO) – Amerykańskiego Towarzystwa Patologów (College of American Pathologists, CAP) w następujący sposób:
 - a) Guz ER-dodatni z wynikiem $\geq 1\%$ w barwieniu metodą immunohistochemiczną (IHC) zgodnie z wytycznymi ASCO-CAP dotyczącymi testów ER (Hammond 2010) z obecnością lub bez obecności receptora progesteronu, **ORAZ**
 - b) Guz HER2-ujemny z wynikiem immunohistochemicznym 0 lub 1+ dla ekspresji białka w błonie komórkowej lub ujemnym wynikiem hybrydyzacji in situ, zgodnie z zaleceniami ASCO-CAP dotyczącymi badania HER2 (Wolff 2013; Wolff 2018).
5. Uczestnik musi mieć możliwą do oceny chorobę z jedną z poniższych cech:
 - a) Mierzalna choroba, tj. co najmniej jedna mierzalna zmiana chorobowa wg kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST), wersja 1.1. (zmianę w miejscu wcześniej napromieniowanym można uznać za zmianę mierzalną tylko wtedy, gdy od czasu napromieniania widoczne są wyraźne oznaki progresji), **LUB**
 - b) W przypadku braku mierzalnej choroby nowotwór kości z co najmniej jedną zmianą lityczną lub mieszaną lityczną/blastyczną kości, którą można ocenić za pomocą tomografii komputerowej (CT) / rezonansu magnetycznego (MRI). Uczestnicy, którzy mieli wcześniej naświetlane kości, muszą mieć co najmniej jedną nadającą się do oceny zmianę w obszarze nienapromieniowanym.
6. Uczestnik musiał w przeszłości otrzymać 1 lub 2 linie leczenia ET, w tym w skojarzeniu z inhibitorem CDK 4/6 w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, **ORAZ** spełniać wszystkie poniższe kryteria:
 - a) Czas trwania ostatniej linii leczenia ET musiał wynosić co najmniej 6 miesięcy.
 - b) Jedna wcześniejsza linia leczenia ET musiała być skojarzona z inhibitorem CDK 4/6.
 - c) W przypadku wcześniejszego leczenia choroby przerzutowej, progresja choroby musiała nastąpić w trakcie leczenia lub w ciągu 28 dni od zakończenia każdej linii leczenia, w tym leczenia inhibitorem CDK 4/6 w skojarzeniu z ET. Uczestnicy, którzy przerwali leczenie z powodu toksyczności bez progresji, nie spełniają tego kryterium.
 - d) Progresja w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy po zakończeniu adjuwantowego leczenia ET, w tym w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6, będzie liczona jako jedna linia wcześniejszego leczenia MBC.
 - e) **Uwaga:** Uczestnik, u którego doszło do nawrotu choroby w ciągu pierwszych 2 lat

- adjuwantowego leczenia ET, w tym w skojarzeniu z inhibitorem CDK 4/6, nie kwalifikuje się.
7. Uczestnik musi mieć wynik oceny stanu sprawności (PS) w skali Wschodniej Grupy Współpracy Onkologicznej (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) wynoszący od 0 do 1.
 8. Uczestnik musi mieć następujące wartości laboratoryjne w okresie przesiewowym:
 - a) Szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) ≥ 30 ml/min przy użyciu wzoru CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).
 - b) Bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ górna granica normy (GGN) ($\leq 3,0 \times$ GGN u uczestników z udokumentowanym zespołem Gilberta).
 - c) Transaminaza asparaginianowa (AST) i transaminaza alaninowa (ALT) $\leq 3,0 \times$ GGN ($\leq 5,0 \times$ GGN u uczestników z przerzutami do wątroby).
 - d) Hemoglobina $\geq 9,0$ g/dl, bez konieczności transfuzji krwinek czerwonych lub stosowania krwiotwórczych czynników wzrostu w ciągu ostatnich 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku.
 - e) Płytki krwi $\geq 75 \times 10^9$ komórek/l.
 - f) Bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9$ komórek/l, bez stosowania hematopoetycznych czynników wzrostu w ciągu ostatnich 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku.
 - g) Czas protrombinowy (PT) i międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) $\leq 1,5 \times$ GGN, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) $\leq 1,5 \times$ GGN. W przypadku przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego, wartość INR musi być stabilna przez co najmniej 4 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki badanego leku i mieścić się w zakresie terapeutycznym.
 - h) Potas, sód, wapń (skorygowany względem albuminy) i magnez w stopniu ≤ 1 według kryteriów terminologicznych dotyczących zdarzeń niepożądanych (CTCAE) w wersji 5.0 Narodowego Instytutu Raka (National Cancer Institute, NCI). Jeśli pierwsze oceny przesiewowe są nieprawidłowe, badania chemiczne można powtórzyć do dwóch razy (uczestnicy mogą otrzymać odpowiednią suplementację lub leczenie [np. suplementację potasu w przypadku hipokaliemii] przed ponowną oceną).
 9. Wszelka toksyczność z wcześniejszej terapii przeciwnowotworowej musi ustąpić lub spaść do stopnia ≤ 1 , zgodnie z definicją NCI CTCAE w wersji 5.0 w momencie rozpoczęcia leczenia w ramach badania, z wyjątkiem łysienia i braku miesiączki stopnia ≤ 2 .
 10. Uczestniczki mogą być w okresie przed-, około- lub pomenopauzalnym. Uczestniczki przed menopauzą i w okresie okołomenopauzalnym muszą zgodzić się na przyjmowanie agonisty GnRH (LHRH) przed pierwszą dawką badanego leku i do końca okresu leczenia. Uczestniczka jest uważana za osobę przed menopauzą lub w okresie okołomenopauzalnym, chyba że spełnia jedno z poniższych kryteriów:
 - a) Udokumentowane obustronne chirurgiczne wycięcie jajników.
 - b) Wiek ≥ 60 lat z brakiem miesiączki przez ≥ 1 rok od ostatniej miesiączki.
 - c) Wiek < 60 lat z brakiem miesiączki przez ≥ 1 rok od ostatniej miesiączki bez alternatywnej przyczyny patologicznej lub fizjologicznej (w tym trwającej lub niedawnej chemioterapii, leczenia tamoksyfenem, toremifenem lub agonistą GnRH [LHRH]) oraz stężenie estradiolu i hormonu folikulotropowego (FSH) w surowicy w zakresie referencyjnym dla kobiet po menopauzie.

- d) Wiek <60 lat oraz przyjmowanie tamoksyfenu lub toremifenu w ciągu ostatnich 12 miesięcy z udokumentowanym 12-miesięcznym brakiem miesiączki przed leczeniem tamoksyfenem lub toremifenem oraz stężenie estradiolu i FSH w surowicy w zakresie referencyjnym dla kobiet po menopauzie.
11. Kobiety zdolne do posiadania potomstwa muszą wyrazić zgodę na stosowanie antykoncepcji o wysokiej skuteczności i nie oddawać oocytów w trakcie badania i przez co najmniej 90 dni lub dłużej, jeśli wymaga tego lokalna Charakterystyka Produktu Leczniczego leku standardowego (SOC) (fulwestrant, anastrozol, letrozol lub eksemestan) po ostatniej dawce leczenia w ramach badania:
- a) Wysoce skuteczne metody antykoncepcji muszą spełniać jedno z następujących kryteriów:
- Całkowita wstrzeźliwość (jeżeli jest zgodna z preferowanym i zwyczajowym stylem życia uczestniczki). Okresowa wstrzeźliwość (metody kalendarzowe, owulacyjne, metody objawowo-termiczne czy poowulacyjne) lub stosunek przerywany nie są akceptowalnymi metodami antykoncepcji.
 - Sterylizacja u kobiet (chirurgiczne obustronne wycięcie jajników z histerektomią lub bez, całkowita histerektomia bądź obustronna salpingektomia) co najmniej 6 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku. W przypadku samego usunięcia jajników tylko wtedy, gdy status reprodukcyjny kobiety zostanie potwierdzony kontrolnym badaniem poziomu hormonów.
 - Obustronne podwiązanie jajowodów.
 - Umieszczenie niehormonalnej wkładki wewnątrzmacicznej (IUD).
 - Wykonanie wazektomii u partnera.
 - Partnerzy uczestniczek muszą być gotowi do stosowania wysoce skutecznej antykoncepcji podczas badania i przez 90 dni lub dłużej, jeśli wymaga tego lokalna charakterystyka produktu leczniczego leku SOC po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku. Wysoce skuteczne metody antykoncepcji dla kobiet zostały opisane powyżej.
- b) Ponadto kobiety zdolne do posiadania potomstwa muszą spełniać wszystkie następujące kryteria:
- Nie mogą być w ciąży, co należy potwierdzić ujemnym wynikiem testu ciążowego z surowicy (β -ludzka gonadotropina kosmówkowa) przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania.
 - Nie mogą karmić piersią.
- c) Uczestniczkę uznaje się za zdolną do posiadania potomstwa, chyba że spełnia jedno z poniższych kryteriów:
- Wiek ≥ 60 lat.
 - Przeszła histerektomię, obustronną salpingektomię lub obustronne wycięcie jajników.
 - Ma udokumentowaną medycznie niewydolność jajników (na podstawie poziomu estradiolu i FSH w surowicy).
 - Jest w trakcie menopauzy (brak miesiączki przez ≥ 12 miesięcy) przy jednoczesnym odstawieniu leków wpływających na czynność jajników.
12. Uczestnik płci męskiej musi wyrazić chęć przyjęcia agonisty GnRH (LHRH) przed pierwszą dawką badanego leku i przez cały czas trwania badania, powstrzymać się od dawstwa nasienia **ORAZ** stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji podczas badania i przez 90 dni lub

dłużej, jeśli wymaga tego lokalna Charakterystyka Produktu Leczniczego leku SOC (fulwestrant, anastrozol, letrozol lub eksemestan) po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku.

Wysoco skuteczne metody antykoncepcji muszą spełniać jedno z następujących kryteriów:

- a) Udana udokumentowana wazektomia.
- b) W przypadku uczestników, którzy nie przeszli udanej udokumentowanej wazektomii i są partnerami kobiet zdolnych do posiadania potomstwa, ich partnerki muszą przestrzegać jednego z poniższych warunków:
 - Antykoncepcja hormonalna + stosowanie przez uczestnika płci męskiej prezerwatywy ze środkiem plemnikobójczym, zgodnie z lokalną praktyką.
 - Wkładka domaciczna (hormonalna lub niehormonalna).
 - Obustronne podwiązanie jajowodów + stosowanie przez uczestnika płci męskiej prezerwatywy ze środkiem plemnikobójczym, zgodnie z lokalną praktyką.
 - Depo-Provera + stosowanie przez uczestnika płci męskiej prezerwatywy ze środkiem plemnikobójczym, zgodnie z lokalną praktyką.
- c) Całkowita wstrzemięźliwość (jeśli jest zgodna z preferowanym i zwyczajowym stylem życia uczestnika).

Kryteria wyłączenia:

Uczestnicy kwalifikujący się do udziału w badaniu nie mogą spełnić żadnego z poniższych kryteriów:

1. Objawowa choroba trzewna, zagrażająca niewydolność narządowa lub jakakolwiek inna przyczyna, która zgodnie z oceną kliniczną badacza sprawia, że uczestnik nie kwalifikuje się do monoterapii hormonalnej (w tym jednej z SOC ET).
2. Reakcje alergiczne na palazestrant lub składniki jego preparatu w wywiadzie.
3. Reakcje alergiczne na fulwestrant, anastrozol, letrozol lub eksemestan (lub na którąkolwiek substancję pomocniczą) w wywiadzie, chyba że leczenie jedną z pozostałych 3 z tych 4 opcji leczenia byłoby odpowiednią terapią.
4. Wcześniejsza chemioterapia (w tym koniugatem przeciwciało-lek) w leczeniu zaawansowanym/przerzutowym.

Uwaga: Do udziału w badaniu kwalifikują się uczestnicy, którzy otrzymali chemioterapię neo-/adjuwantową z powodu wczesnego raka piersi lub jedną linię chemioterapii z powodu choroby oligometastatycznej de novo przed rozpoczęciem pierwszej linii leczenia ET z powodu przerzutów.

5. Uprzednie leczenie elacestrantem lub eksperymentalną terapią ukierunkowaną na ER (w tym selektywny degrader receptora estrogenowego [SERD] i nie-SERD).
6. Wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe lub lek eksperymentalny w następujących oknach czasowych:
 - a) Fulwestrant (ostatnie wstrzyknięcie) <28 dni przed pierwszą dawką badanego leku.
 - b) Dowolne inne inhibitory ET, CDK 4/6, ewerolimus, takrolimus, alpelisib lub inhibitory polimerazy poli-ADP-rybozy (PARP) na <14 dni przed pierwszą dawką badanego leku.
 - c) Dowolna eksperymentalna terapia lekami przeciwnowotworowymi <28 dni lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który z tych okresów jest krótszy) przed podaniem pierwszej dawki badanego leku.
7. Znane czynne lub objawowe przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), rakowe

- zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, choroba opon mózgowo-rdzeniowych lub ucisk rdzenia kręgowego, które wymagają natychmiastowego leczenia specyficznego dla OUN lub uczestnicy, którzy nie wykazali stabilności klinicznej i radiologicznej w ciągu ostatnich 2 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badania w ramach leczenia.
8. Inny wcześniej lub współistniejący nowotwór złośliwy, który nie był wolny od choroby przez co najmniej 3 lata przed podaniem pierwszej dawki badanego leku, z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry lub raka in situ szyjki macicy; uczestnicy, którzy otrzymują jednocześnie leczenie z powodu wcześniejszego lub współistniejącego nowotworu złośliwego w momencie podpisywania formularza świadomej zgody (ICF), nie kwalifikują się.
 9. Zaburzenia czynności serca w wywiadzie, trwająca lub klinicznie istotna choroba serca w ciągu 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanego leku, taka jak:
 - a) Niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego.
 - b) Zastoinowa niewydolność serca klasy $\geq$ III wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (New York Heart Association, NYHA).
 - c) Znana, udokumentowana frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $<50\%$ (badanie podczas okresu przesiewowego nie jest obowiązkowe).
 - d) Objawowe lub niekontrolowane migotanie przedsionków lub inne istotne klinicznie i niekontrolowane zaburzenia rytmu serca.
 10. Udokumentowana bradykardia <50 uderzeń na minutę (bpm) w spoczynku (w badaniu fizykalnym lub 12-odprowadzeniowym elektrokardiogramie [EKG]) w okresie przesiewowym.
 11. Objawowe niedociśnienie ze skurczowym ciśnieniem krwi <90 mm Hg i/lub rozkurczowym ciśnieniem krwi <60 mm Hg (w badaniu fizykalnym) w okresie przesiewowym.
 12. Skorygowany odstęp QT obliczony za pomocą wzoru Fridericia (QTcF) >480 ms (średnia z trzech powtórzeń EKG) w okresie przesiewowym.

Uwaga: Uczestnicy bez możliwości określenia QTcF (tj. odczyt nieczytelny lub niemożliwy do zinterpretowania) nie kwalifikują się do badania.
 13. Choroba naczyń mózgowych w wywiadzie w ciągu 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanego leku.
 14. Zatorowość płucna lub zakrzepica żył głębokich w wywiadzie w ciągu 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanego leku lub jeśli uczestnik ma zwiększone ryzyko zakrzepicy określone przez badacza, co uniemożliwiłoby mu bezpieczne poddanie się terapii endokrynologicznej (przewlekła terapia antykoagulacyjna jest dozwolona).
 15. Aktywna infekcja lub wysokie ryzyko rozwinięcia się ciężkiej infekcji w trakcie leczenia stosowanego w badaniu (np. u uczestników z niedoborami odporności, niekontrolowaną cukrzycą, niewyrównaną chorobą serca, złym ogólnym stanem zdrowia, złym statusem odżywienia).
 16. Przebyte lub trwające zaburzenia żołądkowo-jelitowe, które mogą wpływać na wchłanianie palazestrantu i AI (takie jak czynne nieswoiste choroby zapalne jelit, przewlekła biegunka, zespół krótkiego jelita lub poważna operacja górnego odcinka przewodu pokarmowego, w tym resekcja żołądka i trudności z połykaniem tabletek).
 17. Znane aktywne zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) (badanie nie jest obowiązkowe, chyba że jest to wymagane przez lokalne przepisy).

Uwaga: Uczestnicy z zakażeniem wirusem HIV kwalifikują się do udziału w badaniu, jeśli stosują ustaloną terapię antyretrowirusową (ART) od co najmniej 28 dni i mają liczbę limfocytów T CD4+ (CD4) ≥ 350 komórek/ μ l, miano wirusa HIV < 400 kopii/ml i w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanego leku nie przebyli zakażenia oportunistycznego definiującego AIDS. Leki stosowane w terapii ART nie mogą znajdować się na liście leków zabronionych, a przed włączeniem do badania należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia interakcji z badanym lekiem.

18. Znane aktywne wirusowe lub inne zapalenie wątroby (np. wirusowe zapalenie wątroby typu B [HBV] lub wirusowe zapalenie wątroby typu C [HCV]), znana klinicznie istotna historia choroby wątroby zgodna z klasą B lub C (skala Childa-Pugha), obecne nadużywanie alkoholu lub marskość wątroby (badanie przesiewowe nie jest obowiązkowe, chyba że wymagają tego lokalne przepisy).

Uwaga: Aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B jest definiowane jako obecność antygeny powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B [HBsAg (+)]. Uczestnicy z zapaleniem wątroby HBV i HBsAg (+) lub dodatnimi przeciwciałami przeciwko antygenom rdzeniowym zapalenia wątroby typu B [anty-HBc (+)] kwalifikują się, jeśli mają miano wirusa HBV < 1000 kopii/ml (lub < 200 UI/ml) podczas okresu badań przesiewowych i otrzymają leczenie anti-HBV podczas badania. Leki stosowane w leczeniu przeciwwirusowym nie mogą znajdować się na liście leków zabronionych i przed włączeniem do badania należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia interakcji z badanym lekiem.

Uwaga: Aktywne zapalenie wątroby HCV definiuje się jako obecność przeciwciał HCV (Ab) i HCV-RNA powyżej dolnej granicy wykrywalności.

19. Klinicznie istotne choroby współistniejące, takie jak niekontrolowana choroba płuc, choroba psychiczna lub jakikolwiek inny stan, który może wpłynąć na zdolność uczestnika do udziału w tym badaniu lub w inny sposób zakłócić wyniki badania.
20. Znana skaza krwotoczna, która w opinii badacza uniemożliwiłaby podawanie fulwestrantu, gdyby wybranym schematem leczenia był SOC.
21. Radioterapia w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką badanego leku.
22. Poważny zabieg operacyjny < 28 dni przed pierwszą dawką badanego leku.
23. Dowolne przeciwwskazania do stosowania wybranego leku SOC ET w lokalnej Charakterystyce Produktu Leczniczego, jeśli uczestnik zostanie losowo przydzielony do grupy SOC ET.

BADANY PRODUKT/LECZENIE W RAMACH BADANIA:

Palazestrant będzie dostarczany w butelkach z polietylenu o dużej gęstości (HDPE) z zabezpieczeniem przed niepożądanym otwarciem. Lek dostarczany będzie w postaci tabletek zawierających dawki o mocy 30 mg, 60 mg, 90 mg lub 120 mg, które farmaceuta lub personel badawczy będą odpowiednio wydawać dla każdej kohorty dawkowania. Palazestrant będzie podawany doustnie w dawce 90 mg lub 120 mg (w zależności od grupy) raz na dobę mniej więcej o tej samej porze dnia, podczas jedzenia lub niezależnie od posiłku i popijany szklanką wody. Przez pierwsze 2 cykle leczenia (8 tygodni), uczestnicy powinni przyjmować palazestrant rano, aby umożliwić ocenę PK. Po pobraniu próbki PK przed podaniem leku w C3D1, uczestnicy mogą zacząć przyjmować palazestrant o wybranej przez siebie godzinie, ale powinni przyjmować lek mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Cykle są powtarzane co 28 dni.

W przypadku, gdy uczestnik przeoczy swój normalny czas dawkowania, może nadal przyjąć dawkę tego samego dnia, jeżeli nie minęło więcej niż 12 godzin od zwykłego czasu dawkowania. Uczestnicy nie

powinni przyjmować 2 kolejnych dawek w odstępie mniejszym niż 12 godzin. Jeśli uczestnik wymiotuje dawkę, nie powinien przyjmować kolejnej dawki tego samego dnia ani dodatkowej dawki badanego leku następnego dnia. Tabletkę należy połykać w całości, nie należy jej żuć, kruszyć ani dzielić.

W dniach wizyt w klinice z planowanym pobraniem próbek PK, palazestrant będzie podawany uczestnikom przez personel kliniki (należy poinformować uczestnika, aby nie przyjmował dawki palazestrantu w domu w dniu wizyty w klinice).

Modyfikacje dawki z powodu działań niepożądanych (AE):

Wszystkie AE muszą zostać ocenione zgodnie z kryteriami NCI CTCAE w wersji 5.0. Ponadto, po wszystkich badaniach okulistycznych należy ocenić związane z leczeniem AE dotyczące oczu zgodnie z ocenami zawartymi w protokole. W przypadku mnogich działań toksycznych, opóźnienia i modyfikacje dawki powinny nastąpić zgodnie z zaobserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi najwyższego stopnia. Wytyczne dotyczące modyfikacji dawki palazestrantu będą obejmować zmniejszenie dawki w następujący sposób: dla dawki początkowej 120 mg, pierwsze zmniejszenie dawki do 90 mg, drugie zmniejszenie dawki do 60 mg, a ostateczne zmniejszenie dawki do 30 mg; dla dawki początkowej 90 mg, pierwsze zmniejszenie dawki do 60 mg, a ostateczne zmniejszenie dawki do 30 mg. Zmniejszenie dawki poniżej 30 mg na dobę jest niedozwolone. Modyfikacje dawki należy wprowadzać wyłącznie w przypadku AE związanych z leczeniem, które nie są wyraźnie spowodowane postępem choroby lub przyczynami zewnętrznymi. Dawkę można zwiększyć do pierwotnego poziomu dawki tolerowanego przez danego uczestnika. Wytyczne dotyczące modyfikacji dawki i leczenia AE związanych z palazestrantem przedstawiono w [Załączniku 4](#) do protokołu. Ponadto wytyczne dotyczące modyfikacji dawki w przypadku AE dotyczących oczu przedstawiono w [Załączniku 5](#) do protokołu.

Podawanie fulwestrantu, SOC AI i agonistów GnRH/LHRH powinno odbywać się zgodnie z lokalnymi zaleceniami i wytycznymi instytucjonalnymi.

LEKI TOWARZYSZĄCE:

Należy rozważyć następujące działania związane z następującymi lekami/terapiami:

- Przez cały czas trwania badanego leczenia nie jest dozwolone stosowanie żadnego innego leczenia przeciwnowotworowego ani innych terapii eksperymentalnych.
- Ogólnie rzecz biorąc, chirurgiczna resekcja guza, embolizacja guza i planowa radioterapia nie są dozwolone podczas trwania badanego leczenia. Miejscowe napromienianie paliatywne może być dozwolone — jedynie za zgodą monitora medycznego po wykluczeniu progresji choroby — jeśli nie jest dostępna żadna inna opcja leczenia objawów.

Rodzaje leków towarzyszących, których należy unikać lub stosować z ostrożnością, w oparciu o kliniczny profil interakcji międzylekowej z palazestrantem, przedstawiono w Tabeli 4 w protokole. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Jednak ich użycie w tym badaniu nie jest kryterium wykluczającym i nie jest zabronione, jeśli nie można znaleźć rozsądnego zamiennika.

Leki przeciw nudnościom, wymiotom, bieguncie i zaparciom można podawać zgodnie z wytycznymi SOC według uznania badacza lub wyznaczonej osoby. Do tej pory nie ustalono związku między palazestrantem a wydłużeniem odstępu QT; jednak ze względu na ciągłe badanie wpływu palazestrantu na odstęp QT w tym badaniu, granisetron jest preferowany w stosunku do ondansetronu ze względu na potencjalne wydłużanie odstępu QT przez ondansetron.

Dozwolone jest stosowanie bisfosfonianów lub innych leków stosowanych w leczeniu przerzutów do kości; jeśli jednak leki te zostaną włączone w trakcie badania, przed ich włączeniem należy wykluczyć progresję choroby, a powód ich stosowania musi być wyraźnie udokumentowany w elektronicznej karcie obserwacji klinicznej (eCRF).

Uczestnicy, u których wystąpi gorączka neutropeniczna, powinni otrzymywać antybiotyki zgodnie ze standardami leczenia i wytycznymi klinicznymi. U uczestników, u których wystąpi neutropenia 4. stopnia, należy rozważyć profilaktyczne leczenie antybiotykami. W przypadku neutropenii 4. stopnia lub gorączki neutropenicznej (dowolnego stopnia) należy stosować czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) zgodnie z wytycznymi klinicznymi.

Inne leki uznane za niezbędne dla bezpieczeństwa i dobrego samopoczucia uczestnika mogą być podawane według uznania badacza. Wszelkie leki towarzyszące dodane lub odstawione podczas badania należy odnotować w eCRF.

CZAS TRWANIA BADANIA W RAMACH LECZENIA:

Leczenie będzie kontynuowane do momentu wystąpienia jednej z poniższych sytuacji: niedopuszczalna toksyczność, która wymaga odstawienia dawki; ciągła przerwa w podawaniu badanego leku przez ponad 28 dni z powodu toksyczności związanej z leczeniem; progresja choroby (PD) zgodnie z RECIST 1.1; rozpoczęcie leczenia przeciwnowotworowego nieujętego w protokole; choroba lub stan mogący zakłócić udział uczestnika lub wymagać przerwania leczenia; decyzja badacza prowadzącego leczenie lub osoby wyznaczonej, że kontynuacja terapii zgodnej z protokołem nie leży w najlepszym interesie uczestnika; ciąża; nieprzestrzeganie zaleceń; dobrowolne cofnięcie zgody; lub zakończenie badania przez sponsora.

TERAPIA(-E) REFERENCYJNA(-E), DAWKA, DROGA I SCHEMAT:

SOC ET obejmuje jeden z następujących leków stosowanych w monoterapii, który zostanie wybrany przed

randomizacją:

- Fulwestrant: 500 mg w podaniu domięśniowym (IM) w postaci dwóch wstrzyknięć po 5 ml w C1D1, C1D15 i w dniu 1 każdego kolejnego 28-dniowego cyklu.
- Anastrozol: 1 mg raz na dobę (QD), doustnie w stałym schemacie dawkowania.
- Letrozol: 2,5 mg raz na dobę (QD), doustnie w stałym schemacie dawkowania.
- Eksemestan: 25 mg raz na dobę (QD), doustnie w stałym schemacie dawkowania.

UWAGA: Mężczyźni i kobiety w okresie przedmenopauzalnym i okołomenopauzalnym otrzymają agonistę GnRH (LHRH) (np. goserelinę lub leuprolid), zgodnie z lokalną Charakterystyką Produktu Leczniczego oraz wytycznymi.

W przypadku uczestników przydzielonych do otrzymania SOC ET, badacz powinien wybrać jedną z powyższych opcji w zależności od tego, co jest odpowiednie w oparciu o wcześniejszą historię leczenia danego uczestnika, status autoryzacji SOC ET (można wybrać tylko terapie SOC ET autoryzowane w danym kraju) oraz ocenę badacza. Zdefiniowanych powyżej opcji leczenia SOC ET nie można łączyć z żadnym innym środkiem przeciwnowotworowym. Poniższe informacje stanowią ogólne wytyczne:

- Uczestnicy, którzy wcześniej nie otrzymywali fulwestrantu, powinni być leczeni fulwestrantem (chyba że istnieją znane przeciwwskazania).
- Uczestnicy, u których nastąpiła progresja podczas wcześniejszego stosowania fulwestrantu, powinni być leczeni inhibitorami aromatazy (AI).
- Wybór AI powinien opierać się na wcześniejszej terapii AI i wszelkich znanych przeciwwskazaniach:
 - Jeśli u uczestnika wystąpiła wcześniej progresja po zastosowaniu niesteroidowego AI (anastrozolu lub letrozolu), ale nie otrzymywał on eksemestanu, wówczas preferowaną opcją jest eksemestan.
 - Jeśli uczestnik osiągnął wcześniej postęp w leczeniu eksemestanem, ale nie otrzymał niesteroidowego inhibitora aromatazy, preferowaną opcją jest niesteroidowy AI.

Leki w ramach SOC ET będą podawane zgodnie z lokalną charakterystyką produktu leczniczego. Badacze będą przestrzegać wszelkich ostrzeżeń lub środków ostrożności dotyczących stosowania, jak wyszczególniono w powiązanej charakterystyce produktu leczniczego (ChPL).

KRYTERIA OCENY:

Bezpieczeństwo:

Bezpieczeństwo będzie oceniane na podstawie okresowych badań fizykalnych, oceny parametrów życiowych, 12-odprowadzeniowego EKG, klinicznych ocen laboratoryjnych i monitorowania działań niepożądanych. Wyniki 12-odprowadzeniowego EKG zostaną ocenione podczas badania przesiewowego (stan wyjściowy).

Dodatkowe kliniczne oceny wyników laboratoryjnych i 12-odprowadzeniowego EKG zostaną również uzyskane, gdy pojawią się wskazania kliniczne. AE będą oceniane przy użyciu kryteriów NCI CTCAE w wersji 5.0. Badania okulistyczne zostaną przeprowadzone podczas badania przesiewowego (stan wyjściowy) oraz jeśli uczestnicy zgłoszą związane z leczeniem zdarzenia niepożądane dotyczące oczu. Po badaniach okulistycznych, AE dotyczące oczu zostaną sklasyfikowane na podstawie wytycznych zawartych w protokole.

Skuteczność:

Oceny radiograficzne i fizykalne (w stosownych przypadkach) wszystkich ognisk choroby zostaną przeprowadzone podczas badania przesiewowego (w ciągu 28 [+7] dni przed randomizacją), a

następnie co 8 tygodni $\pm$ 7 dni od daty randomizacji w tygodniach od 8. do 48.; następnie oceny będą przeprowadzane co 12 tygodni $\pm$ 7 dni (jeśli będzie to klinicznie wskazane), aż do udokumentowania progresji choroby lub rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Obrazy zostaną ocenione w celu określenia odpowiedzi przez BIRC, a także lokalnie.

PK i EKG:

Profil PK będzie oceniany przez określenie stężeń palazestrantu w osoczu w określonych odstępach czasu. Około 80 uczestników w części z trzema grupami (część 1) (40 uczestników na każdy poziom dawki palazestrantu) zostanie ocenionych przy użyciu schematu pobierania licznych próbek PK, a wszyscy uczestnicy z wybraną dawką palazestrantu w części z dwoma grupami (część 2) zostaną ocenieni przy użyciu schematu pobierania nielicznych próbek PK.

Podczas badania przesiewowego, u wszystkich uczestników części 1 zostanie trzykrotnie wykonane badanie EKG przy użyciu urządzeń EKG dostarczonych przez centralnego dostawcę, który przeprowadzi również ocenę wyników tych badań. U wszystkich uczestników części 1 przydzielonych losowo do grupy palazestrantu zostanie trzykrotnie wykonane dodatkowe badanie EKG w różnych punktach czasowych.

U wszystkich uczestników części 2 podczas badania przesiewowego zostanie trzykrotnie wykonane badanie EKG, a następnie powtórzone zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Badania EKG w części 2 zostaną wykonane przy użyciu aparatów EKG dostępnych w ośrodku badawczym (tj. przy użyciu aparatów EKG należących do ośrodka).

Farmakodynamika:

Próbki guza i krwi zostaną pobrane na potrzeby ocen farmakodynamicznych, między innymi, receptora estrogenowego (ER), receptora progesteronu i Ki67 w biopsjach guza oraz ESR1-mut i innych istotnych biomarkerów w ctDNA z pobranej krwi.

Markery predykcyjne aktywności palazestrantu:

Biomarkery, które mogą przewidywać aktywność kliniczną OP1250, zostaną ocenione w dostępnych tkankach nowotworowych, na przykład stopień ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych, genu kodującego katalityczną podjednostkę alfa kinazy 3-fosfatydoinozytolu (PIK3CA) i potencjalnie inne biomarkery.

METODY STATYSTYCZNE:**Wybór dawki palazestrantu:**

Wybór dawki zostanie dokonany w momencie, gdy około 80 uczestników w obu grupach palazestrantu otrzymywało leczenie palazestrantem przez 4 cykle leczenia (16 tygodni). Wielkość próby dla części badania dotyczącej wyboru dawki ustalono na 40 uczestników na grupę leczenia. Przy tej liczebności próby, estymacja dowolnego badanego wskaźnika będzie miała 95% przedział ufności (CI), który nie będzie szerszy niż $\pm$ 16,2%.

Wybór dawki będzie oparty na analizie bezpieczeństwa, wstępnej skuteczności, danych PK/PD i PRO oraz innych istotnych danych klinicznych i laboratoryjnych z grup palazestrantu części 1 badania oraz z programu klinicznego palazestrantu. Po wybraniu dawki w części 1 badania, uczestnicy otrzymujący niewybraną dawkę i przechodzący na wybraną dawkę nie zostaną uwzględnieni w analizie pośredniej i końcowej PFS lub OS. Dalsze szczegóły dotyczące wyboru dawki zostaną podane w planie analizy statystycznej (SAP).

Analiza bezpieczeństwa: Bezpieczeństwo i tolerancja zostaną ocenione na podstawie przeglądu

klinicznego wszystkich istotnych parametrów, w tym AE, wartości laboratoryjnych, wyników EKG, parametrów życiowych i PS wg ECOG. Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona u wszystkich uczestników, którzy otrzymali co najmniej 1 pełną lub częściową dawkę palazestrantu.

Pierwszorzędowa analiza skuteczności: Parametry skuteczności, takie jak odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), czas trwania odpowiedzi (DoR), wskaźnik kontroli choroby (DCR), wskaźnik korzyści klinicznych (CBR) i wskaźniki PFS po 2, 4 i 6 miesiącach, zostaną ocenione u uczestników badania grupy przyjmującej palazestrant.

Analiza PK/PD: W celu wsparcia decyzji o doborze dawki, zostaną przeprowadzone analizy PK, odpowiedzi na ekspozycję dla skuteczności i bezpieczeństwa oraz wpływu stężenia na odstęp QTc.

CCI

Analizy w całym badaniu:

Założenia wielkości próby do analizy PFS:

CCI

Analiza skuteczności:

Kontrola błędów typu I

Aby kontrolować ogólny poziom błędów typu I na poziomie 5%,

CCI

CCI

Pierwszorzędowe punkty końcowe

Analizy PFS ocenianego przez BIRC u uczestników ESR1-mut oraz u uczestników ESR1-mut-nd zostaną przeprowadzone z wykorzystaniem populacji zgodnej z zamiarem leczenia (intent-to-treat, ITT). PFS zostanie przeanalizowany przy użyciu metody Kaplana-Meiera (KM) i przedstawiony graficznie, z medianą czasów zdarzeń i 95% CI. Różnice w pierwszorzędowych punktach końcowych między leczonymi grupami zostaną przeanalizowane przy użyciu stratyfikowanego logarytmicznego testu rang z czynnikami stratyfikacyjnymi wcześniejszego leczenia hormonalnego (1 linia wobec 2 linii) i obecnością przerzutów trzewnych („tak” wobec „nie”) jako analizy podstawowe. Niestratyfikowany logarytmiczny test rang zostanie przeprowadzony jako analiza wrażliwości.

Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe

Analizy OS u uczestników ESR1-mut i ESR1-mut-nd zostaną przeprowadzone przy użyciu populacji ITT.

W każdym punkcie czasowym OS dla leczonych grup zostanie przeanalizowane przy użyciu metod KM i przedstawione graficznie, z medianą czasu zdarzenia i 95-procentowym przedziałem ufności.

Ponadto, różnica między grupami leczenia zostanie przeanalizowana przy użyciu stratyfikowanego logarytmicznego testu rang.

Inne drugorzędowe punkty końcowe

Analizy PFS oceniane przez BIRC w całej populacji ITT zostaną przeprowadzone w taki sam sposób, jak analizy pierwszorzędowych punktów końcowych.

Analizy OS w całej populacji ITT zostaną przeprowadzone w taki sam sposób, jak kluczowe analizy drugorzędowe OS.

PFS oceniany przez lokalnego badacza będzie analizowany w taki sam sposób jak PFS oceniany przez BIRC. ORR i CBR zostaną podsumowane jako wskaźniki odpowiedzi dwumianowych i porównane między grupami terapeutycznymi przy użyciu stratyfikowanego testu dokładnego Cochran-Mantela-Haenszela.

Stratyfikowany test log-rank i model regresji Coxa dla PFS i OS oraz stratyfikowany test Cochran-Mantela-Haenszela dla ORR i CBR z wykorzystaniem całej populacji będą obejmować 3 czynniki stratyfikacji: status mutacji ESR1 (ESR1-mut vs ESR1-mut-nd), wcześniejsze leczenie hormonalne (1 linia vs 2 linie) i obecność przerzutów trzewnych (tak vs nie).

DoR zostanie podsumowany dla uczestników, którzy uzyskali potwierdzoną odpowiedź całkowitą (CR) lub odpowiedź częściową (PR) przy użyciu metody KM. Przedstawione zostaną szacunkowe mediany wartości DoR wraz z 95-procentowym przedziałem ufności (CI).

Wyniki analiz skuteczności w trzech grupach uczestników badania (tj. uczestnicy ze statusem ESR1-mut, uczestnicy ze statusem ESR1-mut-nd i ogólna populacja [ESR1-mut i ESR1-mut-nd]) w kluczowych podgrupach zostaną przedstawione za pomocą wykresów leśnych.

Analiza pośrednia:

Pośrednie analizy braku skuteczności zostaną przeprowadzone, gdy wśród uczestników ESR1-mut i ESR1-mut-nd zaobserwowane zostanie około **CC** docelowej liczby zdarzeń PFS. **CC**

Analiza bezpieczeństwa:

Bezpieczeństwo i tolerancja zostaną ocenione na podstawie przeglądu klinicznego wszystkich istotnych parametrów, w tym AE, wartości laboratoryjnych, wyników EKG, parametrów życiowych i PS wg ECOG. Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona u wszystkich uczestników, którzy otrzymali co najmniej 1 pełną lub częściową dawkę palazestrantu.

Ocena wyników leczenia przez pacjenta (PRO):

CC

Analizy farmakokinetyczne:

Parametry farmakokinetyczne zostaną określone dla zestawu do analizy PK przy użyciu standardowych metod nieprzedziałowych. Ostateczna analiza parametrów PK zostanie dokonana na podstawie rzeczywistego czasu pobrania próbki. Ponadto, dane dotyczące ekspozycji PK z tego badania można wykorzystać do opracowania populacyjnych modeli PK i PK/PD, które mogą posłużyć do oszacowania parametrów PK dla części 2 badania. Poziomy i parametry farmakokinetyczne w osoczu zostaną określone, wyszczególnione i podsumowane dla populacji podlegającej ocenie PK w planie analizy farmakokinetycznej (PKAP). Do statystyki zbiorczej zostaną włączone tylko próbki o akceptowalnej PK (zgodnie z definicją w PKAP), a także przedstawione zostanie zestawienie poszczególnych punktów danych, które zostały wykluczone z analizy. Stężenia w osoczu zostaną wyszczególnione dla populacji PK. Zbiorcze statystyki stężeń palazestrantu zostaną przedstawione według poziomu dawki oraz dnia i

	OP-1250-301 OP-1250 (palazestrant)	Strona 22 z 22
---	---	-----------------------

cyklu. Szczegóły tej analizy zostaną podane w PKAP. Zbadane zostaną potencjalne zależności między parametrami PK, zmiennymi PD, bezpieczeństwem, odstępem QTc i skutecznością.

Analizy biomarkerów:

Statystyki podsumowujące zostaną obliczone dla biomarkerów stanu wyjściowego. Statystyki podsumowujące zostaną obliczone dla każdego punktu czasowego zbierania danych.