

## **Załącznik nr 1 do zapytania cenowego nr DN/DPN-381-17/2026**

### **SKRÓCONY OPIS PROJEKTU**

#### **„Przedoperacyjna immunoterapia pembrolizumabem w skojarzeniu z boostem radioterapii stereotaktycznej CyberKnife w leczeniu HER2-ujemnego raka piersi opornego na klasyczną chemioterapię (BREAST-BOOSTER)”**

Planowane badanie II fazy ma na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności skojarzenia immunoterapii anty-PD1 z radioterapią w przedoperacyjnej terapii HER2-ujemnego raka piersi opornego na klasyczną chemioterapię. Dotychczasowe metody postępowania klinicznego w populacji chorych na potrójnie ujemnego i luminalnego HER2-ujemnego raka piersi nie są skuteczne, ponieważ u co najmniej 30% pacjentek o wyjściowo wysokim zaawansowaniu, dochodzi do nawrotu choroby po pierwotnym leczeniu radykalnym. W celu poprawienia rokowania i uzyskania całkowitej regresji przed leczeniem operacyjnym, w tej niekorzystnie rokującej grupie chorych, niezmiernie istotne jest poszukiwanie nowoczesnych metod identyfikacji tych pacjentek, a następnie intensyfikacji terapii. Radioterapia, poza bezpośrednim efektem cytotoksycznym, może zwiększać skuteczność prezentacji antygenów w guzie nowotworowym. W wielu badaniach przedklinicznych i wczesnych badaniach klinicznych połączenie radioterapii z immunoterapią wywołuje korzystny efekt nawet w nowotworach relatywnie chemoopornych.

Podstawą immunostymulacji jest przeprowadzenie radioterapii masy guza. W przeciwieństwie do innych badań radioterapii przedoperacyjnej, grupę badaną będą stanowiły pacjentki z wysokim stopniem zaawansowania i opornością na leczenie. Optymalną ochronę tkanek zdrowych z dobrym i akceptowalnym efektem kosmetycznym dalszego leczenia chirurgicznego będzie można osiągnąć dzięki wykorzystaniu zaawansowanych metod radioterapii stereotaktycznej (CyberKnife). Dla zapewnienia bezpieczeństwa chorych, jedynie część leczenia promieniami stosowana będzie przedoperacyjnie (boost), a dalsze leczenie uzupełniające prowadzone będzie pooperacyjnie, w zależności od oceny stopnia zaawansowania w badaniu hist.-pat. Badanie będzie przeprowadzone w grupie chorych wyodrębnionych na podstawie braku odpowiedzi metabolicznej po 1. cyklu chemioterapii, a przedmiotem interwencji będzie:

1) dodanie przedoperacyjnej immunoterapii lub placebo do standardowej chemioterapii, z randomizacją

Badanie finansowane przez Agencję Badań Medycznych w ramach Umowy nr 2021/ABM/03/00032-00 o dofinansowanie projektu niekomercyjnego badania klinicznego „Przedoperacyjna immunoterapia pembrolizumabem w skojarzeniu z boostem radioterapii stereotaktycznej CyberKnife w leczeniu HER2-ujemnego raka piersi opornego na klasyczną chemioterapię (BREAST-BOOSTER)”

2) dodanie u wszystkich chorych boostu przedoperacyjnej zrobotyzowanej radioterapii stereotaktycznej, równocześnie ze stosowaniem leku oraz immunoterapii/placebo.

Skrining do badania zostanie przeprowadzony w grupie 260 badanych, spośród których wyodrębniona zostanie populacja chorych z opornością na rozpoczętą chemioterapię indukcyjną. Selekcja chorych z opornością na chemioterapię przedoperacyjną oparta będzie o badanie PET/TK wykonane po 1 cyklu standardowej chemioterapii doksorubicyną i cyklofosfamidem (AC). Na podstawie wyników naszych dotychczasowych badań, do badania kwalifikowane będą chore, po uzyskaniu świadomej zgody, u których stwierdzono cechy chemiooporności.

Ostateczna populacja chorych objętych interwencją będzie liczyć 78 chorych; randomizacja 2:1. Pierwsza faza chemioterapii odbywać się będzie zarówno w ramach głównej części badania, jak i jako preskrining (chory podpisuje wyłącznie zgodę na wykonanie dwóch badań PET; zgodę na badanie główne podpisuje dopiero po potwierdzeniu chemiooporności, przed biopsją z założeniem znaczników).

U chorych z cechami chemiooporności po pierwszej fazie chemioterapii, w drugiej fazie zalecanej chemioterapii dodawana będzie procedura radioterapii stereotaktycznej jako boost. Chore będą losowo przydzielane w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej lek lub placebo w identycznym schemacie. Zachowany zostanie odstęp co najmniej 14 tygodni między zakończeniem leczenia promieniami a leczeniem operacyjnym. Po operacji chore będą kwalifikowane do standardowego leczenia uzupełniającego wraz z uzupełniającą radioterapią, której obszary będą uzależnione od pierwotnego stopnia zaawansowania oraz wyniku badania histopatologicznego bez podania boostu.

Oprócz badania PET/TK przed i po pierwszym cyklu chemioterapii chore będą kompleksowo monitorowane, w tym w oparciu o MR piersi (przed leczeniem, przed fazą chemioimmunoterapii z radioterapią oraz po jej zakończeniu, a przed operacją), poszerzony zostanie także protokół monitorowania bezpieczeństwa w zakresie kardiologii.

Kluczowym elementem projektu będzie ocena jakości życia badanych. Globalna ocena stanu zdrowia będzie monitorowana w fazie aktywnego leczenia oraz co tydzień (kwestionariusz EQ-5D-5L), szeroka ocena ogólna oraz dedykowana problemom specyficznym dla chorych na raka piersi oceniana będzie co miesiąc (EORTC QLQ C30 + BR23). Dodatkowo, w czterech punktach końcowych ocenione zostaną detalicznie kwestie związane z samooceną gruczołu piersiowego.

Badanie finansowane przez Agencję Badań Medycznych w ramach Umowy nr 2021/ABM/03/00032-00 o dofinansowanie projektu niekomercyjnego badania klinicznego „Przedoperacyjna immunoterapia pembrolizumabem w skojarzeniu z boostem radioterapii stereotaktycznej CyberKnife w leczeniu HER2-ujemnego raka piersi opornego na klasyczną chemioterapię (BREAST-BOOSTER)”

Pierwszorzędowym punktem końcowym będzie ocena odpowiedzi na leczenie przedoperacyjne przez ocenę materiału pooperacyjnego w badaniu histopatologicznym (pCR), odpowiedź zdefiniowana jako nieobecność tkanki nowotworu inwazyjnego w piersi i regionalnych węzłach chłonnych. Drugorzędowe punkty końcowe obejmą ocenę jakości życia, inne metody oceny odpowiedzi, indukcję ekspresji PD-L1 w guzie, ocenę czasu przeżycia bez progresji i całkowitego czasu przeżycia z jednoczesną oceną bezpieczeństwa przeprowadzonego leczenia jak i jakości życia, a także kompleksową ocenę innych biomarkerów z pobranego materiału (materiał histopatologiczny, krew).

Dotychczas niewiele badań kierowanych jest w identyfikację chorych opornych i intensyfikację leczenia już w terapii przedoperacyjnej, a rokowanie chorych z opornością jest wysoce niekorzystne. Niniejsze badanie zakłada, że leczenie da szansę na zwiększenie odpowiedzi na leczenie przedoperacyjne, zarówno w kontekście pozytywnego efektu systemowego (immunostymulacja), jak i w kontekście pozytywnego wpływu lepszej regresji miejscowej (poprawa możliwości leczenia operacyjnego). W dalszej perspektywie, parametry te mogą przełożyć się na poprawę jakości życia chorych, a także wydłużenie czasu przeżycia bez progresji (PFS) i całkowitego czasu (OS) przeżycia. Dodatkowo, adresowanie tej interwencji tylko do chorych opornych daje szansę na de-intensyfikację terapii wśród chorych wrażliwych i redukcję powikłań i obciążenia finansowego w tej populacji (należy nadmienić, że populacja chorych wrażliwych jest prawdopodobnie co najmniej dwukrotnie większa niż opornych, a strategie leczenia dobierane są z perspektywy przełamywania oporności, dotyczących mniejszości chorych). Jednocześnie prowadzona analiza biomarkerów może przyczynić się w przyszłości do personalizacji leczenia, które jest konieczne dla uzyskania jak najlepszych efektów terapii. Potwierdzenie bezpiecznego wykorzystania boostu radioterapii stereotaktycznej CyberKnife może otworzyć drogę dla szerszego stosowania radioterapii stereotaktycznej innymi technikami w tej niekorzystnie rokującej grupie pacjentek i oceny tej strategii w dalszych badaniach 3 fazy.

Badanie finansowane przez Agencję Badań Medycznych w ramach Umowy nr 2021/ABM/03/00032-00 o dofinansowanie projektu niekomercyjnego badania klinicznego „Przedoperacyjna immunoterapia pembrolizumabem w skojarzeniu z boostem radioterapii stereotaktycznej CyberKnife w leczeniu HER2-ujemnego raka piersi opornego na klasyczną chemioterapię (BREAST-BOOSTER)”