

Warszawa, dnia 23 kwietnia 2025 roku

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15,
02-674 WarszawaReprezentowany przez:
Anna Radziwilska-Muc**Szanowny Pan**
Daniel Rutkowski
Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ul. Przeskok 2,
00-032 Warszawa

Dotyczy pisma znak WS.423.3.2025.ZZW.AZ

W odpowiedzi na pismo nr WS.423.3.2025.ZZW.AZ dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Kisqali (ribociclibum), tabl. powł., 200 mg, 42 tabl., GTIN: 07613421186548 w ramach programu lekowego B.9. „Leczenia chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” przedstawiam odpowiedzi na uwagi zawarte w dokumencie:

I. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:

1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 3 Rozporządzenia):
a) Nieaktualna wersja dokumentu wytycznych klinicznych NCCN z 2024 r. (wersja czwarta) – na dzień składania wniosku dostępny był nowszy dokument (wersja szósta);

Odp.

Analiza problemu decyzyjnego (APD) złożona wraz z wnioskiem o refundację uwzględniała opis wytycznych NCCN aktualnych na dzień złożenia wniosku (wersja szósta 6.2024), co opisano w Rozdz. 3, Tabela 26, str. 58. Ze względów redakcyjnych referencja nr 43 do ww. wytycznych nie została zaktualizowana i odnosiła się do starszej, czwartej wersji dokumentu (4.2024). Spis referencji (Rozdz. Bibliografia) w APD został zaktualizowany i poprawiony. Plik z APD został przekazany wraz z niniejszym pismem.

Od dnia złożenia wniosku refundacyjnego [REDAKCYJNIE] towarzystwa kliniczne opublikowały wytyczne praktyki klinicznej, które **zalecają rybocyklib w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy stosowane w leczeniu uzupełniającym wczesnego raka piersi**.

Wytyczne NCCN w wersji szóstej 2024 opisane w APD (Rozdz. 3.) są spójne z ich najnowszą wersją z 2025 roku (4.2025) opublikowaną 17 kwietnia 2025 roku, a w ich ramach rybocyklib w leczeniu adiuwantowym hormonowrażliwego raka piersi jest opcją zalecaną i preferowaną (najwyższa kategoria zaleceń tj. 1.) u kwalifikujących się pacjentów [1].

Ponadto terapia rybocyklibem dodanym do inhibitora aromatazy jest zalecana do stosowania przez najnowsze wytyczne Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) opublikowane w 2025 roku [2]. Autorzy wytycznych oparli się na wynikach badania NATALEE wskazujących, że stosowanie terapii rybocyklibem i inhibitorem aromatazy wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS) w porównaniu ze stosowaniem inhibitora aromatazy (HR, 0,715; 95% CI, 0,609–0,840; $p < 0.0001$).

Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej, w tym najnowszych dokumentów opublikowanych po dacie złożenia wniosku refundacyjnego ujęto w Aneksie A, na końcu niniejszego pisma.

Na wysokie znaczenie terapeutyczne rybocyklibu stosowanego w leczeniu uzupełniającym HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi wskazują również wyniki przeprowadzonej oceny korzyści klinicznej z wykorzystaniem **skali ESMO-MCBS**. Rybocyklib dodany do hormonoterapii uzyskał najwyższy możliwy wynik w skali ESMO-MCBS (**A**), co świadczy o jego bardzo wysokim potencjalnie terapeutycznym [3].

Źródła:

1. National Comprehensive Cancer Network. (2024) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines ®). Breast Cancer. Version 4.2025. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
2. Park-Simon T-W, Müller V, Albert U-S, Banys-Paluchowski M, Bartsch R, Bauerfeind I, Bjelic-Radisic V, Blohmer J-U, Budach W, Dall P, Ditsch N, Fallenbergh EM, Fasching PA, Fehm T, Friedrich M, i in. (2025) AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2025. Breast Care.
3. Ocena ESMO-MCBS dla rybocyklibu stosowanego w leczeniu adiuwantowym <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-468-1>

b) brak aktualizacji danych dotyczących bezpieczeństwa – dane z baz VigiBase, FAERS, URPL, EudraVigilance zostały zebrane przez Wnioskodawcę w październiku 2024 r. i nie są aktualne na dzień złożenia wniosku.

Odp.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa została opracowana w październiku 2024 roku i została zaktualizowana 27 stycznia 2025 roku. Analiza kliniczna (AKL) złożona wraz z wnioskiem o refundację uwzględniała aktualny na dzień 27 stycznia 2025 roku spis danych z baz VigiBase i EudraVigilance (Rozdz. 7.2 Tabela 23. oraz Tabela 24., str. 48.). Ze względów redakcyjnych referencje nr 78 i 79 do stron VigiBase i EudraVigilance nie zostały zaktualizowane w zakresie daty dostępu do ww. źródeł danych. Spis referencji (Rozdz. Bibliografia) w AKL został zaktualizowany i poprawiony. Plik z AKL został przekazany wraz z niniejszym pismem.

II. W ramach analizy klinicznej (AKL): Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej

Stanów Zjednoczonych Ameryki (Food and Drug Administration) nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 4 ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia).

Odp.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa została opracowana w październiku 2024 roku i została zaktualizowana 27 stycznia 2025 roku. W ramach odpowiedzi na pismo nr WS.423.3.2025.ZZW.AZ przeprowadzono aktualizację AKL w zakresie komunikatów bezpieczeństwa opublikowanych na stronach URPL, EMA i FDA do dnia złożenia wniosku refundacyjnego [REDACTED]. W ramach tych prac odnaleziono i uzupełniono w analizie klinicznej jeden dokument opublikowany przez URPL w dniu 29 stycznia 2025 roku, zawierający komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący zmiany warunków przechowywania i okresu ważności dla produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib).

Źródło:

URPL, 29 stycznia 2025 roku, Kisqali (rybocyklib), 200 mg, tabletki powlekane: zmiana warunków przechowywania i okresu ważności. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/urpl/kisqali-rybocyklib-200-mg-tabletki-powlekane-zmiana-warunkow-przechowywania-i-okresu-waznosci>

III. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA): Nie załączono dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano przedstawione w analizie oszacowania oraz prognozy (§ 6 ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia).

Odp.

W pliku obliczeniowym analizy wszystkie dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach analizy znajdują się na arkuszach oznaczonych kolorem zielonym. W przypadku danych zaimplementowanych z analizy ekonomicznej na arkuszach tych zaznaczono, w którym miejscu modelu ekonomicznego można takie dane znaleźć. Wybór danych i ustawień do obliczeń analizy znajduje się na arkuszu 'Ustawienia' oraz wyniki dla wybranych danych wejściowych / ustawień analizy znajdują się na arkuszu 'Wyniki'. Ponadto aktualne dane wykorzystywane w obliczeniach analizy są widoczne na arkuszu 'Parametry'.

IV. W ramach źródeł informacji przedstawionej dokumentacji:

1. Analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 ust. 1 pkt Rozporządzenia).

Odp.

Analizy HTA zostały zweryfikowane w zakresie poziomu szczegółowości w spisach danych bibliograficznych. Spis referencji (Rozdz. Bibliografia) zostały zaktualizowane.

2. Analizy nie zawierają wskazania danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 ust. 2 pkt Rozporządzenia).

Odp.

Dane osobowe autorów badań ankietowych oraz uczestniczących w nim ekspertów nie zostały udostępnione przez firmy zajmujące się wykonaniem badań.

V. Pozostałe uwagi

Z uwagi na aktualnie obowiązujące Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r., zgodnie z którym finansowaniu ze środków publicznych podlega produkt leczniczy Verzenios (abemaciclibum) we wskazaniu zbieżnym z wnioskowanym, proszę o uwzględnienie w analizach ww. opcji jako komparatora, w szczególności w zakresie analizy wpływu na budżet.

Odp.

Na dzień złożenia wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Kisqali (29 stycznia 2025 roku), terapia uzupełniająca (adiuwantowa) abemacyklibem nie była objęta refundacją w Polsce. Zatem zgodnie z zapisami Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (...), abemacyklib formalnie nie stanowi komparatora dla wnioskowanej interwencji.

Niemniej przychylając się do prośby zawartej w piśmie nr WS.423.3.2025.ZZW.AZ uwzględniono leczenie abemacyklibem dodanym do hormonoterapii w ramach analizy wpływu na budżet. Natomiast poniżej (Aneks B na dole niniejszego pisma) zawarto podsumowanie porównania pośredniego rybocyklibu i abemacyklibu dodanych do hormonoterapii w ramach leczenia uzupełniającego wczesnego raka piersi.

W ramach uwzględnienia abemacyklibu w analizie wpływu na budżet (plik obliczeniowy wersja 2.0) dokonano uzupełnienia / modyfikacji modelu obliczeniowego analizy, polegającej na:

- Arkusz 'Ustawienia':
 - Populacja - dodano parametr określający, jaka część pacjentów z populacji docelowej analizy kwalifikuje się do leczenia adjuwantowego rybocyklibem oraz abemacyklibem. Odpowiedni odsetek () pochodzi z badania .
 - Rozpowszechnienie dla CDK 4/6 (leczenie adjuwantowe) w uzupełnionej analizie określa udziały leczenia adjuwantowego wczesnego raka piersi z wykorzystaniem leków CDK 4/6:
 - w scenariuszu istniejącym są to udziały abemacyklibu (ABEMA+HTH) w grupie chorych spełniających jednocześnie kryteria kwalifikacji do terapii adjuwantowej Verzenios i Kisqali.
 - w scenariuszu nowym są to łączne udziały leków z grupy CDK 4/6 w całej populacji docelowej analizy, które są następnie przypisane do terapii RBC+IA tam, gdzie jest to jedyna możliwa terapia lub są dzielone pomiędzy RBC+IA i ABEMA+HTH, tam gdzie można stosować obie opcje terapeutyczne. Dane określono na podstawie danych o udziałach nowych terapii CDK 4/6 w leczeniu zaawansowanego raka piersi (udziały palbocyklibu przypisano do rybocyklibu).
 - Pozostałe parametry - dodano parametr dla dawkowania abemacyklibu w leczeniu adjuwantowym.
- Arkusz 'Parametry' – dodano nowe zmienne (populacja koszty, udziały).
- Arkusze danych ('Populacja', 'Udziały', 'Efektywności', 'Koszty') zostały uzupełnione o dane konieczne do uwzględnienia dodatkowego komparatora. Dla terapii ABEMA+HTH:

- krzywą czasu trwania leczenia abemacyklibem zaimplementowano z globalnego modelu ekonomicznego (dane możliwe do uzyskania po włączeniu dodatkowego komparatora).
- pozostałe dane dla efektywności ABEMA przyjęto [REDACTED]
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla ABEMA+HTH i koszt ich leczenia przyjęto za globalnym modelem ekonomicznym.
- dawkowanie abemacyklibu przyjęto zgodnie z zapisami ChPL, współczynnik RDI przyjęto z taką samą metodyką, jak w analizie ekonomicznej dla tego leku po progresji do choroby zaawansowanej (przyjęta metodyka uwzględnia korektę RDI z uwagi na równy koszt mniejszej dawki ABEMA stosowanej w przypadku redukcji dawki z wiązanej z występowaniem zdarzeń niepożądanych).
- udział innych leków stosowanych w ramach HTH dodanej do ABEMA przyjęto jak w ocenionej przez AOTMiT analizie wpływu na budżet do ZLC 191/2024.
- wycenę punktową dla monitorowania terapii ABEMA+HTH w programie lekowym przyjęto na podstawie projektu katalogu NFZ (<https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/projekty-zarzadzen/projekt-zarzadzenia-leczenie-szpitalne-programy-lekowe,6915.html>)
- Cenę abemacyklibu stosowanego w leczeniu adjuwantowym określono na podstawie danych z odnalezionych przetargów na zakup leków od kwietnia 2025.
- Arkusz 'Wyniki' – sekcje wynikowe uzupełniono o liczbę pacjentów z populacji docelowej analizy rozpoczynających leczenie Verzenios + HTH (sekcja Populacja docelowa) oraz wskazano wydatki na lek Verzenios w leczeniu adjuwantowym (sekcja Wydatki).
- Ukryte arkusze obliczeniowe ('UstOpt', 'Obliczenia') zostały odpowiednio zmodyfikowane.
- W analizie założono rozpoczęcie refundacji Verzenios i Kisqali w eBC w tym samym momencie, pomijając fakt, iż Verzenios finansowany jest w tej populacji od kwietnia 2025. Przyjęte upraszczające założenie ze względu na trwający proces refundacyjny dla produktu Kisqali uznano za akceptowalne.

Wszystkie dane / zmienne, itp., które zostały dodane, zostały oznaczone odpowiednimi przypisami, aby była możliwość ich identyfikacji przez Użytkownika pliku obliczeniowego.

Jednocześnie zwracam się z prośbą o przekazanie uzupełnionych dokumentów z analizami (w formacie .docx) w wersji zawierającej wskazanie informacji objętych tajemnicą przedsiębiorcy, wraz z wersją czarną właściwą do publikacji w Biuletynie Informacji Publicznej AOTMiT.

Odp.

Wraz z niniejszym pismem przekazano APD i AKL (w formacie .docx i PDF) oraz BIA - plik Excel, natomiast analizy w wersji zawierającej wskazanie informacji objętych tajemnicą przedsiębiorcy, wraz z wersją czarną właściwą do publikacji w Biuletynie Informacji Publicznej AOTMiT, a także bibliografia analiz HTA zostaną przekazane odrębnie do 25 kwietnia 2025 roku.

Aneks A. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących terapii uzupełniającej raka piersi – aktualne na dzień 23 kwietnia 2025 roku

Tabela 1.

Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące adiuwantowej hormonoterapii i terapii celowanej u chorych z HR+/HER2- wczesnym rakiem piersi

Wytyczne	HTH +/- CDK 4/6
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie + NCCN 2024 [1]	Przed menopauzą: • TMX (leczenie 5 lat) ± supresja lub ablacja jajników + dalsze leczenie TMX (5–10 lat) lub IA (jeśli u pacjentki pojawiła się menopauza; 5 lat) • IA (leczenie 5 lat) ± supresja lub ablacja jajników + dalsze leczenie IA (3–5 lat) Po menopauzie: • TMX (leczenie 2–3 lat) + IA (aż do 5 lat) • TMX (4,5–6 lat) + IA (5 lat) lub TMX (kolejne 5 lat) • IA (leczenie 5 lat) + IA (kolejne 3–5 lat) • IA (leczenie 2–3 lat) + TMX (ukończenie łącznie 5-letniej HTH)
	Przed menopauzą: • TMX (leczenie 5–10 lat) • IA + równoczesna supresja jajników • TMX + IA (u pacjentek, u których w trakcie leczenia doszło do potwierdzonej biochemicznie menopauzy) • Analogi GnRH + IA (jeśli zła tolerancja TMX) • Analogi GnRH (jeśli zła tolerancja TMX i IA) • Analog GnRH w skojarzeniu z TMX / eksemestanem (pacjentka <35 lat, brak menopauzy po uzupełniającej CTH) Po menopauzie: • TMX lub TMX + IA lub IA
PTOK 2020 [2]	Przed menopauzą: • TMX (leczenie 5 lat – niskie ryzyko nawrotu choroby) • Supresja jajników (2–5 lat) + TMX (5 lat) • Supresja jajników + IA (5 lat) • Monoterapia analogami GnRH (przeciwwskazania do stosowania TMX) Po menopauzie: • TMX (leczenie 5 lat – niskie ryzyko nawrotu choroby) • IA (leczenie 5 lat) • 5-letnia HTH: TMX (2–3 lat) + IA (2–3 lata) lub IA (2–3 lata) i TMX (2–3 lata) • HTH + abemacyklib (przez 2 lata)
	Przed menopauzą: • TMX (leczenie 5 lat; opcjonalnie przedłużenie leczenia do 10 lat) • Supresja jajników (w grupie z przeciwwskazaniem do stosowania TMX z niskim ryzykiem nawrotu choroby) • Supresja jajników (2–5 lata) + TMX (5 lat; opcjonalnie możliwość przedłużenia leczenia TMX o +5 lat) lub IA (5 lat) • TMX (leczenie 5 lat) + letrozol (jeśli u pacjentki po 5 latach leczenia wystąpiła menopauza; 2,5-5 lat) Po menopauzie: • 5-letnia HTH: TMX (2–3 lata) + IA (2–3 lata) • Standardowa HTH + abemacyklib (przez 2 lata) lub olaparyb (przez 1 rok)
AGO 2024 [3]	
AGO 2022 [4]	
AGO 2025 (aktualizacja) [5]	Wczesny rak piersi o wysokim ryzyku nawrotu zgodnie z kryteriami badań odpowiednio NATALEE i monarchE: HTH + rybocyklib / abemacyklib

Wytyczne	HTH +/- CDK 4/6
AHS 2021a [6]	Przed menopauzą:
	- Niskie ryzyko: TMX (leczenie 5–10 lat) - Wysokie ryzyko: supresja jajników + TMX / IA (5 lat) lub TMX (10 lat)
	Po menopauzie:
	- Niskie ryzyko: IA (5 lat) lub TMX (2–3 lata) + IA (2–3 lata) lub TMX (10 lat) - Wysokie ryzyko: IA (5 lat) lub TMX (2–3 lata) + IA (5 lat) lub TMX (5 lat) + IA (5 lat) lub TMX (10 lat) - Jeśli konieczne, należy rozważyć: IA (10 lat) lub TMX (2–3 lata) + IA (7–8 lat)
AHS 2025 (aktualizacja) [7]	Wczesny rak piersi o wysokim ryzyku nawrotu: HTH + abemacyklib <i>W zaleceniach ujęto także, że rybocyklib + HTH stanowi nową opcję terapeutyczną dla szerszej populacji pacjentów (w oparciu o badanie NATALEE)</i>
ASCO 2021–2024 [8–10]	Wczesny rak piersi o wysokim ryzyku nawrotu: HTH + rybocyklib / abemacyklib
AWFM 2021 [11]	Przed menopauzą:
	- TMX (5 lat) + rozszerzenie o kolejne 5 lat, jeśli obecne ryzyko nawrotu - Supresja lub usunięcie jajników - Supresja jajników (analogi GnRH) lub usunięcie jajników + TMX / IA - Inhibitor CDK 4/6 + supresja jajników + IA/fulwestrant (w zależności od poprzedniej terapii)^a
	Po menopauzie:
	- HTH powinna zawierać IA - Inhibitor CDK 4/6 + IA/fulwestrant
DGHO 2018 [12]	Przed menopauzą:
	- Stadium I/II: TMX (leczenie 5 lat) lub TMX (leczenie 5 lat) + supresja jajników (5 lat) - Stadium II/III: TMX (leczenie 5 lat) + supresja jajników (5 lat) lub eksemestan (5 lat) + supresja jajników (5 lat)
	Po menopauzie:
	- IA (2–5 lat) + TMX (2–5 lat) lub TMX (2–5 lat) + IA (2–5 lat) - IA (5 lat) lub TMX (5–10 lat)
ESMO 2024 [13]	Przed menopauzą:
	Luminalny rak A (stadium II–III) lub B (stadium I–III): TMX / IA + supresja jajników
	Po menopauzie:
	TMX + IA lub IA lub IA + TMX lub TMX
	Stadium III lub stadium II o wysokim ryzyku :
	HTH + abemacyklib (przez 2 lata)
	Stadium III lub stadium II o wysokim ryzyku + testowanie w kierunku BRCA1/2:
	HTH + olaparyb (przez 1 rok)^b
NICE 2024a [14]	Przed menopauzą:
	TMX ± supresja jajników
	Po menopauzie:
	- IA - TMX (jeśli niskie ryzyko nawrotu choroby) - Rozszerzona HTH: TMX lub IA (5 lat)
NICE 2023b [15]	Pacjenci o wysokim ryzyku nawrotu choroby z obecną mutacją BRCA1/2: HTH + olaparyb
NICE 2022 [16]	Pacjenci o wysokim ryzyku nawrotu choroby HTH + abemacyklib

Wytyczne	HTH +/- CDK 4/6
	Przed menopauzą: • TMX (leczenie 5 lat) ± supresja lub ablacja jajników + dalsze leczenie TMX (5–10 lat) lub IA (IA stosowane jeśli u pacjentki pojawiła się menopauza; 5 lat) • IA (leczenie 5 lat) ± supresja lub ablacja jajników + dalsze leczenie IA (3–5 lat) • HTH + abemacyklil / rybocyklil u kwalifikujących się pacjentów Po menopauzie: • TMX (leczenie 2–3 lat) + IA (aż do 5 lat) • TMX (4,5–6 lat) + IA (5 lat) lub TMX (kolejne 5 lat) • IA (leczenie 5 lat) + IA (kolejne 3–5 lat) • IA (leczenie 2–3 lat) + TMX (ukończenie łącznie 5-letniej HTH) • HTH + abemacyklil / rybocyklil u kwalifikujących się pacjentów
NCCN 2025 (wersja 4.) [17]	
St.Gallen 2021 [18]	• Stadium II: przedłużona terapia (do 10 lat; szczególnie po zakończonym 5-letnim leczeniu TMX), IA / TMX + supresja jajników • Stadium III: przedłużona terapia (do 10 lat HTH), IA / TMX + supresja jajników

CPT – karboplatyna; CTX – cyklofosfamid; DOX – dokсорubicyna; DXL – docetaksel; EPI – epirubicyna; FU – fluorouracyl; G-CSF – czynnik wzrostu kolonii granulocytów; Gy – grey (jednostka dawki promieniowania); MTX – metotreksat; PXL – paklitaksel.
 a) Szczególnie zalecany.

Źródła:

1. National Comprehensive Cancer Network. (2024) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Poland Edition. Breast Cancer. Version 4.2024. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-poland.pdf.
2. Jassem EJ, Krzakowski M, Jassem AJ, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, Duchnowska R, Jezierski A, Olszewski W, Senkus-Konefka E, Tchórzewska-Korba H, Wysocki P. (2020) Breast cancer. Oncol. Clin. Pract. 16(5):297–352.
3. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. (2024) Leitlinien & Empfehlungen. Leitlinien & Stellungnahmen. AGO. Empfehlungen gynäkologische Onkologie Kommission Mamma. Dostęp: <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>.
4. Ditsch N, Wöcke A, Untch M, Jackisch C, Albert U-S, Banys-Paluchowski M, Bauerfeind I, Blohmer J-U, Budach W, Dall P, Fallenberg EM, Fasching PA, Fehm TN, Friedrich M, Gerber B, i in. (2022) AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2022. Breast Care 17(4):403–420.
5. Park-Simon T-W, Müller V, Albert U-S, Banys-Paluchowski M, Bartsch R, Bauerfeind I, Bjelic-Radisic V, Blohmer J-U, Budach W, Dall P, Ditsch N, Fallenberg EM, Fasching PA, Fehm T, Friedrich M, i in. (2025) AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2025. Breast Care.
6. Alberta Health Services. (2021) Systemic Therapy for Early Breast Cancer - Quick Reference Guide. Dostęp: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-systemic-therapy-early-breast.pdf>.
7. AHS. Systemic Therapy for Non-Metastatic Breast Cancer: A Quick Reference. February 2025. Dostęp: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-systemic-therapy-early-breast.pdf>.
8. Freedman RA, Caswell-Jin JL, Hassett M, Somerfield MR, Giordano SH, Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer Guideline Expert Panel. (2024) Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer-Cyclin-Dependent Kinase 4 and 6 Inhibitors: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 42(18):2233–2235.
9. Giordano SH, Freedman RA, Somerfield MR, Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy Guideline Expert Panel. (2022) Abemaciclib With Endocrine Therapy in the Treatment of High-Risk Early Breast Cancer: ASCO Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy Guideline Rapid Recommendation Update. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 40(3):307–309.
10. Tung NM, Zakalik D, Somerfield MR, Hereditary Breast Cancer Guideline Expert Panel. (2021) Adjuvant PARP Inhibitors in Patients With High-Risk Early-Stage HER2-Negative Breast Cancer and Germline BRCA Mutations: ASCO Hereditary Breast Cancer Guideline Rapid Recommendation Update. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 39(26):2959–2961.
11. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. (2021) Leitlinienprogramm Onkologie: Mammakarzinom. Dostęp: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom>.
12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. (2018) Mammakarzinom der Frau. Connector, Dostęp: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau>.

13. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, Cardoso MJ, Carey LA, Dawood S, Del Mastro L, Denkert C, Fallenberg EM, Francis PA, Gamal-Eldin H, Gelmon K, i in. (2024) Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 35(2):159–182.
14. National Institute for Health and Care Excellence. (2018) Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. Guidance. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng101>.
15. National Institute for Health and Care Excellence. (2023) Olaparib for adjuvant treatment of BRCA mutation-positive HER2-negative high-risk early breast cancer after chemotherapy. Guidance. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta886>.
16. National Institute for Health and Care Excellence. (2022) Abemaciclib with endocrine therapy for adjuvant treatment of hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive early breast cancer at high risk of recurrence. Guidance. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta810>.
17. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Breast Cancer. Version 4.2025. NCCN Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
18. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, Senn HJ, Winer EP, Gnant M, Panelists of the St Gallen Consensus Conference. (2021) Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 32(10):1216–1235.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rysunek 1.

Porównanie populacji badań NATALEE i monarchE

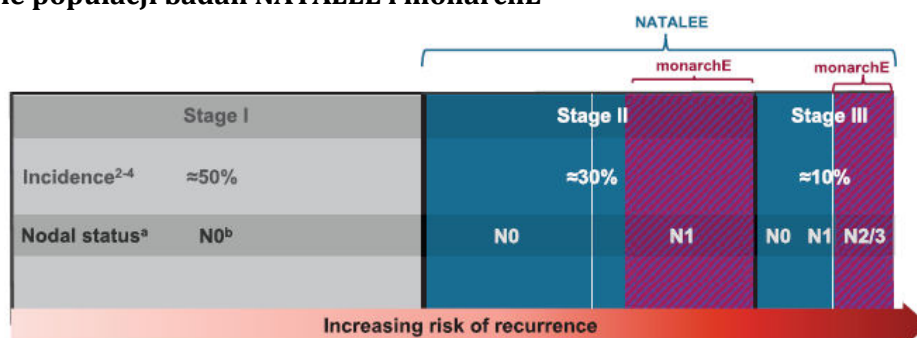


Figure 3. NATALEE and monarchE patient populations.

NATALEE included patients with N0 disease and a broader population of patients with stage II and III disease than monarchE. NATALEE inclusion is driven by anatomical staging. In monarchE, inclusion criteria restricted enrollment to patients with node-positive disease: four or more positive axillary lymph nodes or one to three positive axillary lymph nodes and either tumor size ≥ 5 cm or histologic grade 3 (cohort 1) or one to three positive axillary lymph nodes, tumor grade < 3 , tumor size < 5 cm, and Ki-67 score $\geq 20\%$ (cohort 2).

AJCC Anatomical Staging ¹	TN (M0)	NATALEE ^{2,3}	monarchE ⁴	
Stage IIA	T0N1	✓	Only if grade 3 or Ki-67 $\geq 20\%$	In monarchE, relatively few patients with stage II were allowed: • N1 allowed only if grade 3 or Ki-67 $\geq 20\%$
	T1N1	✓	Only if grade 3 or Ki-67 $\geq 20\%$	
	T2N0	Only if G3 or G2 with Ki-67 $\geq 20\%$ or high genomic risk ^a	✗	In monarchE, within stage III, • N0 not allowed (in IIB) • N1 (whether in IIIA or IIB) allowed only if tumor size ≥ 5 cm, grade 3, or Ki-67 $\geq 20\%$
Stage IIB	T2N1	✓	Only if grade 3 or Ki-67 $\geq 20\%$	
	T3N0	✓	✗	
Stage IIIA	T0N2	✓	✓	
	T1N2	✓	✓	
	T2N2	✓	✓	
	T3N1	✓	✓	
	T3N2	✓	✓	
Stage IIIB	T4N0	✓	✗	
	T4N1	✓	Only if tumor size ≥ 5 cm or grade 3 or Ki-67 $\geq 20\%$	
	T4N2	✓	✓	
Stage IIIC	Any TN3	✓	✓	

Figure 4. Comparison of NATALEE and monarchE populations.

AJCC, American Joint Committee on Cancer; G, grade; M, metastasis; N, node; NA, not applicable; T, tumor.

Źródło: <https://doi.org/10.1177/17588359231178125>

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]