



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych

abemacyklib

we wskazaniu:

leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) abemacyklibem
w skojarzeniu z hormonoterapią raka piersi z wysokim ryzykiem
nawrotu, u dorosłych pacjentów we wczesnym stadium raka
piersi wykazującego ekspresję receptora hormonalnego
i niewykazującego ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego
naskórkowego czynnika wzrostu

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia
refundacją leków zawierających daną substancję czynną
we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce
Produktu Leczniczego

Raport nr: OTAD.415.3.2026

Data ukończenia: 07 maj 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: rzeczywiste ceny.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice przedsiębiorców (Eli Lilly, Novartis Europharm Limited).

Zakres wyłączenia jawności: rzeczywiste ceny.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Eli Lilly, Novartis Europharm Limited

¹⁾ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)

²⁾ podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.).

Wykaz wybranych skrótów

ABEMA	Abemacyklib
AE	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BIA	Analiza wpływu na budżet
CDK4	kinaza zależna od cyklin 4 (ang. cyclin-dependent kinase 4)
CDK6	kinaza zależna od cyklin 6 (ang. cyclin-dependent kinase 6)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
DRFS	przeżycie wolne od nawrotu odległego (ang. distant recurrence free survival)
EMA	Europejska Agencja Leków; European Medicines Agency
ESCAT	ESMO Scale of Clinical Actionability for molecular Targets
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
GTIN	Global Trade Item Number
HER2-	niewykazujący ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. Human Epidermal growth factor Receptor 2 negative)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HR+	wykazujący ekspresję receptora hormonalnego (ang. Hormone Receptor positive)
HTH	hormonoterapia
IA	inhibitor aromatazy
IDFS	przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (ang. Invasive Disease Free Survival)
IQR	Rozstęp ćwiartkowy (ang. interquartile range)
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intent-to treat population)
Ki-67	marker komórkowej proliferacji
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2025 r., poz. 750)
MCBS	Magnitude of Clinical Benefit Scale
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OFS	supresja czynności jajników
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PLN	Polski złoty
RCT	Randomizowane badanie kontrolowane (ang. Randomized Controlled Trial)
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. Serious Adverse Events)
TEAE	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. Treatment emergent adverse events)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TMX	tamoksyfen

**Ustawa o
refundacji**

Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.)

**Ustawa o
świadczeniach**

Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 1461, z późn. zm.)

VTE

Żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
3. Problem zdrowotny	9
3.1. Problem zdrowotny.....	9
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	11
4. Interwencje ocenianie i alternatywne technologie medyczne	13
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	13
4.2. Alternatywne technologie medyczne.....	14
5. Opinie ekspertów klinicznych	15
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii	18
7. Wskazanie dowodów naukowych	23
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	23
7.2. Opis badań włączonych do analizy	24
7.3. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	25
7.3.1. Wyniki analizy skuteczności	25
7.3.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	28
7.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	31
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	32
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	32
8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	32
9. Kluczowe informacje i wnioski	35
10. Źródła.....	40
11. Załączniki.....	41
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	41
11.2. Refundowane produkty Abemacyklibu	48

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RRRR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

2026-02-19
PLR2.4506.21.2025.MK

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- abemacyklib;

we wskazaniu:

- Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) abemacyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu, u dorosłych pacjentów we wczesnym stadium raka piersi wykazującego ekspresję receptora hormonalnego i niewykazującego ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2025 r., poz. 1461, z późn. zm.)
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- ☒ zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

- abemacyklib;

Do finansowania we wskazaniach (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) abemacyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu, u dorosłych pacjentów we wczesnym stadium raka piersi wykazującego ekspresję receptora hormonalnego i niewykazującego ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu.

2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2025 poz. 1461, z późn. zm.) oraz art. 40 ust. 3 ustawy o refundacji oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach, pismem z dnia 19.02.2026 r. znak PLR2.4506.21.2025.MK (data wpływu do AOTMiT: 19.02.2026 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne:

- abemacyklib;

w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.:

- Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) abemacyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu, u dorosłych pacjentów we wczesnym stadium raka piersi wykazującego ekspresję receptora hormonalnego i niewykazującego ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu.

W zleceniu MZ zawarto dodatkową prośbę o zajęcie stanowiska w sprawie zasadności ujednolicenia zapisów dla obu cyklibów (abemacyklibu i rybocyklibu) w kolumnie 2, pkt 1.2 „Leczenie wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi”, w szczególności w zakresie zapisu: „Rozpoczęcie terapii abemacyklibem albo rybocyklibem powinno mieć miejsce nie później niż 12 miesięcy od rozpoczęcia hormonoterapii neoadjuwantowej lub uzupełniającej (po radykalnym leczeniu operacyjnym)”.

Przedmiotowy zakres wskazania off-label abemacyklibu, obejmuje zmianę zamieszczonych w treści Programu Lekowego B.9FM „LECZENIE CHORYCH NA RAKA PIERSI (ICD-10: C50)”, kryteriów oceny „wysokiego ryzyka nawrotu raka piersi”, umożliwiających rozpoczęcie terapii adjuwantowej abemacyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią. Oceniane zapisy są zgodne z aktualnie obowiązującymi dla terapii rybocyklibem w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy stosowanego w leczeniu adjuwantowym (drugi refundowany w ramach PL B.9FM lek, należący do tej samej klasy: „inhibitory CDK4/6”).

Tabela 1. Oceniana zmiana kryteriów oceny wysokiego ryzyka nawrotu raka piersi

<i>Aktualnie obowiązujące zapisy</i>	<i>Oceniane zmiany – rozszerzenie wskazania refundowanego</i>
Kryteria kwalifikacji wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi: (...) 5) obecność następujących cech wysokiego ryzyka nawrotu określonych klinicznie lub patomorfologicznie: a) w przypadku leczenia abemacyklibem: – ≥ 4 zajęte przerzutami pachowe węzły chłonne, albo – 1-3 zajęte pachowe węzły chłonne i co najmniej jedno z następujących kryteriów: • wielkość zmiany nowotworowej ≥ 5 cm (w przypadku chorych po przebytym leczeniu neoadjuwantowym - wielkość może być oceniona w badaniach obrazowych), • stopień złośliwości histologicznej G3;	Kryteria kwalifikacji wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi: (...) 5) obecność następujących cech wysokiego ryzyka nawrotu określonych klinicznie lub patomorfologicznie: – stopień IIB-III zaawansowania anatomicznego lub – stopień IIA zaawansowania anatomicznego, w którym: • występują przerzuty do pachowych węzłów chłonnych lub • nie występują przerzuty do pachowych węzłów chłonnych, ale stwierdza się: ○ stopień złośliwości histologicznej G3 albo ○ stopień złośliwości histologicznej G2 z występowaniem któregośkolwiek z następujących kryteriów: ➢ Ki-67 ≥ 20% lub ➢ wskaźnik wysokiego ryzyka w wyniku badania sygnatury genowej;

Poniżej przedstawiono zakres poszerzenia wskazania refundowanego dla terapii adjuwantowej abemacyklilem wczesnego raka piersi HR+/HER2-, w ramach klasyfikacji nowotworów TNM.

Tabela 2. Porównanie zmian kryteriów oceny wysokiego nawrotu choroby w ramach klasyfikacji TNM

Stadium		T (wielkość guza)	N (przerzuty do węzłów chłonnych)	Aktualne zapisy	Oceniane zmiany
I	IA	T1	N0		
	IB	T0	N1mi		
	IC	T1	N1mi		
II	IIA	T0	N1	Tylko jeśli Grade 3	
	IIA	T1	N1	Tylko jeśli Grade 3	
	IIA	T2	N0		Tylko jeśli: • Grade 3, lub: • Grade 2 i: - Ki67 $\geq$ 20%, lub - wskaźnik wysokiego ryzyka w wyniku badania sygnatury genowej
	IIB	T2	N1		
	IIB	T3	N0		
	IIB	T3	N0		
III	IIIA	T0	N2		
	IIIA	T1	N2		
	IIIA	T2	N2		
	IIIA	T3	N1		
	IIIA	T3	N2		
	IIIB	T4	N0		
	IIIB	T4	N1		
	IIIB	T4	N2		
	IIIC	Każde T	N3		

T0 - brak guza w piersi; T1 - guz do 2 cm; T2 - guz > 2 do $\leq$ 5 cm; T3 - guz > 5cm; T4 - Guz dowolnej wielkości z bezpośrednim naciekaniem ściany klatki piersiowej i/lub skóry

N0 - Brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych; dopuszczalne są jedynie drobne skupiska komórek ($\leq$ 0,2 mm);

N1 - Przerzuty do węzłów:

- mikroskopowe węzły pachowe 0,2–2 mm (N1mi) lub
- 1–3 węzły pachowe z ogniskiem >2 mm (N1a) lub
- węzły przymostkowe (przy mostku) wykryte w biopsji węzła wartowniczego bez zajęcia pachowych (N1b) lub
- kombinacja 1–3 pachowe + przymostkowe w biopsji wartowniczej (N1c).

N2 - Przerzuty do węzłów:

- 4–9 węzłów pachowych z ogniskiem >2 mm (N2a) lub
- węzły przymostkowe wykryte w badaniach obrazowych, bez zajęcia pachowych w ocenie chirurgicznej (N2b).

N3 - Zaawansowane zajęcie węzłów:

- $\geq$ 10 węzłów pachowych z ogniskiem >2 mm lub węzły podobojczykowe (pod obojczykiem) (N3a);
- współistnienie zajęcia pachowych i przymostkowych (w obrazowaniu lub w biopsji wartowniczej – zależnie od wariantu) (N3b);
- węzły nadobojczykowe po stronie guza (N3c).

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

ICD-10: C50 – Nowotwór złośliwy piersi

Definicja

Rak piersi (rak sutka) to nowotwór złośliwy powstający z komórek gruczołu piersiowego, który początkowo rozwija się w obrębie piersi, a w dalszym przebiegu może dawać przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych. Jest to najczęstszy nowotwór złośliwy występujący u kobiet. Rak piersi jest heterogennym nowotworem o różnych cechach biologicznych, rokowaniu i podatności na leczenie.

Rak piersi nie jest chorobą jednorodną, lecz dzieli się na kilka podtypów biologicznych związanych z ekspresją receptorów steroidowych i receptora HER2, obecnych w komórce raka. Cechą wspólną tej choroby jest pierwotna lokalizacja w obrębie gruczołu piersiowego.

Do najważniejszych czynników ryzyka należą:

- płeć (rak piersi występuje 100 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn);
- wiek (ryzyko wzrasta wraz z wiekiem, przy czym najwyższe jest w grupie wiekowej 50-70 lat);
- nosicielstwo mutacji niektórych genów (przede wszystkim BRCA1 i BRCA2);
- rodzinne występowanie raka piersi (zwłaszcza w młodszy wieku);
- menopauza w późnym wieku;
- *menarche* we wczesnym wieku;
- długotrwała hormonalna terapia zastępcza (szczególnie zawierająca skojarzenie estrogenów i gestagenów);
- długotrwała antykoncepcja hormonalna (w niewielkim stopniu);
- nadwaga i otyłość w okresie pomenopauzalnym;
- ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego (radioterapia na obszar klatki piersiowej przed 30. r.ż.);
- niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi (atypowa hiperplazja, nienaciekająca neoplazja zrazikowa).

Klasyfikacja

Histopatologiczna klasyfikacja raka piersi wprowadzona przez Światową Organizację Zdrowia dzieli zasadniczo nowotwory piersi na raki przedinwazyjne (nienaciekające, *in situ*) oraz inwazyjne (naciekające) w zależności od ograniczenia zmiany nowotworowej w obrębie komórek nabłonkowych lub jej dalszego rozprzestrzenienia się (naciekania):

- **przedinwazyjny rak piersi (*in situ*)** jest zmianą przednowotworową – nie jest to jeszcze rak, ale może się rozwinąć i stać się naciekającą formą raka piersi. W tego typu nowotworze komórki nowotworowe znajdują się w przewodach mlekowych, ale nie rozprzestrzeniły się do zdrowej tkanki piersi;
- **naciekający rak piersi** to nazwa nadana nowotworowi, który rozprzestrzenił się poza przewodami (naciekający przewodowy rak piersi) lub zrazikami (naciekający zrazikowy rak piersi).

Podział raka piersi ze względu na zaawansowanie choroby:

- **wczesny rak piersi** (rak piersi w stopniu 0-IIA): guz nie rozprzestrzenił się poza pierś i węzły chłonne pachowe. Nowotwory te są zwykle operacyjne i pierwszym etapem leczenia jest chirurgiczne usunięcie nowotworu, chociaż wielu pacjentów jest poddanych także przedoperacyjnemu (neoadjuwantowemu) leczeniu systemowemu;
- **miejscowo zaawansowany rak piersi** (stopień IIB-III): rak rozprzestrzenił się do pobliskich tkanek lub węzłów chłonnych. U zdecydowanej większości pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, terapię rozpoczyna się od leczenia systemowego. W zależności od tego, jak daleko rozprzestrzenił się nowotwór, miejscowo zaawansowane guzy mogą być operacyjne albo nieoperacyjne

(w takim przypadku operacja może być nadal wykonana, jeśli guz zmniejszy się po leczeniu systemowym);

- **przerzutowy, uogólniony rak piersi** (stopień IV): rak rozprzestrzenił się do innych części ciała, takich jak kości, wątroba lub płuca;
- **zaawansowany rak piersi**: zaawansowany rak piersi jest terminem używanym do opisanego zarówno miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego raka piersi, jak i przerzutowego raka piersi.

Wzrost niektórych guzów jest stymulowany przez hormony: estrogeny i progesteron. W związku z tym, w przypadku nowotworów piersi określa się obecność / status receptorów:

- estrogenowych (ER)
- progesteronowych (PgR),
- HER2.

Guzy, które nie mają ER, PgR lub wysokich poziomów HER2 są określane jako nowotwory potrójnie ujemne (TNBC, ang. triple negative breast cancer).

Na podstawie oceny ekspresji genów wyróżnia się biologiczne podtypy raka piersi: luminalny A, luminalny B (gorsze rokowanie niż typ luminalny A, raki niżej zróżnicowane, rzadsze występowanie receptorów hormonalnych), HER2-dodatni (nieluminalny – większość raków z amplifikacją (wieloma kopiami) genu HER2) oraz bazalny (większość (60%) bez ekspresji receptorów hormonalnych i HER2 „potrójnie ujemny” – najgorzej rokujący). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Molekularne podtypy raka piersi

Podtyp	Definicja zastępcza	Cechy
Luminalny A	Luminalny A	• ER-dodatni • HER2-ujemny • Niski poziom Ki67 • Wysoki poziom PgR • Charakterystyka molekularna niskiego ryzyka (jeśli dostępna)
Luminalny B	Luminalny B (HER2-ujemny)	• ER-dodatni • HER2-ujemny • Wysoki poziom Ki67 lub niski poziom PgR • Charakterystyka molekularna niskiego ryzyka (jeśli dostępna)
	Luminalny B (HER2-dodatni)	• ER-dodatni • HER2-dodatni • Dowolny poziom Ki67 • Dowolny poziom PgR
Z nadekspresją HER2	HER2-dodatni (nieluminalny)	• HER2-dodatni • Brak ER i PgR
Bazalny	Potrójnie ujemny (przewodowy)	• HER2-ujemny • ER i PgR- ujemne

Epidemiologia

Nowotwór piersi jest najczęściej występującym nowotworem na świecie – według danych GLOBOCAN w 2022 r. u kobiet zdiagnozowano 2,3 mln nowych przypadków raka piersi, co czyni go najczęściej występującym nowotworem (23,8%) oraz przyczyną zgonów z powodu raka – około 670 tys. osób (15,4%).

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce – stanowił 23,55% wszystkich nowo rozpoznanych nowotworów w 2022 roku. Ogółem w 2022 r. odnotowano 21 554 zachorowań na raka piersi u kobiet (współczynnik zachorowalności 110,27/100 000) oraz 169 u mężczyzn (współczynnik zachorowalności 0,92/100 000). Dane z KRN dotyczące zachorowalności na raka piersi w 2022 roku w Polsce wskazują, że wzrasta ona wraz z wiekiem, przy czym szczyt zachorowań przypada na wiek 75-79 lat. Dane wskazują, że nowotwór złośliwy sutka w populacji kobiet stanowił drugą najczęściej występującą przyczynę zgonów na nowotwory złośliwe, zaraz po nowotworze płuc. Ogółem w 2022 roku odnotowano 6 611 (współczynnik umieralności 33,82/100 000) i 104 (współczynnik umieralności 0,57/100 000) zgony z powodu raka piersi, odpowiednio u kobiet i mężczyzn.

Rokowanie

Nieleczony rak piersi prowadzi do zgonu. W zależności od cech biologicznych jego tempo wzrostu może być powolne lub szybkie; stopniowo może prowadzić do owrzodzeń skóry, destrukcji gruczołu oraz struktur sąsiednich

(np. ściany klatki piersiowej). W przypadku wystąpienia zakażenia lub masywnego krwawienia może dojść do przyspieszonej śmierci. Jeśli chora/y żyje dłużej, pojawiają się przerzuty odległe.

W większości przypadków nawrót choroby występuje w ciągu 5 lat od zakończenia leczenia. W zależności od stopnia zaawansowania nowotworu odsetki pięcioletnich przeżyć osiągają 95% dla stopnia I, 50% dla stopnia II, 25% dla III stopnia i maleją do <5% dla IV stopnia zaawansowania, uśredniony odsetek pięcioletnich przeżyć dla Polski wynosi 74%.

Za szczególnie narażoną na ryzyko nawrotu choroby grupę pacjentów uważa się osoby, u których występują następujące czynniki predykcyjne ryzyka nawrotu:

- wielkość guza,
- typ histologiczny i stopień złośliwości raka,
- przerzuty w węzłach chłonnych pachy oraz liczba węzłów zajętych przerzutami,
- stan receptorów ER i PgR oraz HER2,
- naciekanie okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych,
- wskaźnik proliferacji Ki67,
- podtyp biologiczny,
- ekspresja limfocytów naciekających nowotwór (ang. tumor infiltrating lymphocytes, TILs).

Aktualnie powszechnie stosowanym standardem praktyki klinicznej w przypadku wczesnego raka piersi HR+, HER2-obniżającym ryzyko nawrotu choroby jest adjuwantowe stosowanie hormonoterapii. Jednak u niektórych pacjentów, już w ciągu pierwszych 2 lat adjuwantowego leczenia rozwija się pierwotna oporność na hormonoterapię, skutkując nawrotem choroby lokalnej, regionalnej lub w postaci przerzutów odległych. Z tego powodu, pomimo aktualnie dostępnych metod leczenia, u 20-3-% pacjentek z wczesnym rakiem piersi HR+, HER2- dochodzi do nawrotu choroby, często z przerzutami odległymi, czyniąc chorobę nieuleczalną i nieuchronnie prowadząc do ich śmierci – 12-14% kobiet z ER+ wczesnym rakiem piersi umiera w ciągu pierwszych 10 lat od diagnozy.

Źródło: AWA Verzenios nr OT.423.1.66.2024

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Eksperci kliniczni

Poniżej przedstawiono oszacowania liczebności populacji według ekspertów klinicznych otrzymanych w trakcie prac nad niniejszym raportem.

Tabela 4. Oszacowania populacji osób dorosłych z nadciśnieniem tętniczym wg ekspertów klinicznych

Populacja	Obecna liczba chorych w trakcie terapii	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek chorych stosujących ocenianą technologię	Źródło danych
dr n. med. Katarzyna Pogoda - Przewodnicząca Zarządu Sekcji Raka Piersi PTOK				
Pacjenci z rakiem piersi, spełniający <u>oceniane</u> kryteria wysokiego ryzyka nawrotu choroby	Trudna do oszacowania	6 500	20-30%	1. Didkowska J i wsp. Nowotwory złośliwe W Polsce w 2023 roku. www.onkologia.org.pl 2. Pogoda K, Bąk A, Czopowicz M, Sienkiewicz R, Lemańska Młodzińska A Twardowska I, Majstrak-Hulewska A, Biel B, Pawlik H, Hałasa P, Najmrocka D, Nowecki Z, Niwińska A. Nowe możliwości we wczesnym raku luminalnym: kwalifikacja do terapii inhibitorami CDK4/6 i testu wielogenowego na podstawie analizy danych Breast Cancer Unit. Onkol Prakt Klin Edu. 2025;11(Supl I):/19. 3. Dane własne Narodowego Instytutu Onkologii w Warszawie
Pacjenci z rakiem piersi, spełniający <u>aktualne</u> kryteria wysokiego ryzyka nawrotu choroby	Trudna do oszacowania	2 000	90%	
dr n. med. Joanna Streb - Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej				

Populacja	Obecna liczba chorych w trakcie terapii	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek chorych stosujących ocenianą technologię	Źródło danych
Pacjenci z rakiem piersi, spełniający oceniane kryteria wysokiego ryzyka nawrotu choroby	Zachorowania co roku ~23 tys., z tego ok. 20-30%	Zachorowania co roku ~23 tys., z tego ok. 20-30%	Ok. 3x więcej niż dotychczas	<i>Szacunki własne</i>
Pacjenci z rakiem piersi, spełniający aktualne kryteria wysokiego ryzyka nawrotu choroby	10-15%	Docelowo ~2 000 chorych (wysokie ryzyko u ok. 10-15%)	I rok – ok 700 II rok – 1200-1300 Obecnie ok. 1500	<i>Szacunki własne</i>

4. Interwencje ocenianie i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Wniosek dotyczy produktów zawierających substancję czynną:

- abemacyklib,

we wskazaniu:

- Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) abemacyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu, u dorosłych pacjentów we wczesnym stadium raka piersi wykazującego ekspresję receptora hormonalnego i niewykazującego ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu.

Abemacyklib jest silnym i wybiórczym inhibitorem zależnych od cyklin kinaz typu 4. i 6. (CDK4 i CDK6), a w analizach enzymatycznych najsilniej hamuje cyklinę D1/CDK4. Abemacyklib uniemożliwia fosforylację białka retinoblastomy (ang. retinoblastoma protein, Rb), blokując w cyklu komórkowym przejście od fazy G1 do fazy S podziałów komórkowych, co prowadzi do zahamowania rozrostu guza. [ChPL Verzenios]

Aktualnie zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r. w Polsce finansowany jest 1 produkt leczniczy zawierający abemacyklib (Verzenios w 3 dawkach, tj. 50, 100 i 150 mg) we wskazaniach zarejestrowanych:

- w leczeniu przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) raka piersi;
- w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) w skojarzeniu z hormonoterapią HR+, HER2-ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu określonym klinicznie lub patomorfologicznie. [Przedmiotowa ocena obejmuje rozszerzenie populacji refundacyjnej tego wskazania]

Tabela 5. Oceniana zmiana kryteriów oceny wysokiego ryzyka nawrotu raka piersi

<i>Aktualnie obowiązujące zapisy</i>	<i>Oceniane zmiany – rozszerzenie wskazania refundowanego</i>
Kryteria kwalifikacji wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi: (...) 6) obecność następujących cech wysokiego ryzyka nawrotu określonych klinicznie lub patomorfologicznie: b) w przypadku leczenia abemacyklibem: – ≥ 4 zajęte przerzutami pachowe węzły chłonne, albo – 1-3 zajęte pachowe węzły chłonne i co najmniej jedno z następujących kryteriów: • wielkość zmiany nowotworowej ≥ 5 cm (w przypadku chorych po przebytym leczeniu neoadjuwantowym - wielkość może być oceniona w badaniach obrazowych), • stopień złośliwości histologicznej G3;	Kryteria kwalifikacji wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi: (...) 6) obecność następujących cech wysokiego ryzyka nawrotu określonych klinicznie lub patomorfologicznie: – stopień IIB-III zaawansowania anatomicznego lub – stopień IIA zaawansowania anatomicznego, w którym: • występują przerzuty do pachowych węzłów chłonnych lub • nie występują przerzuty do pachowych węzłów chłonnych, ale stwierdza się: ○ stopień złośliwości histologicznej G3 albo ○ stopień złośliwości histologicznej G2 z występowaniem któregośkolwiek z następujących kryteriów: ➢ Ki-67 ≥ 20% lub ➢ wskaźnik wysokiego ryzyka w wyniku badania sygnatury genowej;

4.2. Alternatywne technologie medyczne

Poniżej przedstawiono informacje na temat alternatywnych technologii medycznych stosowanych w analizowanym wskazaniu, na podstawie programu lekowego B.9.FM, obwieszczenia MZ, informacji z wytycznych klinicznych oraz otrzymanych opinii ekspertów:

- rybocyklib w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy.

Ponadto w sytuacji, gdy zastosowanie inhibitora CDK 4/6 nie jest możliwe, podstawową opcją terapeutyczną jest hormonoterapia. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami praktyki klinicznej w takich przypadkach stosuje się inhibitory aromatazy, zarówno niesterydowe (letrozol, anastrozol), jak i steroidowy (eksemestan), a także tamoksyfen. W omawianym wskazaniu refundacją w Polsce objęte są letrozol, anastrozol oraz tamoksyfen.

Tabela 6. Technologie alternatywne - opinie ekspertów klinicznych

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących aktualnie	Odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
dr n. med. Katarzyna Pogoda - Przewodnicząca Zarządu Sekcji Raka Piersi PTOK					
Inhibitor aromatazy w połączeniu z rybocyklibem	90%	60-70%	X		Standard leczenia uzupełniającego zgodnie z wytycznymi ESMO, St Gallen i NCCN, dostępny w programie lekowym, najczęściej po chemioterapii okołoperacyjnej
Samodzielna hormonoterapia	5%	5%		X	W sytuacji z przeciwwskazań lub braku zgody chorej na leczenie rybocyklibem
dr n. med. Joanna Streb - Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej					
Hormonoterapia w monoterapii (inhibitory aromatazy/ tamoksyfen)	Po objęciu refundacją abemacyklibu i rybocyklibu, monoterapia hormonoterapią jest zastępowana stopniowo leczeniem skojarzonym. W chwili obecnej hormonoterapia w monoterapii może stanowić ok. 30%-40%.	Odsetek hormonoterapii w monoterapii pozostanie na podobnym poziomie. Nie wszystkie chore otrzymają leczenie skojarzone.	X	X	Praktyka kliniczna, wytyczne kliniczne

5. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do 5 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem otrzymano 2 opinie, od:

- dr n. med. Katarzyny Pogody - Przewodniczącej Zarządu Sekcji Raka Piersi PTOK;
- dr n. med. Joanny Streb - Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej.

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia

Tabela 7. Opinie ekspertów klinicznych

Pytanie	Odpowiedź	
	dr n. med. Katarzyna Pogoda Przewodnicząca Zarządu Sekcji Raka Piersi PTOK	dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej
Własne stanowisko w sprawie stosowania abemacyklidu w skojarzeniu z hormonoterapią w ocenianym wskazaniu	<i>W mojej ocenie potrzebne są dodatkowe dane medyczne wskazujące na skuteczność abemacyklidu, zwłaszcza w populacji NO, aby móc bezpiecznie stosować tę terapię. Onkolodzy w krajach sąsiednich nie stosują abemacyklidu poza rejestracją, również mając na uwadze brak danych naukowych. Wartościowe byłoby przeprowadzenie takich badań przez producenta leku.</i>	Ze względu na objętość stanowiska, jego treść przedstawiono pod tabelą.
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<i>Długi okres terapii rybocyklidem (3 lata), zaangażowanie onkologów - wizyty celem wydania leku i monitorowania toksyczności.</i>	<i>Hormonoterapia w monoterapii stanowiła standard leczenia chorych z wczesnym hormonozależnym rakiem piersi, do czasu rejestracji i refundacji leczenia skojarzonego hormonoterapią z inhibitorami CDK4/6. Wprowadzenie leczenia skojarzonego znacząco wpływa na skuteczność leczenia adjuwantowego w tej grupie chorych</i>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu? Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii?	<i>Konieczne jest wprowadzenie nowego modelu opieki nad chorymi kontynuującymi leczenie inhibitorami CDK4/6, jak to działa w krajach Europy Zachodniej. Leki te wydawane są przez wyszkolone pielęgniarki lub lekarzy podstawowej opieki. Z uwagi na tak liczną grupę chorych konieczne jest jak najszybsze podjęcie tego tematu - jest to jedno z największych wyzwań onkologów, którego skala narasta.</i>	<i>Konieczność zapewnienia dobrego adherence pacjentów, edukacja pacjentek</i>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	<i>Brak rejestracji leku w ocenianej populacji wynikający z braku odpowiednich badań klinicznych będzie stanowić opór części onkologów przed stosowaniem abemacyklidu. Chore leczone są radykalnie, z intencją wyleczenia, dlatego wielu onkologów nie będzie chciało brać ryzyka związanego z terapią poza wskazaniami mając do wyboru rybocyklid.</i>	<i>Brak, ze względu na precyzyjnie określone kryteria włączenia i wyłączenia z programu</i>

Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą <u>bardziej skorzystać</u> ze stosowania ocenianej technologii	<i>Chore, którym zależy na krótszej terapii (abemacyklib stosuje się przez 2 lata w porównaniu z rybocyklibem).</i>	<i>Zgodnie z zapisami programu lekowego - pacjenci z wysokim ryzykiem nawrotu choroby</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), <u>które nie skorzystają</u> ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Skuteczność abemacyklibu wykazano na dzisiaj tylko w populacji obecnie objętej refundacją. Nie ma danych naukowych, aby móc przewidzieć korzyść z terapii w populacji ocenianej.</i>	<i>Wyniki badań monarchE oraz Natalee wskazują na brak takich subpopulacji.</i>
Jaki jest średni czas stosowania abemacyklibu w skojarzeniu z hormonoterapią w ocenianym wskazaniu?	<i>Średni czas terapii abemacyklibem to 2 lata, niemniej niektóre chore z uwagi na działania niepożądane mogą wcześniej zakończyć terapię, podobnie jak w przypadku rybocyklibu</i>	<i>2 lata</i>
Jaki jest schemat dawkowania ocenianego preparatu w praktyce klinicznej w ocenianym wskazaniu?	<i>Podstawowe dawkowanie: 2 x 150 mg/dobę, codziennie w połączeniu z hormonoterapią.</i>	<i>2 x 150 mg/dobę</i>

dr n. med. Joanna Streb - Własne stanowisko w sprawie stosowania abemacyklibu w skojarzeniu z hormonoterapią w ocenianym wskazaniu:

„Abemacyklib w skojarzeniu z hormonoterapią jest wskazany do stosowania w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów we wczesnym stadium raka piersi wykazującego ekspresję receptora hormonalnego (HR) i HER2-ujemnego z przerzutami do węzłów chłonnych, z wysokim ryzykiem wystąpienia nawrotu. Skuteczność i bezpieczeństwo abemacyklibu w skojarzeniu z adjuwantową hormonoterapią oceniano w randomizowanym badaniu fazy 3 MonarchE u pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym wczesnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych, z wysokim ryzykiem nawrotu. Wysokie ryzyko nawrotu w kohorcie 1 badania monarchE, stanowiącej podstawę rejestracji leku w EMA, zdefiniowano na podstawie cech kliniczno-patomorfologicznych: obecność ≥ 4 węzłów chłonnych pachowych z przerzutami lub obecność 1-3 pALN i spełnienie co najmniej jednego z następujących kryteriów: wielkość zmiany nowotworowej >5 cm lub stopień złośliwości histologicznej G3. (...)

Rybocyklib w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym pacjentów z wczesnym rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych, bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER 2-ujemnym), o wysokim ryzyku nawrotu. Skuteczność i bezpieczeństwo rybocyklibu oceniano w randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym II fazy Natalee u pacjentów z HR+HER2-wczesnym rakiem piersi stopnia II lub III w systemie oceny anatomicznej rozległości guzów, niezależnie od statusu węzłów chłonnych, o wysokim ryzyku nawrotu, zdefiniowanym jako: stopień IIB-III zaawansowania anatomicznego lub stopień IIA zaawansowania anatomicznego, w którym występuje zajęcie węzłów lub nie występuje zajęcie węzłów i stwierdza się: stopień złośliwości histologicznej G3 lub stopień złośliwości histologicznej G2 z występowaniem któregośkolwiek z następujących kryteriów: Ki67 $\geq 20\%$ lub wysokie ryzyko w wyniku badania sygnatury genowe.

Chociaż populacje ww. badań różnią się to jednak należy zaznaczyć, że pod względem mechanizmu działania rybocyklib również jest selektywnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin kinaz typu 4 oraz 6, prowadząc do tegoż samego efektu komórkowego.

Kluczowa różnica między badaniami leży właśnie w populacji. monarchE to otwarte badanie fazy III oceniające 2 letnie stosowanie abemacyklibu w skojarzeniu ze standardową hormonoterapią pacjentek z HR+/HER2-, wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka z zajęciem węzłów chłonnych, natomiast NATALEE

oceniało 3-letnie stosowanie rybocyklibu w skojarzeniu z NSAİ w szerszej populacji, obejmującej pacjentki w stopniu IIA (NO z czynnikami ryzyka lub N1), IIB i III.

Należałoby wziąć pod uwagę wyniki skuteczności stosowania abemacyklibu na podstawie 7 letnich danych z badania monarchE zaprezentowanych podczas kongresu ESMO 2025 - abemacyklib z HT istotnie obniżył ryzyko zgonu o 15,8% w porównaniu z samą HT [HR=0,842; (95% CI: 0,722-0,981); $p=0,027$], spełniając z góry określone kryterium istotności statystycznej dla OS w populacji chorych o wysokim ryzyku nawrotu. 7-letni OS wyniósł 86,8% vs 85,0% (różnica absolutna 1,8%). 7-letni iDFS wyniósł 77,4% vs 70,9% (różnica absolutna 6,5%), a DRFS 80,0% vs 74,9% (różnica 5,1%). Mniej dojrzałe dane 5 letnie dla rybocyklibu wykazały trwałą korzyść w IDFS [HR = 0,716 (95% CI: 0,618-0,829); $p<0,0001$]. Absolutna poprawa iDFS wzrosła od 2,7% (3 lata) do 4,5% (5 lat). Natomiast dla przeżycia całkowitego OS dane są jeszcze niedojrzałe, i należy dodać, że w badaniu Natalee nie zaplanowano kontroli alfa tego parametru.

Podsumowując, kryteria włączenia badania NATALEE obejmują prawie wszystkich pacjentów kwalifikujących się do monarchE oraz dodatkowych chorych bez zajęcia pachowych węzłów chłonnych.

Oba leki są jednak inhibitorami CDK4/6 o praktycznie takim samym mechanizmie działania. Abemacyklib jest inhibitorem CDK4/6 zatwierdzonym w leczeniu adjuwantowym wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka z zajęciem węzłów chłonnych z udowodnioną korzyścią w zakresie przeżycia całkowitego. Rejestracja rybocyklibu obejmuje szerszą populację, w tym NO.

Można by uznać, że formalnie abemacyklib nie powinien być stosowany zamiennie z rybocyklibem u pacjentek spełniających kryteria NATALEE, ale niespełniających kryteriów monarchE (szczególnie NO). W grupie nakładającej się (N1-N3 wysokiego ryzyka) wybór między lekami powinien uwzględniać profil działań niepożądanych (biegunka dla abemacyklibu, neutropenia i wydłużenie QTc dla rybocyklibu), schemat dawkowania (2 vs 3 lata) i preferencje pacjentki. Nie mniej jednak biorąc pod uwagę wyniki badania monarchE, oraz że istotność statystyczną w zakresie OS udowodniono tylko dla abemacyklibu, szczególnie w grupie chorych o wysokim ryzyku nawrotu, z zajęciem węzłów chłonnych, tożsamy mechanizm działania i potencjalny efekt klasy (choć dla palpocyklibu takiego efektu nie stwierdzono we leczeniu chorych na HR+HER- wczesnego raka piersi) może to stanowić istotny argument kliniczny za stosowaniem abemacyklibu również w proponowanej grupie chorych bez zajęcia węzłów chłonnych (off-label)."

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu w dniu 13.04.2026 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO): <https://pto.med.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): <https://ptok.pl/>;
- European Society for Medical Oncology (ESMO): <https://www.esmo.org/>;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN): <https://www.nccn.org/home>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/>;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO): <https://www.asco.org/>.

Dokonano również przeszukania zasobów internetowych z wykorzystaniem wyszukiwarki google.com. Poszukiwano najnowszych wytycznych polskich, europejskich, amerykańskich i międzynarodowych przy zastosowaniu słów kluczowych: breast cancer, guidelines.

W wyniku wyszukiwania włączono następujące dokumenty opisujące wytyczne: NCCN 2025 – edycja polska, NCCN 2026, ASCO 2024, ESMO 2024, NICE 2025.

We wszystkich wskazano, że podstawą leczenia adjuwantowego u chorych na HR+/HER2- raka piersi jest hormonoterapia (HTH), a u części chorych, w zależności od ryzyka nawrotu, stosuje się również chemioterapię.

Abemacyklib w leczeniu adjuwantowym jest rekomendowany do rozważenia u pacjentek z HR+/HER2- wczesnym rakiem piersi o wysokim ryzyku nawrotu: w NCCN (2-letnie leczenie w skojarzeniu z HTH u chorych wysokiego ryzyka), w ASCO (2 lata + HTH ≥ 5 lat u pacjentek spełniających kryteria populacji ITT monarchE), w ESMO (do rozważenia przez 2 lata + HTH u chorych ze stadium III lub wysokiego ryzyka stadium II) oraz w NICE (abemacyklib + HTH jako opcja u pacjentek z zajęętymi węzłami chłonnymi, o wysokim ryzyku).

Pozostałe elementy postępowania wymieniane w opisanych wytycznych obejmują: rybocyklib (adjuwantowo w określonych populacjach ryzyka), wykorzystanie 21-genowego testu RT-PCR do wsparcia decyzji o chemioterapii (NCCN 2025: „rozważyć w przypadku dostępności”; NCCN 2026: „stanowczo rozważyć”), a także olaparyb u pacjentów z mutacją gBRCA1/2m oraz bisfosfoniany u kobiet bez czynności jajników (ESMO).

Dodatkowo w ramach wyszukiwania odnaleziono również rekomendacje dotyczące szczegółów stosowania inhibitorów CDK4/6 w ramach terapii adjuwantowej wczesnego raka piersi [O’Keefe 2024 i Jerzak 2025]. Ich treść jest zgodna z opisanymi w niniejszym raporcie wytycznymi.

W żadnym z dokumentów nie przedstawiono zaleceń dla stosowania abemacyklibu w ramach ocenianego wskazania off-label.

Ocena zasadności ujednolicenia zapisów dla obu cyklibów (abemacyklibu i rybocyklibu), w szczególności w zakresie zapisu: „Rozpoczęcie terapii abemacyklibem albo rybocyklibem powinno mieć miejsce nie później niż 12 miesięcy od rozpoczęcia hormonoterapii neoadjuwantowej lub uzupełniającej (po radykalnym leczeniu operacyjnym)”

W żadnym z dokumentów nie przedstawiono zaleceń dla rozpoczynania terapii abemacyklibem nie później niż 12 miesięcy od rozpoczęcia hormonoterapii neoadjuwantowej lub uzupełniającej (po radykalnym leczeniu operacyjnym) – czyli zgodnie z aktualnymi warunkami stosowania rybocyklibu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych klinicznych dot. analizowanego wskazania

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2025 edycja polska (USA)	Wytyczne postępowania terapeutycznego w raku piersi, z uwzględnieniem stadium zaawansowania i podtypu biologicznego Systemowa terapia adjuwantowa dla nowotworów HR+/HER2-: Pacjentki w okresie postmenopauzalnym, z guzami pT1-3, pN0 lub pN+;

	Guz o średnicy >0,5 cm lub pN1mi (przerzut do węzła chłonnego pachowego ≤2 mm) lub pN1 (1-3 węzły chłonne) → zalecane jest rozważenie 21-genowego testu RT-PCR, w przypadku jego dostępności (jeżeli możliwa jest chemioterapia u pacjenta) (kategoria 1) - nie wykonano testu, lub nie był on dostępny: - chemioterapia adjuwantowa, a następnie HTH (kategoria 1) abemacyklilb przez 2 lata u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu (≥4 zajęte węzły chłonne albo 1-3 węzłów chłonnych z 3 stopniem choroby lub guzem ≥5 cm) (kategoria 1, preferowany) - rybocyklilb przez 3 lata u pacjentów z jakimkolwiek udziałem węzłów chłonnych (za wyjątkiem mikroskopowych) albo gdy brak udziału węzłów chłonnych i wielkość guza ≥5 cm albo gdy guz ma wielkość 2-5 cm, stopnia 2 (i wysokim uwarunkowaniem ryzyka dziedzicznego albo Ki-67 ≥20%) albo 3 stopnia (kategoria 1, preferowany) - HTH adjuwantowa (kategoria 1) - należy rozważyć abemacyklilb lub rybocyklilb - wynik punktowy nawrotu <26: - HTH adjuwantowa (kategoria 1) - należy rozważyć abemacyklilb lub rybocyklilb - wynik punktowy nawrotu ≥26: - chemioterapia adjuwantowa, a następnie HTH (kategoria 1) - należy rozważyć abemacyklilb lub rybocyklilb <u>Pacientki w okresie przedmenopauzalnym, z guzami pT1-3, pN0 lub pN+:</u> Guz o średnicy >0,5 cm i pN0 → zalecane jest rozważenie 21-genowego testu RT-PCR, w przypadku jego dostępności (kategoria 1) - nie wykonano testu, lub nie był on dostępny: - chemioterapia adjuwantowa, a następnie HTH ± ablacja/supresja czynności jajników (kategoria 1) - należy rozważyć rybocyklilb - HTH adjuwantowa ± ablacja/supresja czynności jajników - należy rozważyć rybocyklilb - wynik punktowy nawrotu ≤15 - HTH adjuwantowa ± ablacja/supresja czynności jajników - należy rozważyć rybocyklilb - wynik punktowy nawrotu 16-25 - HTH adjuwantowa ± ablacja/supresja czynności jajników - należy rozważyć rybocyklilb - chemioterapia adjuwantowa, a następnie HTH ± ablacja/supresja czynności jajników - należy rozważyć rybocyklilb - wynik punktowy nawrotu ≥26 - chemioterapia adjuwantowa, a następnie HTH ± ablacja/supresja czynności jajników - należy rozważyć rybocyklilb <u>Pacientki w okresie przedmenopauzalnym, z guzami pT1-3, i pN+:</u> Guz pN1mi (przerzut do węzła chłonnego pachowego ≤2 mm) lub pN1 (1-3 węzły chłonne) → należy ocenić czy pacjent kwalifikuje się do chemioterapii - pacjent nie kwalifikuje się do chemioterapii - HTH adjuwantowa ± ablacja/supresja czynności jajników - należy rozważyć abemacyklilb lub rybocyklilb - pacjent kwalifikuje się do chemioterapii (należy rozważyć testy ekspresji genów w celu oceny prognozy) - chemioterapia adjuwantowa, a następnie HTH ± ablacja/supresja czynności jajników - należy rozważyć abemacyklilb lub rybocyklilb - HTH adjuwantowa + ablacja/supresja czynności jajników - należy rozważyć abemacyklilb lub rybocyklilb <u>Adjuwantowa hormonoterapia ± terapia inhibitorami CDK 4/6</u> Przed menopauzą w momencie diagnozy: - tamoksyfen (TMX) (leczenie 5 lat; kategoria 1) ± supresja lub ablacja jajników (kategoria 1); należy rozważyć abemacyklilb**, - jeśli u pacjentki pojawiła się menopauza: IA* przez 5 lat (kategoria 1) albo TMX przez kolejne 5 lat; - jeśli pacjentka jest nadal przed menopauzą: TMX przez kolejne 5 lat albo zaprzestanie dalszej terapii hormonalnej; - inhibitor aromatazy (IA)* (leczenie 5 lat) + supresja lub ablacja jajników (kategoria 1); należy rozważyć abemacyklilb albo rybocyklilb**, - w dalszym leczeniu należy rozważyć IA* przez kolejne 3-5 lat; Po menopauzie w momencie diagnozy: - IA* przez 5 lat (kategoria 1); należy rozważyć abemacyklilb albo rybocyklilb**, - w dalszym leczeniu należy rozważyć IA* przez kolejne 3-5 lat;
--	---

	- IA* (zaleca się sekwencyjną ocenę statusu hormonalnego u pacjentów leczonych inhibitorami aromatazy) przez 2-3 lata (kategoria 1); należy rozważyć abemacyklib albo rybocyklib**, - TMX do uzupełnienia 5 letniej terapii hormonalnej (kategoria 1); - TMX przez 2-3 lata - w dalszym leczeniu IA*, aż do uzupełnienia 5 letniej terapii hormonalnej (kategoria 1) albo IA* do 5 lat (kategoria 2B); - TMX przez 4,5 – 6 lat, - w dalszym leczeniu IA* przez 5 lat (kategoria 1) albo rozważenie TMX przez kolejne 5 lat (do uzupełnienia 10-letniej terapii); - U pacjentów z przeciwwskazaniami do IA, nietolerancją IA lub u tych, którzy odrzucili IA, należy stosować TMX przez 5 lat (kategoria 1) albo rozważyć TMX aż do 10 lat. *Trzy selektywne inhibitory aromatazy (tj. anastrozol, letrozol, eksemestan) wykazały podobną skuteczność przeciwnowotworową i profile toksyczności w randomizowanych badaniach adjuwantowych i przedoperacyjnych. Optymalny czas stosowania IA w leczeniu adjuwantowym jest niepewny. Pacjentki z zajęciem węzłów chłonnych mogą odnieść korzyści z wydłużonego czasu trwania IA (łącznie 7,5-10 lat). **U pacjentek z rakiem piersi HR+/HER2-: - U pacjentek z rakiem piersi wysokiego ryzyka, tj. z ≥ 4 zajętymi węzłami chłonnymi (potwierdzonymi przedoperacyjnie i/lub lub podczas operacji) lub 1-3 węzłami chłonnymi z chorobą w stopniu 3. lub wielkością guza ≥ 5 cm (w obrazowaniu przedoperacyjnym i/lub podczas operacji), można rozważyć 2-letnie leczenie uzupełniające abemacyklibem w skojarzeniu z HTH (kategoria 1, preferowana). Podczas łączenia abemacyklibu z tamoksyfenem należy rozważyć ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE). - W przypadku osób z zajęciem węzłów chłonnych (z wyłączeniem mikroskopijnego zajęcia węzłów chłonnych), lub w przypadku braku zajęcia węzłów chłonnych o wielkości guza > 5 cm, lub o wielkości guza 2-5 cm, albo stopnia 2 (i wysokim ryzykiem genomowym lub Ki-67 $\geq 20\%$), albo stopnia 3, można rozważyć 3 lata rybocyklibu z IA (kategoria 1, preferowana). Warto zauważyć, że adjuwantowe inhibitory CDK4/6 były badane u pacjentów wysokiego ryzyka, którzy w większości otrzymali chemioterapię adjuwantową/neoadjuwantową; istnieją ograniczone dane dotyczące tych, którzy nie otrzymali chemioterapii. U pacjentek kwalifikujących się do adjuwantowego leczenia olaparybem i abemacyklibem albo rybocyklibem, korzyści oraz optymalna kolejność stosowania nie są znane. Wszystkie rekomendacje są kategorii 2A, chyba, że wskazano inaczej. Siła zaleceń: Kategoria 1: na podstawie dowodów wysokiej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna Kategoria 2A: na podstawie dowodów niższej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna Kategoria 2B: na podstawie dowodów niższej jakości, konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna Kategoria 3: na podstawie dowodów jakiegokolwiek jakości, brak zgody NCCN, że interwencja jest poprawna
NCCN 2026 (USA)	Wytyczne postępowania terapeutycznego w raku piersi, z uwzględnieniem stadium zaawansowania i podtypu biologicznego Wytyczne NCCN z 2026 r. są zasadniczo zgodne z wytycznymi NCCN 2025 dla Polski. Jedyną różnicą jest wzmocnienie zalecenia dotyczącego 21-genowego testu RT-PCR, tj. w edycji polskiej wskazano na jego rozważenie w przypadku dostępności, natomiast w wytycznych NCCN 2026 rekomenduje się jego stanowcze rozważenie. Wszystkie rekomendacje są kategorii 2A, chyba, że wskazano inaczej. Siła zaleceń: Kategoria 1: na podstawie dowodów wysokiej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna Kategoria 2A: na podstawie dowodów niższej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna Kategoria 2B: na podstawie dowodów niższej jakości, konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna Kategoria 3: na podstawie dowodów jakiegokolwiek jakości, brak zgody NCCN, że interwencja jest poprawna
ASCO 2024 (USA)	Wytyczne dotyczące optymalnej chemioterapii uzupełniającej i terapii ukierunkowanej w leczeniu wczesnego raka piersi – inhibitory CDK4/6 1. Abemacyklib przez 2 lata w skojarzeniu z HTH przez co najmniej 5 lat jest zalecany w leczeniu adjuwantowym u pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym wczesnym rakiem piersi, po radykalnym leczeniu operacyjnym, obciążonych wysokim ryzykiem nawrotu i spełniających kryteria populacji ITT (intention-to-treat) badania monarchE. Wysokie ryzyko nawrotu zdefiniowano jako: ≥ 4 dodatnie pachowe węzły chłonne (ALN) lub 1–3 dodatnie pachowe węzły chłonne oraz co najmniej jedna z następujących cech: - stopień złośliwości histologicznej G3, - wielkość guza ≥ 5 cm, - Ki-67 $\geq 20\%$. Mimo szerokiego zakresu wskazań ASCO zaleca stosowanie abemacyklibu przede wszystkim u pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do badania monarchE zgodnie z jego kryteriami włączenia. [Jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna] 2. Rybocyklib (400 mg raz na dobę w schemacie: 3 tygodnie leczenia, następnie 1 tydzień przerwy) przez okres 3 lat w skojarzeniu z HTH zalecany jest u pacjentów z rakiem piersi w stopniu zaawansowania II lub III, którzy spełnialiby kryteria włączenia do badania NATALEE oraz są obciążeni wysokim ryzykiem nawrotu. [Jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: warunkowa]. W wytycznych zwrócono uwagę, że u pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji zarówno badania monarchE, jak i NATALEE, spośród dwóch inhibitorów CDK4/6 abemacyklib charakteryzuje się dłuższym okresem obserwacji,

	narastającą w czasie korzyścią kliniczną, krótszym czasem leczenia, oraz zatwierdzeniem przez FDA do stosowania w leczeniu adjuwantowym. W takich przypadkach preferowane jest zastosowanie abemacyklibu, zastrzegając użycie rybocyklibu dla pacjentów, u których: istnieją przeciwwskazania do stosowania abemacyklibu lub stwierdzono jego nietolerancję. <u>Jakość dowodów naukowych:</u> Wysoka: Jakość dowodów wskazuje na bardzo wysoką pewność, że rzeczywisty efekt interwencji jest zbliżony do oszacowanego efektu. Umiarkowana: Jakość dowodów wskazuje na umiarkowaną pewność oszacowanego efektu; rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do oszacowanego, jednak możliwe są istotne różnice. Niska: Jakość dowodów wskazuje na ograniczoną pewność oszacowanego efektu; rzeczywisty efekt może istotnie różnić się od oszacowanego. Bardzo niska: Jakość dowodów wskazuje na bardzo niską pewność oszacowanego efektu; rzeczywisty efekt prawdopodobnie istotnie różni się od oszacowanego. <u>Siła rekomendacji:</u> Silna: W sytuacjach, w których zalecane jest zastosowanie interwencji, oczekiwane korzyści kliniczne jednoznacznie przewyższają potencjalne ryzyko jej zastosowania. W sytuacjach, w których rekomendowane jest odstąpienie od zastosowania interwencji, potencjalne ryzyko jej użycia przewyższa spodziewane korzyści kliniczne. Realizacja rekomendacji byłaby wyborem niemal wszystkich dobrze poinformowanych pacjentów (za lub przeciw zastosowaniu interwencji). Warunkowa (słaba): W sytuacjach, w których rozważane jest zastosowanie interwencji, oczekiwane korzyści kliniczne prawdopodobnie przewyższają potencjalne ryzyko, jednak istnieje istotna niepewność). W sytuacjach, w których rozważane jest odstąpienie od zastosowania interwencji, potencjalne ryzyko prawdopodobnie przewyższa spodziewane korzyści, przy utrzymującej się niepewności. Większość dobrze poinformowanych pacjentów skłaniałaby się ku rekomendowanemu postępowaniu, jednak znacząca część mogłaby podjąć inną decyzję.
ESMO 2024 (Europa)	Wytyczne postępowania terapeutycznego we wczesnym raku piersi Wczesny rak piersi HR+, HER2-: - Wszystkie nowotwory o charakterze luminalnym powinny być leczone HTH [I, A]. - Większość nowotworów o charakterze luminalnym A nie wymaga chemioterapii, z wyjątkiem przypadków dużego obciążenia chorobą (ang. high disease burden) [I, A]. - W sytuacjach niepewności co do wskazań do chemioterapii adjuwantowej można wykorzystać testy ekspresji genów lub ocenę wrażliwości na leczenie hormonalne [I, A]. - Nowotwory o charakterze luminalnym B, HR-dodatnie, HER2-ujemne powinny być leczone chemioterapią, a następnie terapią hormonalną. Chemioterapia powinna być rozważana w przypadkach wysokiego ryzyka klinicznego (np. liczne zajęte węzły chłonne, zajęcie węzłów chłonnych u pacjentek przed menopauzą, miejscowo zaawansowana choroba) i w przypadku 0-3 zajętych węzłów chłonnych z cechami wysokiego ryzyka (np. wynik testu ekspresji genów wskazujący na wysokie ryzyko) [I, A]. - U pacjentek przed menopauzą zaleca się: - sam tamoksyfen w przypadkach niskiego ryzyka nawrotu (rak piersi luminalny A, stadium I) [I, A], - lub przy wysokim ryzyku nawrotu supresję czynności jajników z tamoksyfenem [I, A] lub inhibitorem aromatazy [I, A]. - U pacjentek po menopauzie zalecany jest inhibitor aromatazy lub sekwencja: tamoksyfen → inhibitor aromatazy [I, A]. Tamoksyfen może być stosowany u pacjentów z nowotworami o niższym ryzyku nawrotu lub w przypadku nietolerancji inhibitorów aromatazy (AI) [I, A]. - Bisfosfoniary (do 5 lat) są zalecane u kobiet bez czynności jajników (po menopauzie lub poddawanych supresji czynności jajników – OFS), zwłaszcza przy wysokim ryzyku nawrotu [I, A] lub utraty masy kostnej związanej z leczeniem [I, A]. Abemacyklib przez 2 lata w skojarzeniu z HTH, po zakończeniu leczenia lokoregionalnego, należy rozważyć u pacjentek ze stadium III lub stadium II wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka [I, A; ESMO-MCBS v1.1: A]. - Przedłużoną terapię hormonalną >5 lat należy rozważyć u pacjentek wysokiego ryzyka nawrotu [I, A]. - Po zakończeniu leczenia (neo)adjuwantowego oraz leczenia lokoregionalnego zaleca się 1-letnie leczenie adjuwantowe olaparybem u pacjentów z mutacją gBRCA1/2m oraz HER2-ujemnym, HR-dodatnim wczesnym rakiem piersi (ang. early breast cancer, EBC), u których po leczeniu chirurgicznym stwierdza się liczne zajęte węzły chłonne, lub u których po chemioterapii neoadjuwantowej utrzymuje się resztkowa choroba o wysokim ryzyku [I, A; ESMO-MCBS v1.1: A; ESCAT: I-A]. - HTH powinna być podawana jednocześnie z adjuwantowym olaparybem u pacjentów będących nosicielami mutacji gBRCA1/2m [I, A]. - Olaparyb i abemacyklib nie powinny być stosowane jednocześnie ze względu na nakładające się toksyczności; możliwe jest rozważenie leczenia sekwencyjnego, przy czym w pierwszej kolejności stosuje się olaparyb [V, A]. <u>Jakość dowodów naukowych:</u> I - Dowody pochodzące z co najmniej jednego dużego, randomizowanego badania kontrolowanego o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub z metaanaliz dobrze zaprojektowanych randomizowanych badań bez heterogeniczności. II - Dowody pochodzące z małych randomizowanych badań lub z dużych randomizowanych badań, w których istnieje podejrzenie błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna), albo z metaanaliz takich badań, bądź z badań wykazujących heterogeniczność. III - Dowody pochodzące z prospektywnych badań kohortowych. IV - Dowody pochodzące z retrospektywnych badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych. V - Dowody pochodzące z badań bez grupy kontrolnej, opisów przypadków oraz opinii ekspertów. <u>Siła rekomendacji:</u>

	A - Istnieją silne dowody skuteczności i istotna korzyść kliniczna; postępowanie jest zdecydowanie zalecane. B - Istnieją silne lub umiarkowane dowody skuteczności, jednak korzyść kliniczna jest ograniczona; postępowanie jest na ogół zalecane. C - Brak wystarczających dowodów skuteczności lub korzyści nie przewyższają ryzyka bądź innych niekorzystnych aspektów (działania niepożądane, koszty itp.); postępowanie jest opcjonalne. D - Istnieją umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub wskazujące na niekorzystne wyniki; postępowanie jest na ogół niezalecane. E - Istnieją silne dowody przeciwko skuteczności lub wskazujące na niekorzystne wyniki; postępowanie nigdy nie jest zalecane.
NICE 2025	Wytyczne postępowania terapeutycznego we wczesnym i miejscowo zaawansowanym raku piersi <u>Adjuwantowe leczenie systemowe u pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi:</u> Abemacyklilb w skojarzeniu z terapią hormonalną jest rekomendowany jako opcja w wytycznych NICE dotyczących oceny technologii medycznych w adjuwantowym leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego wczesnego raka piersi, z zajęciem węzłów chłonnych, obciążonego wysokim ryzykiem nawrotu. [TA810, 2022] <u>Jakość dowodów i siła rekomendacji:</u> nie wskazano.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania abemacyklibu w następującym wskazaniu:

- Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) abemacyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu, u dorosłych pacjentów we wczesnym stadium raka piersi wykazującego ekspresję receptora hormonalnego i niewykazującego ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu. [Komentarz analityka Agencji: zgodnie z kryteriami przedstawionymi w ocenianym projekcie programu lekowego B.9.FM]

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 14.04.2026 roku.

Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 11.1 raportu.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy.

Tabela 9. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z HR-dodatnim, HER2-ujemnym, wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka nawrotu określonych klinicznie lub patomorfologicznie. Charakterystyka wysokiego ryzyka: • stopień IIB-III zaawansowania anatomicznego lub • stopień IIA zaawansowania anatomicznego, w którym: ○ występują przerzuty do pachowych węzłów chłonnych lub ○ nie występują przerzuty do pachowych węzłów chłonnych, ale stwierdza się: ▪ stopień złośliwości histologicznej G3 albo ▪ stopień złośliwości histologicznej G2 z występowaniem któregośkolwiek z następujących kryteriów: ▪ Ki-67 $\geq$ 20% lub ▪ wskaźnik wysokiego ryzyka w wyniku badania sygnatury genowej;	-
Interwencja	Leczenie adjuwantowe abemacyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią (tamoksyfen, anastrozol, letrozol)	-
Komparator	Brak ograniczeń	-
Punkty końcowe	– Skuteczność – Bezpieczeństwo	-
Typ badań	Przeglądy systematyczne z i bez metaanalizy; Badania kliniczne, kliniczno-obsługowe i RWD. W przypadku nieodnalezienia ww. badań, dopuszczono możliwość włączenia publikacji niższej jakości.	-
Inne	W języku polskim lub angielskim	W języku innym niż polski i angielski

7.2. Opis badań włączonych do analizy

W ramach wyszukiwania odnaleziono 1 badanie rejestracyjne RCT III fazy: monarchE, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo abemacyklibu stosowanego jako terapia adjuwantowa w leczeniu HR+/HER2- wczesnego raka piersi. Kohorta nr 2 z tego badania obejmuje część wnioskowanej populacji off-label.

W ramach wyszukiwania nie odnaleziono żadnych dowodów dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania abemacyklibu w populacji pacjentów z HR+/HER2- wczesnym rakiem piersi, bez zajętych węzłów chłonnych.

Nie odnaleziono żadnych opracowań wtórnych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania abemacyklibu we wnioskowanej populacji off-label.

7.3. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

7.3.1. Wyniki analizy skuteczności

Tabela 10. Charakterystyka i wyniki badań pierwotnych

Badanie	Metodyka	Wyniki
monarchE NCT03155997 <u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly	<u>Cel</u> Ocena bezpieczeństwa i skuteczności abemacyklibu (ABEMA) u pacjentów z wczesnym stadium raka piersi wysokiego ryzyka, HR+, HER2-, z zajęciem węzłów chłonnych. <u>Typ badania</u> Międzynarodowe (38 krajów, w tym Polska), wieloośrodkowe (612 ośrodków, w tym 11 polskich), randomizowane, dwuramienne, niezaślepienie (open-label), badanie III fazy, w układzie grup równoległych. - typ hipotezy: superiority; - okres obserwacji: - główny punkt końcowy – 32 mies., - pozostałe punkty końcowe ok. 3 lata (wybrane do 10 lat), - interwencje: - ABEMA (150 mg 2x/dobę) + HTH (anastrozol, letrozol, tamoksyfen); - HTH (anastrozol, letrozol, tamoksyfen). <u>Populacja</u> Pacjenci z wczesnym stadium raka piersi wysokiego ryzyka, HR+, HER2-, z zajęciem węzłów chłonnych. <u>Kryteria włączenia:</u> - kobiety (niezależnie od stanu menopauzy) lub mężczyźni w wieku ≥ 18 lat (lub zgodnie z lokalnymi przepisami); - HR+, HER2-, wycięty inwazyjny rak piersi we wczesnym stadium bez cech odległych przerzutów; - pacjent musiał przejść definitywną operację pierwotnego guza piersi; - konieczny dostęp do tkanki guza z piersi (preferowane) lub węzła chłonnego do eksploracyjnej analizy biomarkerów przed randomizacją; - zajęcie patologicznych węzłów chłonnych i co najmniej jedno z poniższych kryteriów wskazujące na większe ryzyko nawrotu: 4 lub więcej dodatnich węzłów chłonnych pachowych, - wielkość guza co najmniej 5 centymetrów, - stopień 3 zdefiniowany jako co najmniej 8 punktów w systemie ocen Bloom Richardson,	<u>Johnston 2022</u> Kohorta 2.: Mediana okresu obserwacji (follow-up): 39 mies. (IQR: 36-43) w obu grupach; <u>dane dot. skuteczności niedojrzałe, wyniki nieistotne statystycznie</u>. IDFS: 19/253 (7,5%) w grupie ABEMA + HTH vs 25/264 (9,5%) w grupie HTH; HR=0,773 (95%CI: 0,420; 1,420) DRFS: 14/253 (5,5%) w grupie ABEMA + HTH vs 19/264 (7,2%) w grupie HTH; HR=0,764 (95%CI: 0,383; 1,526) Analiza post-hoc: wielkość efektu była spójna, zarówno dla IDFS (p=0,55), jak i DRFS (p=0,66) OS: <u>niedojrzałe dane</u> (zgon wystąpił u 15 (2,9%) pacjentów w obu grupach, w tym 10 w grupie ABEMA vs 5 w grupie HTH). <u>Wnioski</u> W badaniu wykazano, że włączanie pacjentów do kohorty 2 rozpoczęło później w trakcie badania i przy jedynie 44 zdarzeniach iDFS wśród 517 pacjentów dane pozostają niedojrzałe. Autorzy podkreślają, że kohorta ta miała charakter eksploracyjny i nie była zaprojektowana tak, aby samodzielnie dostarczyć rozstrzygających wyników skuteczności. Zgodnie z populacją ITT, liczba zdarzeń iDFS oraz DRFS w kohorcie 2 była niższa w grupie ABEMA + HTH niż w grupie HTH. <u>Johnston 2026</u> Mediana okresu obserwacji: 6,3 lat Kohorta 2.: Wyniki nieistotne statystycznie OS: podobna liczba zdarzeń w obu ramionach, tj. 15/253 (5,9%) w ABEMA + HTH vs 16/264 (6,1%) w HTH; HR=0,966 (95%CI: 0,468; 1,992), p=0,92463. IDFS: trend liczbowo korzystny dla ABEMA + HTH vs HTH; HR=0,797 (95% CI: 0,508; 1,252), p=0,32478. DRFS: trend liczbowo korzystny dla ABEMA + HTH vs HTH; HR=0,902 (95% CI: 0,541; 1,505), p=0,69293. <u>Wnioski</u> W kohorcie 2. wskazano, że dotychczasowe analizy wykazały korzystne trendy, jednak zaznaczono, że do dokładniejszej oceny potencjalnej korzyści ABEMA + HTH w tej populacji może być potrzebna dłuższa obserwacja. Podkreślono również, że w populacjach o niższym ryzyku zdarzenia narastają wolniej, co utrudnia wykazanie wpływu interwencji na OS. <u>Rostogi 2025</u> Mediana okresu obserwacji: 54 mies. (IQR: 49-59).

Badanie	Metodyka	Wyniki
	- wskaźnik Ki-67 według analizy centralnej $\geq 20\%$ na nieleczonej tkance piersi; - randomizacja w ciągu 16 miesięcy od czasu ostatecznej operacji raka piersi; - uczestnik może otrzymać do 12 tygodni terapii hormonalnej do czasu randomizacji po ostatniej terapii nieendokrynologicznej (operacja, chemioterapia lub radioterapia), w zależności od tego, która z tych czynności jest ostatnia; - uczestnicy musieli wyzdrowieć (stopień ≤ 1) po ostrych skutkach chemioterapii i radioterapii oraz po chirurgicznych skutkach ubocznych po ostatecznej operacji piersi; - u kobiet w wieku rozrodczym ujemny wynik testu ciążowego z krwi i zgodę na stosowanie wysoce skutecznych metod antykoncepcji; - status sprawności ECOG ≤ 1. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - choroba z przerzutami (w tym przeciwległe węzły chłonne pachowe) lub choroba bez przerzutów do węzłów chłonnych; - zapalny rak piersi; - wcześniejszy rak piersi w wywiadzie, z wyjątkiem raka przewodowego in situ po tej samej stronie (DCIS), lezonego wyłącznie terapią miejscową ≥ 5 lat; - kobiety w ciąży lub karmiące piersią; - wcześniejsze leczenie jakimkolwiek inhibitorem CDK4 i CDK6; - jednoczesna terapia egzogennymi hormonami reprodukcyjnymi (np. pigułki antykoncepcyjne, hormonalna terapia zastępcza lub octan megestrolu); - wcześniejsza terapia hormonalna w profilaktyce raka piersi (tamoksyfen lub inhibitory aromatazy) lub raloksyfen; - poważne schorzenia, które w ocenie badacza wykluczają udział w tym badaniu; - historię któregoś z następujących stanów: omdlenie o etiologii sercowo-naczyniowej, komorowe zaburzenia rytmu o podłożu patologicznym lub nagłe zatrzymanie krążenia, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ); - aktywne infekcje ogólnoustrojowe lub miano wirusa; - inne leczenie eksperymentalne w badaniu klinicznym w ciągu ostatnich 30 dni lub 5 okresów półtrwania, w zależności od tego, który okres jest dłuższy. <u>Liczba pacjentów:</u> 5 637 ABEMA + HTH: 2 808 (kohorta 2: 253) HTH: 2 829 (kohorta 2: 264). Kohorta 1.: pacjenci z wysokim ryzykiem zdefiniowanym jako: ≥ 4 zajęte węzły pachowe lub 1-3 zajęte węzły pachowe i poziom złośliwości G3 oraz rozmiar guza ≥ 5 cm.	Kohorta 2.: <u>Wskazano na niedojrzałe dane dot. skuteczności; wyniki nieistotne statystycznie.</u> OS: 11/253 w grupie ABEMA + HTH vs 11/264 w grupie HTH; HR=1,078 (95%CI: 0,465; 2,501), p=0,861. IDFS: 25/253 w grupie ABEMA + HTH vs 32/264 w grupie HTH; HR=0,827 (95%CI: 0,484; 1,414), p=0,488. DRFS: 20/253 w grupie ABEMA + HTH vs 24/264 w grupie HTH; HR=0,892 (95% CI: 0,485; 1,643), p=0,714 <u>Wnioski:</u> Dane dot. skuteczności dla kohorty 2. były niedojrzałe. W populacji ITT nie stwierdzono nowych wyników dotyczących bezpieczeństwa, a profil bezpieczeństwa określono jako tolerowany, z objawami odwracalnymi i możliwymi do kontrolowania redukcjami dawki bez pogorszenia skuteczności. Royce 2022 <u>Ki-67 $\geq 20\%$ (kohorta 1 + 2):</u> Data odcięcia danych: 01.04.2021 r. OS: 44/1262 (4%) w grupie ABEMA + HTH vs 55/1236 (4%) w grupie HTH; HR=0,851 (95%CI: 0,577; 1,255), p<0,0006. IDFR: 118/1262 (9%) w grupie ABEMA + HTH vs 172/1236 (14%) w grupie HTH; HR=0,663 (95%CI: 0,524; 0,839), p<0,0006. <u>Wnioski:</u> W ocenie ograniczonej do kohorty 2 (n=517; 9% wszystkich pacjentów) eksploracyjna analiza ad hoc wykazała niewielką liczbę zdarzeń, co uniemożliwiało jednoznaczną interpretację wartości HR dla IDFS, z szerokim przedziałem ufności. W konsekwencji istotna statystycznie poprawa IDFS w populacji Ki-67 $\geq 20\%$ obserwowana w analizie kohort 1 i 2 łącznie była przypisywana przede wszystkim pacjentom z kohorty 1. Przy uwzględnieniu większej toksyczności w ramieniu ABEMA + HTH w porównaniu z samą HTH, dodatkowe obciążenie działaniami niepożądanymi nie zostało uznane za uzasadnione u pacjentów z kohorty 2 na podstawie dostępnych danych. Wskazano, że jedyną populacją odpowiednią do dopuszczenia abemacyklibu + ET byli pacjenci z kohorty 1 (z kliniczno-patologicznymi cechami wysokiego ryzyka) oraz z wynikiem Ki-67 $\geq 20\%$.

Badanie	Metodyka	Wyniki
	Kohorta 2.: pacjenci z 1-3 zajęzami węzłami pachowymi, poziomem złośliwości < G3, rozmiarem guza <5 cm oraz Ki-67 ≥20%. <u>Punkty końcowe</u> Pierwszorzędowy: - IDFS (przeżycie wolne od choroby inwazyjnej). Pozostałe (wybrane): - IDFS u pacjentów z Ki-67 ≥ 20%; - DRFS (przeżycie wolne od nawrotu odległego); - OS (przeżycie całkowite); - jakość życia (FACT-B, FACT-ES, FACIT-F, EQ-5D-5L).	

Wszystkie dotychczas opublikowane wyniki dla kohorty 2 z badania monarchE były niedojrzałe. Nie wykazano IS różnic dla żadnego z ocenianych punktów końcowych. Dane dla najdłuższego okresu obserwacji pochodzą z publikacji *Johnston 2026* (mediana okresu obserwacji: 6,3 lat):

Kohorta 2.: Wyniki nieistotne statystycznie

- OS: 15/253 (5,9%) w ABEMA + HTH vs 16/264 (6,1%) w HTH; HR=0,966 (95%CI: 0,468; 1,992), p=0,92463.
- IDFS: trend liczbowo korzystny dla ABEMA + HTH vs HTH; HR=0,797 (95% CI: 0,508; 1,252), p=0,32478.
- DRFS: trend liczbowo korzystny dla ABEMA + HTH vs HTH; HR=0,902 (95% CI: 0,541; 1,505), p=0,69293.

Dodatkowo w publikacji Royce 2022, w której przedstawiono podsumowanie decyzji rejestracyjnej FDA dla stosowania abemacyklibu u pacjentów z wczesnym rakiem piersi wskazano, iż u pacjentów leczonych abemacyklibem w skojarzeniu z HTH występowało więcej działań niepożądanych niż u pacjentów leczonych wyłącznie HTH. Na podstawie aktualnych danych dostępnych do oceny nie uznano, aby to dodatkowe ryzyko związane z działaniami niepożądanymi było uzasadnione w przypadku pacjentów z kohorty 2.

Ocena zasadności ujednolicenia zapisów dla obu cyklibów (abemacyklibu i rybocyklibu), w szczególności w zakresie zapisu: „Rozpoczęcie terapii abemacyklibem albo rybocyklibem powinno mieć miejsce nie później niż 12 miesięcy od rozpoczęcia hormonoterapii neoadjuwantowej lub uzupełniającej (po radykalnym leczeniu operacyjnym)”

W żadnej z publikacji nie przedstawiono informacji na temat rozpoczęcia terapii abemacyklibem nie później niż 12 miesięcy od rozpoczęcia hormonoterapii neoadjuwantowej lub uzupełniającej (po radykalnym leczeniu operacyjnym) – czyli zgodnie z aktualnymi warunkami stosowania rybocyklibu. W badaniu monarchE terapię abemacyklibem rozpoczynano nie później niż 3 miesiące od rozpoczęcia hormonoterapii neoadjuwantowej lub uzupełniającej (po radykalnym leczeniu operacyjnym).

7.3.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Na podstawie AWA OT.423.1.66.2024 – populacja ITT badania monarchE

Poniżej zaprezentowano wyniki analizy z datą odcięcia: 3 lipca 2023 r. i medianą okresu obserwacji wynoszącą 54 miesiące. Uwzględniono wyłącznie punkty końcowe dotyczące co najmniej 15% badanych.

Należy zwrócić uwagę, iż w publikacji Johnston wskazano, iż ogółem mniej niż 4% pacjentów w grupie ABEMA+HTH oraz ok. 1% w grupie HTH doświadczyło AEs 4 lub 5 stopnia. W publikacji Rostogi 2024 wskazano natomiast, iż wyniki dotyczące bezpieczeństwa są zbieżne z wcześniej publikowanymi.

Poważne działania niepożądane bez względu na przyczynę były zgłaszane w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy rozpoczęli fazę follow-up. Wyższe wskaźniki zaobserwowano w grupie HTH (7,3%) w porównaniu z ABEMA+HTH (6,5%) głównie z powodu większej liczby zakażeń i zaburzeń żołądkowo-jelitowych w ramieniu HTH.

Ogólnie stosowanie ABEMA+HTH w porównaniu do HTH wiązało się z niekorzystnym profilem bezpieczeństwa w ramach wszystkich zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u co najmniej 15% uczestników badania, z wyjątkiem bólu stawów oraz uderzeń gorąca, gdzie odnotowano istotą statystycznie mniejszą szansę na wystąpienie zdarzenia niepożądanego.

Szansa na wystąpienie dowolnego AE była ponad 7-krotnie większa w grupie pacjentów stosujących ABEMA+HTH, gdzie wystąpiły niemal u wszystkich pacjentów w porównaniu do grupy kontrolnej (HTH: 89%), różnice obserwowane między porównywanymi grupami były istotne statystycznie [OR=7,65 (95% CI: (5,57; 10,51), NNH=10,49]. W przypadku występowania AEs 3. stopnia nasilenia również odnotowano istotną statystycznie ponad 4-krotnie większą szansę u pacjentów otrzymujących ABEMA+HTH vs HTH (OR=4,62 (95% CI: 4,07; 5,24) NNH=3,28].

Warto także zwrócić uwagę na znacznie częstsze występowanie biegunek (w tym o nasileniu 3. stopnia) u pacjentów stosujących ABEMA. Wykazano ponad 50-krotnie większą szansę wystąpienia biegunki, a podanie ABEMA 13 pacjentom związane było z 10 dodatkowymi pacjentami, u których wystąpi objaw. Również w przypadku biegunki o 3. stopniu nasilenia, stosowanie ABEMA+HTH wiązało się z niemal 40-krotnie większą szansą na wystąpienie zdarzenia w porównaniu do terapii HTH. Należy mieć na uwadze, iż w początkowym etapie stosowania ABEMA występujące biegunki o wyższych stopniach nasilenia wymagały leczenia, a także redukcji lub wstrzymania dawki ABEMA.

Stosowanie ABEMA+HTH wiązało się także ze znacznym zwiększeniem szansy wystąpienia neutropenii – odnotowano niemal 15-krotnie większą szansę (w tym także o 3 stopniu nasilenia; szansa większa ponad 30-krotnie) w porównaniu do HTH. Różnice były istotne statystycznie, szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Wyniki analizy bezpieczeństwa, mediana obserwacji: 54 mies.

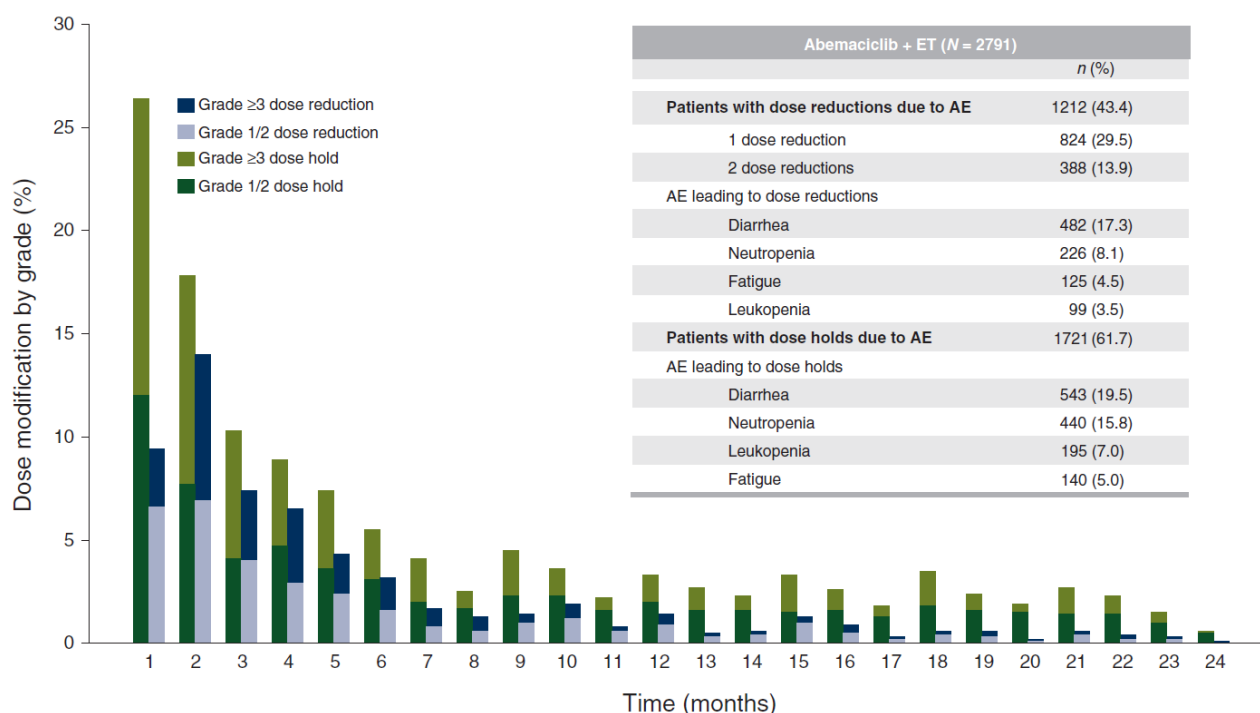
AEs	ABEMA + HTH N=2791; n (%)	HTH N=2800; n (%)	OR (95% CI)*	RD (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)
AEs ogółem	2746 (98,4%)	2488 (88,9%)	7,65 (5,57; 10,51)	9,53 (8,27; 10,79)	10,49 NNH (9,27; 12,08)
biegunka	2333 (83,6%)	244 (8,7%)	53,36 (45,24; 62,94)	74,88 (73,15; 76,60)	1,34 NNH (1,31; 1,37)
neutropenia	1281 (45,9%)	158 (5,6%)	14,19 (11,89; 16,93)	40,25 (38,22; 42,29)	2,48 NNH (2,36; 2,62)
zmęczenie	1140 (40,8%)	505 (18,0%)	3,14 (2,78; 3,55)	22,81 (20,50; 25,12)	4,38 NNH (3,98; 4,88)
leukopenia	1052 (37,7%)	186 (6,6%)	8,50 (7,19; 10,05)	31,05 (29,03; 33,07)	3,22 NNH (3,02; 3,44)
ból brzucha	996 (35,7%)	278 (9,9%)	5,03 (4,35; 5,83)	25,76 (23,66; 27,85)	3,88 NNH (3,59; 4,23)
nudności	825 (29,6%)	253 (9,0%)	4,22 (3,63; 4,92)	20,52 (18,53; 22,52)	4,87 NNH (4,44; 5,40)
ból stawów	740 (26,5%)	1060 (37,9%)	0,59 (0,53; 0,66)	-11,34 (-13,77; -8,91)	8,82 NNT (7,26; 11,22)
niedokrwistość	684 (24,5%)	108 (3,9%)	8,09 (6,55; 9,99)	20,65 (18,90; 22,40)	4,84 NNH (4,46; 5,29)
ból głowy	553 (19,8%)	425 (15,2%)	1,38 (1,20; 1,59)	4,64 (2,65; 6,62)	21,57 NNH (15,10; 37,78)
wymioty	491 (17,6%)	131 (4,7%)	4,35 (3,56; 5,32)	12,91 (11,30; 14,53)	7,74 NNH (6,88; 8,85)
uderzenia gorąca	431 (15,4%)	644 (23,0%)	0,61 (0,53; 0,70)	-7,56 (-9,61; -5,50)	13,23 NNT (10,40; 18,18)
Zdarzenia niepożądane o 3. stopniu nasilenia w skali CTCAE					

AEs ogółem	1289 (46,2%)	439 (15,7%)	4,62 (4,07; 5,24)	30,51 (28,22; 32,79)	3,28 NNH (3,05; 3,54)
biegunka	218 (7,8%)	6 (0,2%)	39,45 (17,50; 88,94)	7,60 (6,59; 8,61),	13,16 NNH (11,62; 15,18)
neutropenia	529 (19,0%)	20 (0,7%)	32,51 (20,73; 50,98)	18,24 (16,75; 19,73)	5,48 NNH (5,07; 5,97)

* dla wszystkich punktów końcowych, dla przedziałów ufności OR i RD wartość p wynosiła <0,0001

Łącznie stosowanie ABE wiązało się z koniecznością dyskontynuacji w związku ze zdarzeniami niepożądanymi u 315 pacjentów (11,3%), przy czym do głównych przyczyn należały biegunka (5,3%), zmęczenie (2,0%), neutropenie (0,9%) oraz ból brzucha (0,7%).

Poniżej przedstawiono odsetek pacjentów, u których konieczna była modyfikacja dawkowania ABE w związku z AEs. Największy odsetek pacjentów z modyfikacją dawki dotyczył 2 pierwszych miesięcy terapii, następnie wartości te (ok 7 mies.) w badaniu ulegały stabilizacji w przypadku wstrzymania dawki (ok 5%, odczytano z wykresu) oraz w przypadku redukcji dawki stopniowo zmniejszały się osiągając wartości bliskie 0% (odczytano z wykresu). Największy udział wśród zdarzeń niepożądanych prowadzących do wstrzymania lub redukcji dawki ABE dotyczył biegunki (odpowiednio 19,5% oraz 17,3%) oraz neutropenii (odpowiednio 15,8% oraz 8,1%).



Rys. 1. Modyfikacje dawki abemacyklibu – badanie monacheE (Rugo 2022).

Johnston 2026

Bezpieczeństwo (populacja ITT):

W momencie tej analizy wszyscy pacjenci zakończyli 2-letni okres leczenia w badaniu ~4 lata wcześniej. W konsekwencji nie było zmian w odstawieniach ani modyfikacjach dawki vs wcześniejsze analizy, a ogólne dane bezpieczeństwa są niezmienione i zgodne z wcześniejszymi raportami.

SAE w długoterminowej obserwacji (≥30 dni po zakończeniu leczenia w badaniu): 197 (7,5%) w grupie ABEMA + HTH vs 218 (8,1%) w grupie HTH, przy czym infekcje były najczęstszymi SAE w obu ramionach [52 (2,0%) vs 58 (2,2%)].

Rostogi 2025

Bezpieczeństwo (populacja ITT):

Nie zidentyfikowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. U wszystkich pacjentów, którzy weszli w okres długoterminowej obserwacji, nadal raportowano ciężkie działania niepożądane (SAE) niezależnie od związku przyczynowego, przy czym odsetek SAE był niższy w ramieniu ABEMA + HTH (6,5%) w porównaniu z ramieniem HTH (7,3%). Różnica ta wynikała głównie z większej liczby infekcji oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych w ramieniu HTH.

Royce 2022

Bezpieczeństwo (populacja ITT):

Zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (ang. Treatment emergent adverse events, TEAE): 98,4% w grupie ABEMA + HTH vs 88,8% w grupie HTH.

Najczęstsze TEAE ($\geq 20\%$): biegunka, infekcje, neutropenia, zmęczenie, leukopenia, nudności, niedokrwistość, ból głowy.

AE ≥ 3 stopnia: 49,7% w grupie ABEMA + HTH vs 16,3% w grupie HTH.

SAE: 15,2% w grupie ABEMA + HTH vs 8,8% w grupie HTH.

AE prowadzące do przerwania leczenia: 18,5% w grupie ABEMA + HTH vs 1,1% w grupie HTH.

Johnston 2022

Bezpieczeństwo (Populacja ITT):

Wszyscy leczeni pacjenci (2791 w grupie ABEMA + HTH oraz 2800 w grupie HTH) zakończyli leczenie w momencie odcięcia danych (data cutoff). Mediana czasu stosowania ABEMA wynosiła 24 mies. (IQR 17–24). Mediana czasu trwania terapii HTH w okresie leczenia w badaniu wynosiła 24 mies. (IQR 23,5–24) w obu grupach.

ABEMA + HTH vs HTH

- Najczęstsze zdarzenia niepożądane (ang. adverse events, AE) (dowolny stopień, dowolny związek z leczeniem):
 - w grupie ABEMA + HTH: biegunka, neutropenia, zmęczenie;
 - w grupie HTH: artralgia, uderzenia gorąca, zmęczenie.
- Żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (VTE) wystąpiły u 71 (2,5%) pacjentów w grupie ABEMA + HTH vs 19 (0,7%) pacjentów w grupie HTH.
- AE ≥ 3 stopnia oraz ciężkie AE (ang. serious adverse events, SAE) (w trakcie leczenia lub ≤ 30 dni po zakończeniu leczenia badania):
 - AE ≥ 3 stopnia: 1393 (49,9%) vs 472 (16,9%);
 - SAE: 433 (15,5%) vs 256 (9,1%).
- Najczęstsze AE stopnia 3-4:
 - neutropenia: 548 (19,6%) vs 24 (0,9%)
 - leukopenia: 318 (11,4%) vs 11 (0,4%);
 - biegunka: 218 (7,8%) vs 6 (0,2%).
- Najczęściej zgłaszane SAE (w obu grupach):
 - infekcje: 148 (5,3%) vs 81 (2,9%);
 - zaburzenia żołądkowo-jelitowe: 59 (2,1%) vs 17 (0,6%).
- Przerwanie leczenia z powodu AE:
 - przerwanie ABEMA i HTH: 180 (6,4%); najczęstsze przyczyny: biegunka 68 (2,4%), zmęczenie 28 (1,0%);
 - przerwanie HTH w grupie kontrolnej: 30 (1,1%); najczęstsze AE prowadzące do przerwania: artralgia 6 (0,2%).
- Modyfikacje leczenia ABEMA z powodu AE:
 - przerwanie (czasowe wstrzymanie) leczenia: 1721 (61,7%) pacjentów;
 - redukcje dawki: 1216 (43,6%); zwykle związane z biegunką, neutropenią lub zmęczeniem.
- Zgony z powodu AE (na leczeniu badanym lub ≤ 30 dni po zakończeniu):

- 15 (0,5%) w grupie ABEMA + HTH vs 11 (0,4%) w grupie HTH;
- 2 z 15 zgonów w grupie ABEMA (biegunka, zapalenie płuc) oceniono jako prawdopodobnie związane z leczeniem;
- w grupie HTH żaden zgon nie był uznany za związany z leczeniem.
- Długoterminowy follow-up: częstość SAE niezależnie od przyczynowości była niższa w grupie ABEMA + HTH: 116 (4,4%) vs 142 (5,4%) .

7.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Verzenios

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Verzenios, do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu abemacyklibem we wczesnym HR+, HER2- raku piersi należą:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenia (obejmują wszystkie zgłoszone terminy zalecane dla kategorii „Zakażenia i zarażenia pasożytnicze” klasyfikacji układów i narządów);
- zaburzenia krwi i układu chłonnego: neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, trombocytopenia, limfopenia;
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zmniejszenie łaknienia (apetytu);
- zaburzenia układu nerwowego: ból głowy;
- zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, wymioty, nudności, zapalenie jamy ustnej;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: zmęczenie.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (EudraVigilance) do 3 maja 2026 roku odnotowano ogółem 6 016 doniesienia o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Verzenios. Najczęściej występującymi zdarzeniami były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego oraz zaburzenia ogólne i dolegliwości w miejscu podania.

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17.03.2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrowia. poz. 19), aktualnie lek zawierający abemacyklib jest refundowany w PL B.9.FM. w ramach grupy limitowej 1210.0, Abemacyklib w poniższych wskazaniach:

- leczeniu przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) raka piersi,
- w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) abemacyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią albo rybocyklidem w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy HR+, HER2-ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu określonym klinicznie lub patomorfologicznie

Listę preparatów oraz ich warunki refundacji dla ocenianych technologii przedstawiono w załączniku 11.2.

8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Założenia

W analizie wpływu na budżet przyjęto następujące założenia:

- Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2027-2029;
- Przyjęto, że rok odpowiada 365,25 dnia;
- Średnią długość miesiąca wyznaczono jako: $365,25 / 12 = 30,4375$ dnia;
- W analizie kosztów zastosowano jednolitą jednostkę czasu, tj. cykl 28-dniowy (jednostka kalkulacyjna/rozliczeniowa na potrzeby porównań);
- Zgodnie z zapisami programu lekowego, dla rybocyklidu uwzględniono cykl 28-dniowy, obejmujący 21 dni podawania i 7 dni przerwy; koszt cyklu liczono dla 21 dni dawkowania;
- Zgodnie z zapisami programu lekowego dla abemacyklidu koszt cyklu wyznaczano dla 28 dni dawkowania w ramach cyklu 28-dniowego;
- Dla potrzeb kalkulacji kosztów hormonoterapię ujęto w cyklach 28-dniowych, analogicznie jak terapię skojarzoną z rybocyklidem i abemacyklidem, w celu zapewnienia spójności porównania kosztów; w wynikach BIA nie uwzględniano kosztów hormonoterapii, ponieważ przyjęto jej identyczne stosowanie w obu porównywanych scenariuszach (koszt nieróżniący)
- Liczbę cykli w roku wyznaczono jako: $365,25 / 28 = 13,044642857$, tj. ok. 13,045 cyklu/rok;
- Przelicznik z cyklu 28-dniowego na miesiąc wyznaczono jako: $30,4375 / 28 = 1,087053571$, tj. ok. 1,087;
- liczebność populacji docelowej dla wszystkich lat analizowanego horyzontu czasowego uwzględniono na podstawie liczebności populacji dla I roku BIA AWA nr OT.423.1.66.2024 Verzenios i WS.423.3.2025 Kisqali;
- Uwzględniono trzy warianty przejęcia udziałów rybocyklidu przez abemacyklib: 15%, 30% oraz 50%;
- Zgodnie z AWA Kisqali wyłączono eksemestan z analizowanych opcji hormonoterapii. Spośród hormonoterapii refundowane w omawianym wskazaniu są letrozol, anastrozol i tamoksyfen. Eksemestan nie jest terapią refundowaną w populacji docelowej, jest finansowany dla innego wskazania obejmującego chorych w stadium zaawansowanym raka piersi.

Koszty terapii**Tabela 12. Zestawienie kosztów stosowania poszczególnych technologii w analizie (opracowanie Agencji)**

Wyszczególnienie	Dawka/dzień	Koszt miesięczny - NFZ (PLN)	Koszt roczny - NFZ (PLN)
Abemacyklib	300 mg	■	■
Rybocyklib	400 mg	■	■
Letrozol	2,5 mg	■	■
Anastrozol	1 mg	■	■
Tamoksyfen	20 mg	■	■

■

- ■
- ■

Liczebność populacji i udziały w rynku**Tabela 13. Populacja docelowa – udziały w rynku**

		Scenariusz nowy		
		I rok	II rok	III rok
Rybocyklib + IA		■	■	■
Abemacyklib + HTH aktualnie refundowana w EBC		■	■	■
Populacja off-label (wariant podstawowy)		■	■	■
Abemacyklib + HTH	15%	■	■	■
	30%	■	■	■
	50%	■	■	■

*w trzecim roku analizowanego horyzontu pacjenci w grupie ABE nie otrzymują terapii celowanej

Na podstawie AWA Kisqali i Verzenio przyjęto, że liczebność populacji off-label wynosi ■ pacjentów. W niniejszym opracowaniu uwzględniono trzy warianty przejęcia udziałów rybocyklibu przez abemacyklib: 15% (wariant I), 30% (wariant II) oraz 50% (wariant III). W konsekwencji liczebność populacji leczonej abemacyklibem wyniesie odpowiednio:

- wariant I (15%): po ■ pacjentów.
- wariant II (30%): po ■ pacjentów.
- wariant III (50%): po ■ pacjentów.

Wariant	Interwencja	Roczny koszt terapii całej populacji - NFZ [mln PLN]			Łączne wydatki w okresie 3 lat [mln PLN]	Dodatkowe wydatki/oszczędności - NFZ [mln PLN]				Łączne wydatki inkrementalne dla ocenianej populacji [mln PLN]
		I rok	II rok	III rok		I rok	II rok	III rok	3 lata	
Scenariusz aktualny										
	Abemacyklib									
	Rybocyklib									
Scenariusz nowy										
I	Abemacyklib									
	Rybocyklib									
II	Abemacyklib									
	Rybocyklib									
III	Abemacyklib									
	Rybocyklib									

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2025 poz. 1461, z późn. zm.) oraz art. 40 ust. 3 ustawy o refundacji oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach, pismem z dnia 19.02.2026 r. znak PLR2.4506.21.2025.MK (data wpływu do AOTMiT: 19.02.2026 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne:

- abemacyklib;

w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.:

- Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) abemacyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu, u dorosłych pacjentów we wczesnym stadium raka piersi wykazującego ekspresję receptora hormonalnego i niewykazującego ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu.

W zleceniu MZ zawarto dodatkową prośbę o zajęcie stanowiska w sprawie zasadności ujednolicenia zapisów dla obu cyklibów (abemacyklibu i rybocyklibu) w kolumnie 2, pkt 1.2 „Leczenie wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi”, w szczególności w zakresie zapisu: „Rozpoczęcie terapii abemacyklibem albo rybocyklibem powinno mieć miejsce nie później niż 12 miesięcy od rozpoczęcia hormonoterapii neoadjuwantowej lub uzupełniającej (po radykalnym leczeniu operacyjnym)”.

Problem zdrowotny

Rak piersi (rak sutka) to nowotwór złośliwy powstający z komórek gruczołu piersiowego, który początkowo rozwija się w obrębie piersi, a w dalszym przebiegu może dawać przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych. Jest to najczęstszy nowotwór złośliwy występujący u kobiet. Rak piersi jest heterogennym nowotworem o różnych cechach biologicznych, rokowaniu i podatności na leczenie.

Nowotwór piersi jest najczęściej występującym nowotworem na świecie – według danych GLOBOCAN w 2022 r. u kobiet zdiagnozowano 2,3 mln nowych przypadków raka piersi, co czyni go najczęściej występującym nowotworem (23,8%) oraz przyczyną zgonów z powodu raka – około 670 tys. osób (15,4%).

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce – stanowił 23,55% wszystkich nowo rozpoznanych nowotworów w 2022 roku. Ogółem w 2022 r. odnotowano 21 554 zachorowań na raka piersi u kobiet (współczynnik zachorowalności 110,27/100 000) oraz 169 u mężczyzn (współczynnik zachorowalności 0,92/100 000). Dane z KRN dotyczące zachorowalności na raka piersi w 2022 roku w Polsce wskazują, że wzrasta ona wraz z wiekiem, przy czym szczyt zachorowań przypada na wiek 75-79 lat. Dane wskazują, że nowotwór złośliwy sutka w populacji kobiet stanowił drugą najczęściej występującą przyczynę zgonów na nowotwory złośliwe, zaraz po nowotworze płuc. Ogółem w 2022 roku odnotowano 6 611 (współczynnik umieralności 33,82/100 000) i 104 (współczynnik umieralności 0,57/100 000) zgony z powodu raka piersi, odpowiednio u kobiet i mężczyzn.

Analiza skuteczności

W ramach wyszukiwania odnaleziono 1 badanie rejestracyjne RCT III fazy: monarchE, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo abemacyklibu stosowanego jako terapia adjuwantowa w leczeniu HR+/HER-wczesnego raka piersi. Kohorta nr 2 z tego badania obejmuje część wnioskowanej populacji off-label.

W ramach wyszukiwania nie odnaleziono żadnych dowodów dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania abemacyklibu w populacji pacjentów z HR+/HER- wczesnym rakiem piersi, bez zajętych węzłów chłonnych.

Nie odnaleziono żadnych opracowań wtórnych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania abemacyklibu we wnioskowanej populacji off-label.

Wszystkie dotychczas opublikowane wyniki dla kohorty 2 z badania monarchE były niedojrzałe. Nie wykazano IS różnic dla żadnego z ocenianych punktów końcowych. Dane dla najdłuższego okresu obserwacji pochodzą z publikacji Johnston 2026 (mediana okresu obserwacji: 6,3 lat):

Kohorta 2.: Wyniki nieistotne statystycznie

- OS: 15/253 (5,9%) w ABEMA + HTH vs 16/264 (6,1%) w HTH; HR=0,966 (95%CI: 0,468; 1,992), p=0,92463.
- IDFS: trend liczbowo korzystny dla ABEMA + HTH vs HTH; HR=0,797 (95% CI: 0,508; 1,252), p=0,32478.
- DRFS: trend liczbowo korzystny dla ABEMA + HTH vs HTH; HR=0,902 (95% CI: 0,541; 1,505), p=0,69293.

Dodatkowo w publikacji Royce 2022, w której przedstawiono podsumowanie decyzji rejestracyjnej FDA dla stosowania abemacyklilu u pacjentów z wczesnym rakiem piersi wskazano, iż u pacjentów leczonych abemacyklilem w skojarzeniu z HTH występowało więcej działań niepożądanych niż u pacjentów leczonych wyłącznie HTH. Na podstawie aktualnych danych dostępnych do oceny nie uznano, aby to dodatkowe ryzyko związane z działaniami niepożądanymi było uzasadnione w przypadku pacjentów z kohorty 2.

Ocena zasadności ujednolicenia zapisów dla obu cyklibów (abemacyklilu i rybocyklilu), w szczególności w zakresie zapisu: „Rozpoczęcie terapii abemacyklilem albo rybocyklilem powinno mieć miejsce nie później niż 12 miesięcy od rozpoczęcia hormonoterapii neoadjuwantowej lub uzupełniającej (po radykalnym leczeniu operacyjnym)”

W żadnej z publikacji nie przedstawiono informacji na temat rozpoczęcia terapii abemacyklilem nie później niż 12 miesięcy od rozpoczęcia hormonoterapii neoadjuwantowej lub uzupełniającej (po radykalnym leczeniu operacyjnym) – czyli zgodnie z aktualnymi warunkami stosowania rybocyklilu. W badaniu monarchE terapię abemacyklilem rozpoczynano nie później niż 3 miesiące od rozpoczęcia hormonoterapii neoadjuwantowej lub uzupełniającej (po radykalnym leczeniu operacyjnym).

Analiza bezpieczeństwa

Na podstawie AWA OT.423.1.66.2024 – populacja ITT badania monarchE

Poważne działania niepożądane bez względu na przyczynę były zgłaszane w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy rozpoczęli fazę follow-up. Wyższe wskaźniki zaobserwowano w grupie HTH (7,3%) w porównaniu z ABEMA+HTH (6,5%) głównie z powodu większej liczby zakażeń i zaburzeń żołądkowo-jelitowych w ramieniu HT.

Ogólnie stosowanie ABEMA+HTH w porównaniu do HTH wiązało się z niekorzystnym profilem bezpieczeństwa w ramach wszystkich zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u co najmniej 15% uczestników badania, z wyjątkiem bólu stawów oraz uderzeń gorąca, gdzie odnotowano istotą statystycznie mniejszą szansę na wystąpienie zdarzenia niepożądanego.

Szansa na wystąpienie dowolnego AE była ponad 7-krotnie większa w grupie pacjentów stosujących ABEMA+HTH, gdzie wystąpiły niemal u wszystkich pacjentów w porównaniu do grupy kontrolnej (HTH: 89%), różnice obserwowane między porównywanymi grupami były istotne statystycznie [OR=7,65 (95% CI: (5,57; 10,51), NNH=10,49]. W przypadku występowania AEs 3. stopnia nasilenia również odnotowano istotną statystycznie ponad 4-krotnie większą szansę u pacjentów otrzymujących ABEMA+HTH vs HTH (OR=4,62 (95% CI: 4,07; 5,24) NNH=3,28].

Warto także zwrócić uwagę na znacznie częstsze występowanie biegunek (w tym o nasileniu 3. stopnia) u pacjentów stosujących ABEMA. Wykazano ponad 50-krotnie większą szansę wystąpienia biegunki, a podanie ABEMA 13 pacjentom związane było z 10 dodatkowymi pacjentami, u których wystąpi objaw. Również w przypadku biegunki o 3. stopniu nasilenia, stosowanie ABEMA+HTH wiązało się z niemal 40-krotnie większą szansą na wystąpienie zdarzenia w porównaniu do terapii HTH. Należy mieć na uwadze, iż w początkowym etapie stosowania ABEMA występujące biegunki o wyższych stopniach nasilenia wymagały leczenia, a także redukcji lub wstrzymania dawki ABEMA.

Johnston 2026

Bezpieczeństwo (populacja ITT):

W momencie tej analizy wszyscy pacjenci zakończyli 2-letni okres leczenia w badaniu ~4 lata wcześniej. W konsekwencji nie było zmian w odstawieniach ani modyfikacjach dawki vs wcześniejsze analizy, a ogólne dane bezpieczeństwa są niezmienione i zgodne z wcześniejszymi raportami.

SAE w długoterminowej obserwacji (≥ 30 dni po zakończeniu leczenia w badaniu): 197 (7,5%) w grupie ABEMA + HTH vs 218 (8,1%) w grupie HTH, przy czym infekcje były najczęstszymi SAE w obu ramionach [52 (2,0%) vs 58 (2,2%)].

Rostogi 2025

Bezpieczeństwo (populacja ITT):

Nie zidentyfikowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. U wszystkich pacjentów, którzy weszli w okres długoterminowej obserwacji, nadal raportowano ciężkie działania niepożądane (SAE) niezależnie od związku przyczynowego, przy czym odsetek SAE był niższy w ramieniu ABEMA + HTH (6,5%) w porównaniu z ramieniem HTH (7,3%). Różnica ta wynikała głównie z większej liczby infekcji oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych w ramieniu HTH.

Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Verzenios

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Verzenios, do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu abemacyklibem we wczesnym HR+, HER2- raku piersi należą:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenia (obejmują wszystkie zgłoszone terminy zalecane dla kategorii „Zakażenia i zarażenia pasożytnicze” klasyfikacji układów i narządów);
- zaburzenia krwi i układu chłonnego: neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, trombocytopenia, limfopenia;
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zmniejszenie łaknienia (apetytu);
- zaburzenia układu nerwowego: ból głowy;
- zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, wymioty, nudności, zapalenie jamy ustnej;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: zmęczenie.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (EudraVigilance) do 3 maja 2026 roku odnotowano ogółem 6 016 doniesienia o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Verzenios. Najczęściej występującymi zdarzeniami były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego oraz zaburzenia ogólne i dolegliwości w miejscu podania.

Rekomendacje kliniczne

W wyniku wyszukiwania włączono następujące dokumenty opisujące wytyczne: NCCN 2025 – edycja polska, NCCN 2026, ASCO 2024, ESMO 2024, NICE 2025.

We wszystkich wskazano, że podstawą leczenia adjuwantowego u chorych na HR+/HER2- raka piersi jest hormonoterapia (HTH), a u części chorych, w zależności od ryzyka nawrotu, stosuje się również chemioterapię.

Abemacyklib w leczeniu adjuwantowym jest rekomendowany do rozważenia jako intensyfikacja terapii u pacjentek z HR+/HER2- wczesnym rakiem piersi o wysokim ryzyku nawrotu: w NCCN (2-letnie leczenie w skojarzeniu z HTH u chorych wysokiego ryzyka), w ASCO (2 lata + HTH ≥ 5 lat u pacjentek spełniających kryteria populacji ITT monarchE), w ESMO (do rozważenia przez 2 lata + HTH u chorych ze stadium III lub wysokiego ryzyka stadium II) oraz w NICE (abemacyklib + HTH jako opcja u pacjentek z zajęтыми węzłami chłonnymi, o wysokim ryzyku).

Pozostałe elementy postępowania wymieniane w opisanych wytycznych obejmują: rybocyklib (adjuwantowo w określonych populacjach ryzyka), wykorzystanie 21-genowego testu RT-PCR do wsparcia decyzji o chemioterapii (NCCN 2025: „rozważyć w przypadku dostępności”; NCCN 2026: „stanowczo rozważyć”), a także olaparyb u pacjentów z mutacją gBRCA1/2m oraz bisfosfoniany u kobiet bez czynności jajników (ESMO).

Dodatkowo w ramach wyszukiwania odnaleziono również rekomendacje dotyczące szczegółów stosowania inhibitorów CDK4/6 w ramach terapii adjuwantowej wczesnego raka piersi [O’Keefe 2024 i Jerzak 2025]. Ich treść jest zgodna z opisanymi w niniejszym raporcie wytycznymi.

W żadnym z dokumentów nie przedstawiono zaleceń dla stosowania abemacyklibu w ramach ocenianego wskazania off-label.

Ocena zasadności ujednolicenia zapisów dla obu cyklibów (abemacyklibu i rybocyklibu), w szczególności w zakresie zapisu: „Rozpoczęcie terapii abemacyklibem albo rybocyklibem powinno mieć miejsce nie później niż

12 miesięcy od rozpoczęcia hormonoterapii neoadjuwantowej lub uzupełniającej (po radykalnym leczeniu operacyjnym)”

W żadnym z dokumentów nie przedstawiono zaleceń dla rozpoczynania terapii abemacyklibem nie później niż 12 miesięcy od rozpoczęcia hormonoterapii neoadjuwantowej lub uzupełniającej (po radykalnym leczeniu operacyjnym) – czyli zgodnie z aktualnymi warunkami stosowania rybocyklibu.

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2027-2029.

W ramach analizy oszacowano koszty terapii przez 3 lata tej samej populacji pacjentów – nie uwzględniono dochodzenia i odchodzenia pacjentów z terapii.

Na podstawie AWA Kisqali i Verzenio przyjęto, że liczebność populacji off-label wynosi [] pacjentów. W niniejszym opracowaniu uwzględniono trzy warianty przejęcia udziałów rybocyklibu przez abemacyklib: 15% (wariant I), 30% (wariant II) oraz 50% (wariant III). W konsekwencji liczebność populacji leczonej abemacyklibem wyniesie odpowiednio: wariant I (15%): po [] pacjentów/ wariant II (30%): po [] pacjentów/ wariant III (50%): po [] pacjentów.

[]

[]

- []
- []
- []

[]

- []
- []

[]

Opinia ekspertów klinicznych

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem otrzymano 2 opinie, od:

- dr n. med. Katarzyny Pogody - Przewodniczącej Zarządu Sekcji Raka Piersi PTOK;
- dr n. med. Joanny Streb - Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej.

Stanowisko Doktor Katarzyny Pogody ws. stosowania abemacyklibu w ocenianym wskazaniu off-label: „W mojej ocenie potrzebne są dodatkowe dane medyczne wskazujące na skuteczność abemacyklibu, zwłaszcza w populacji NO, aby móc bezpiecznie stosować tę terapię. Onkolodzy w krajach sąsiednich nie stosują abemacyklibu poza rejestracją, również mając na uwadze brak danych naukowych. Wartościowe byłoby przeprowadzenie takich badań przez producenta leku.”

Stanowisko Doktor Joanny Streb ws. stosowania abemacyklibu w ocenianym wskazaniu off-label: „(...) Można by uznać, że formalnie abemacyklib nie powinien być stosowany zamiennie z rybocyklibem u pacjentek spełniających kryteria NATALEE, ale niespełniających kryteriów monarchE (szczególnie NO). W grupie nakładającej się (N1-N3 wysokiego ryzyka) wybór między lekami powinien uwzględniać profil działań niepożądanych (biegunka dla abemacyklibu, neutropenia i wydłużenie QTc dla rybocyklibu), schemat dawkowania (2 vs 3 lata) i preferencje pacjentki. Nie mniej jednak biorąc pod uwagę wyniki badania monarchE, oraz że istotność statystyczną w zakresie OS udowodniono tylko dla abemacyklibu, szczególnie w grupie chorych o wysokim ryzyku nawrotu, z zajęciem węzłów chłonnych, tożsamy mechanizm działania i potencjalny efekt klasy (choć dla palpocyklibu takiego efektu nie stwierdzono we leczeniu chorych na HR+HER- wczesnego raka piersi)

może to stanowić istotny argument kliniczny za stosowaniem abemacyklibu również w proponowanej grupie chorych bez zajęcia węzłów chłonnych (off-label)”

10. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Johnston 2022	Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, et al.; monarchE Committee Members. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2023 Jan;24(1):77-90. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00694-5. Epub 2022 Dec 6. PMID: 36493792; PMCID: PMC11200328
Johnston 2026	Johnston S, Martin M, O'Shaughnessy J, et al. Overall survival with abemaciclib in early breast cancer. <i>Ann Oncol.</i> 2026 Feb;37(2):155-165. doi: 10.1016/j.annonc.2025.10.005. Epub 2025 Oct 17. PMID: 41110697
Johnston 2026 suppl	Supplementary Appendix. Supplement to Johnston S, Martin M, O'Shaughnessy J, et al. Overall Survival with Abemaciclib in Early Breast Cancer
Rastogi 2025	Rastogi P, O'Shaughnessy J, Martin M, et al. Adjuvant Abemaciclib Plus Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative, High-Risk Early Breast Cancer: Results From a Preplanned monarchE Overall Survival Interim Analysis, Including 5-Year Efficacy Outcomes. <i>J Clin Oncol.</i> 2024 Mar 20;42(9):987-993. doi: 10.1200/JCO.23.01994. Epub 2024 Jan 9. Erratum in: <i>J Clin Oncol.</i> 2024 Jun 10;42(17):2111. doi: 10.1200/JCO.24.00711. Erratum in: <i>J Clin Oncol.</i> 2025 Jan;43(1):113. doi: 10.1200/JCO-24-02469. PMID: 38194616; PMCID: PMC10950161
Royce 2022	Royce M, Osgood C, Mulkey F, et al. FDA Approval Summary: Abemaciclib With Endocrine Therapy for High-Risk Early Breast Cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2022 Apr 10;40(11):1155-1162. doi: 10.1200/JCO.21.02742. Epub 2022 Jan 27. PMID: 35084948; PMCID: PMC8987222

Rekomendacje kliniczne

ASCO 2024	Freedman RA, Caswell-Jin JL, Hassett M, et al. ASCO Rapid Recommendations. Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer—Cyclin-Dependent Kinase 4 and 6 Inhibitors: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. <i>J Clin Oncol</i> 42, 2233-2235 (2024), Volume 42, Issue 18. DOI https://doi.org/10.1200/JCO.24.00886 [dostęp: 06.05.2026 r.]
ESMO 2024	Loibl S, André F, Bachelot T, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> , Volume 35, Issue 2, 2024, p.159-182. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.016 [dostęp: 06.05.2026 r.]
NCCN 2025 edycja polska	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) for Poland. Breast Cancer Version 4.2025 — July 14, 2025. https://kom.nio.gov.pl/uploads/attachments/e4464aa737d04fe0bf8fe452bedb257580390/wytyczne-postepowania-diagnostyczno-terapeutycznego-w-raku-piersi-adaptacja-nccn-042025.pdf [dostęp: 06.05.2026 r.]
NCCN 2026	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer Version 2.2026 — February 27, 2026. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf [dostęp: 06.05.2026 r.]
NICE 2025	National Institute for Health and Care Excellence. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. NICE guideline. Published: 18 July 2018. Last updated: 14 April 2025. www.nice.org.uk/guidance/ng101 [dostęp: 06.05.2026 r.]

Pozostałe publikacje

AWA Kisqali	Opracowanie nr WS.423.3.2025. Analiza weryfikacyjna, Wniosek o objęcie refundacją leku Kisqali (rybocyklib). w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/030/AWA/30_WS%20423%203%202025%20Kisqali%20AWA%20BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 06.05.2026 r.]
AWA Verzenios	Opracowanie nr OT.423.1.66.2024. Analiza weryfikacyjna, Wniosek o objęcie refundacją leku Verzenios (abemacyklib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/191/AWA/191_AWA_OT.423.1.66.2024_Verzenios_BIP_REOPT_R.pdf [dostęp: 06.05.2026 r.]
ChPL Kisqali	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kisqali. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 06.05.2026 r.]
ChPL Verzenios	Charakterystyka Produktu Leczniczego Verzenios. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 06.05.2026 r.]
Obwieszczenie MZ	https://www.gov.pl/web/zdrowie/sprostowanie-do-obwieszczenia-ministra-zdrowia-z-dnia-17-marca-2026-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2026-r
AWA Kisqali	Opracowanie nr WS.423.3.2025. Analiza weryfikacyjna, Wniosek o objęcie refundacją leku Kisqali (rybocyklib). w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/030/AWA/30_WS%20423%203%202025%20Kisqali%20AWA%20BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 06.05.2026 r.]
PL B.9.FM	Projekt programu lekowego B.9.FM

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 14.04.2026 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
78	(((((((resect*[Title/Abstract]) OR (operati*[Title/Abstract]) OR (surg*[Title/Abstract]) OR (adjuvant*[Title/Abstract]) OR ("surgery" [Subheading])) AND (((HR-positive breast cancer) OR (hormone receptor positive breast cancer) OR (HR+ breast cancer) OR (((hormone receptor positive) OR (hormone positive) OR (HR-positive)) AND (((((((((((((((Ca breast*[Title/Abstract]) OR (((breast*[Title/Abstract]) AND (gland[Title/Abstract])) AND (cancer*[Title/Abstract])) OR (((breast*[Title/Abstract]) AND (gland[Title/Abstract])) AND (neoplas*[Title/Abstract])) OR ((breast*[Title/Abstract]) AND (cancer*[Title/Abstract])) OR ((breast*[Title/Abstract]) AND (malignan*[Title/Abstract])) OR ((breast*[Title/Abstract]) AND (neoplas*[Title/Abstract])) OR ((breast*[Title/Abstract]) AND (tumo*[Title/Abstract])) OR ((breast*[Title/Abstract]) AND (carcinoma*[Title/Abstract])) OR (((breast*[Title/Abstract]) AND (tumo*[Title/Abstract]) AND (malignan*[Title/Abstract])) OR (((breast*[Title/Abstract]) AND (neoplas*[Title/Abstract]) AND (malignan*[Title/Abstract])) OR (((cancer*[Title/Abstract]) AND (mamma*[Title/Abstract]) AND (gland[Title/Abstract])) OR ((mamma*[Title/Abstract]) AND (cancer*[Title/Abstract])) OR ((mamma*[Title/Abstract]) AND (malignan*[Title/Abstract])) OR (((mamma*[Title/Abstract]) AND (gland[Title/Abstract]) AND (malignan*[Title/Abstract])) OR (((mamma*[Title/Abstract]) AND (human*[Title/Abstract]) AND (neoplas*[Title/Abstract])) OR (((mamma*[Title/Abstract]) AND (human*[Title/Abstract]) AND (carcinoma*[Title/Abstract])) OR ("Breast Neoplasms"[Mesh]))) AND (((((((abemaciclib[Title/Abstract]) OR (LY2835219[Title/Abstract]) OR (LY-2835219[Title/Abstract]) OR (LY 2835219[Title/Abstract]) OR (LY2385219[Title/Abstract]) OR (Verzenio[Title/Abstract]) OR (verzenios[Title/Abstract]) OR (abemaciclib mesylate[Title/Abstract]) OR ("abemaciclib" [Supplementary Concept]))	179
77	(((((((resect*[Title/Abstract]) OR (operati*[Title/Abstract]) OR (surg*[Title/Abstract]) OR (adjuvant*[Title/Abstract]) OR ("surgery" [Subheading])) AND (((HR-positive breast cancer) OR (hormone receptor positive breast cancer) OR (HR+ breast cancer) OR (((hormone receptor positive) OR (hormone positive) OR (HR-positive)) AND (((((((((((((((Ca breast*[Title/Abstract]) OR (((breast*[Title/Abstract]) AND (gland[Title/Abstract])) AND (cancer*[Title/Abstract])) OR (((breast*[Title/Abstract]) AND (gland[Title/Abstract])) AND (neoplas*[Title/Abstract])) OR ((breast*[Title/Abstract]) AND (cancer*[Title/Abstract])) OR ((breast*[Title/Abstract]) AND (malignan*[Title/Abstract])) OR ((breast*[Title/Abstract]) AND (neoplas*[Title/Abstract])) OR ((breast*[Title/Abstract]) AND (tumo*[Title/Abstract])) OR ((breast*[Title/Abstract]) AND (carcinoma*[Title/Abstract])) OR (((breast*[Title/Abstract]) AND (tumo*[Title/Abstract]) AND (malignan*[Title/Abstract])) OR (((breast*[Title/Abstract]) AND (neoplas*[Title/Abstract]) AND (malignan*[Title/Abstract])) OR (((cancer*[Title/Abstract]) AND (mamma*[Title/Abstract]) AND (gland[Title/Abstract])) OR ((mamma*[Title/Abstract]) AND (cancer*[Title/Abstract])) OR ((mamma*[Title/Abstract]) AND (malignan*[Title/Abstract])) OR (((mamma*[Title/Abstract]) AND (gland[Title/Abstract]) AND (malignan*[Title/Abstract])) OR (((mamma*[Title/Abstract]) AND (human*[Title/Abstract]) AND (neoplas*[Title/Abstract])) OR (((mamma*[Title/Abstract]) AND (human*[Title/Abstract]) AND (carcinoma*[Title/Abstract])) OR ("Breast Neoplasms"[Mesh])))	12,792
76	(((resect*[Title/Abstract]) OR (operati*[Title/Abstract]) OR (surg*[Title/Abstract]) OR (adjuvant*[Title/Abstract]) OR ("surgery" [Subheading]))	4,940,833
75	(((resect*[Title/Abstract]) OR (operati*[Title/Abstract]) OR (surg*[Title/Abstract]) OR (adjuvant*[Title/Abstract]))	3,864,932
74	resect*[Title/Abstract]	489,332
73	operati*[Title/Abstract]	1,339,907
72	surg*[Title/Abstract]	2,769,956
71	adjuvant*[Title/Abstract]	198,298
70	"surgery" [Subheading]	2,527,670
69	(((HR-positive breast cancer) OR (hormone receptor positive breast cancer) OR (HR+ breast cancer) OR (((hormone receptor positive) OR (hormone positive) OR (HR-positive)) AND (((((((((((((((Ca breast*[Title/Abstract]) OR (((breast*[Title/Abstract]) AND (gland[Title/Abstract])) AND (cancer*[Title/Abstract])) OR (((breast*[Title/Abstract]) AND (gland[Title/Abstract])) AND (neoplas*[Title/Abstract])) OR ((breast*[Title/Abstract]) AND (cancer*[Title/Abstract])) OR ((breast*[Title/Abstract]) AND (malignan*[Title/Abstract])) OR ((breast*[Title/Abstract]) AND (neoplas*[Title/Abstract])) OR ((breast*[Title/Abstract]) AND (tumo*[Title/Abstract])) OR ((breast*[Title/Abstract]) AND (carcinoma*[Title/Abstract])) OR (((breast*[Title/Abstract]) AND (tumo*[Title/Abstract]) AND (malignan*[Title/Abstract])) OR (((breast*[Title/Abstract]) AND (neoplas*[Title/Abstract]) AND (malignan*[Title/Abstract])) OR (((cancer*[Title/Abstract]) AND (mamma*[Title/Abstract]) AND (gland[Title/Abstract])) OR ((mamma*[Title/Abstract]) AND (cancer*[Title/Abstract])) OR ((mamma*[Title/Abstract]) AND (malignan*[Title/Abstract])) OR (((mamma*[Title/Abstract]) AND (gland[Title/Abstract]) AND (malignan*[Title/Abstract])) OR (((mamma*[Title/Abstract]) AND (human*[Title/Abstract]) AND (neoplas*[Title/Abstract])) OR (((mamma*[Title/Abstract]) AND (human*[Title/Abstract]) AND (carcinoma*[Title/Abstract])) OR ("Breast Neoplasms"[Mesh])))	39,669

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	(cancer*[Title/Abstract])) OR ((mamma*[Title/Abstract]) AND (malignan*[Title/Abstract])) OR (((mamma*[Title/Abstract]) AND (gland[Title/Abstract])) AND (malignan*[Title/Abstract])) OR (((mamma*[Title/Abstract]) AND (human*[Title/Abstract])) AND (neoplas*[Title/Abstract])) OR (((mamma*[Title/Abstract]) AND (human*[Title/Abstract])) AND (carcinoma*[Title/Abstract])) OR ("Breast Neoplasms"[Mesh]))	
68	HR-positive breast cancer	1,799
67	hormone receptor positive breast cancer	21,231
66	HR+ breast cancer	20,474
65	((((hormone receptor positive) OR (hormone positive)) OR (HR-positive)) AND (((((((((((((((Ca breast*[Title/Abstract]) OR (((breast*[Title/Abstract]) AND (gland[Title/Abstract])) AND (cancer*[Title/Abstract])) OR (((breast*[Title/Abstract]) AND (gland[Title/Abstract])) AND (neoplas*[Title/Abstract])) OR ((breast*[Title/Abstract]) AND (cancer*[Title/Abstract])) OR ((breast*[Title/Abstract]) AND (malignan*[Title/Abstract])) OR ((breast*[Title/Abstract]) AND (neoplas*[Title/Abstract])) OR ((breast*[Title/Abstract]) AND (tumo*[Title/Abstract])) OR ((breast*[Title/Abstract]) AND (carcinoma*[Title/Abstract])) OR (((breast*[Title/Abstract]) AND (tumo*[Title/Abstract]) AND (malignan*[Title/Abstract])) OR (((breast*[Title/Abstract]) AND (neoplas*[Title/Abstract]) AND (malignan*[Title/Abstract])) OR (((cancer*[Title/Abstract]) AND (mamma*[Title/Abstract]) AND (gland[Title/Abstract])) OR ((mamma*[Title/Abstract]) AND (cancer*[Title/Abstract])) OR ((mamma*[Title/Abstract]) AND (malignan*[Title/Abstract])) OR (((mamma*[Title/Abstract]) AND (gland[Title/Abstract])) AND (malignan*[Title/Abstract])) OR (((mamma*[Title/Abstract]) AND (human*[Title/Abstract])) AND (neoplas*[Title/Abstract])) OR (((mamma*[Title/Abstract]) AND (human*[Title/Abstract])) AND (carcinoma*[Title/Abstract])) OR ("Breast Neoplasms"[Mesh]))	24,809
64	((hormone receptor positive) OR (hormone positive)) OR (HR-positive)	154,624
63	HR-positive	1,855
62	hormone positive	154,386
61	hormone receptor positive	46,367
55	((((((((abemaciclib[Title/Abstract]) OR (LY2835219[Title/Abstract])) OR (LY-2835219[Title/Abstract])) OR (LY 2835219[Title/Abstract])) OR (LY2385219[Title/Abstract])) OR (Verzenio[Title/Abstract])) OR (verzenios[Title/Abstract])) OR (abemaciclib mesylate[Title/Abstract])) OR ("abemaciclib" [Supplementary Concept])	1,405
54	((((((((abemaciclib[Title/Abstract]) OR (LY2835219[Title/Abstract])) OR (LY-2835219[Title/Abstract])) OR (LY 2835219[Title/Abstract])) OR (LY2385219[Title/Abstract])) OR (Verzenio[Title/Abstract])) OR (verzenios[Title/Abstract])) OR (abemaciclib mesylate[Title/Abstract]))	1,372
53	yulareb[Title/Abstract]	0
52	yulareb[Title/Abstract] - Schema: all	0
51	ramiven[Title/Abstract]	0
50	ramiven[Title/Abstract] - Schema: all	0
49	LY 2835210[Title/Abstract]	0
48	LY 2835210[Title/Abstract] - Schema: all	0
47	LY-2835210[Title/Abstract]	0
46	LY-2835210[Title/Abstract] - Schema: all	0
45	LY2835210[Title/Abstract]	0
44	LY2835210[Title/Abstract] - Schema: all	0
43	abemaciclib methanesulfonate[Title/Abstract]	0
42	abemaciclib methanesulfonate[Title/Abstract] - Schema: all	0
41	abemaciclib mesylate[Title/Abstract]	2
40	verzenios[Title/Abstract]	3
39	Verzenio[Title/Abstract]	22
38	LY2385219[Title/Abstract]	2
37	LY-2385219[Title/Abstract]	0
36	LY-2385219[Title/Abstract] - Schema: all	0

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
35	LY 2385219[Title/Abstract]	0
34	LY 2385219[Title/Abstract] - Schema: all	0
33	LY 2835219[Title/Abstract]	1
32	LY-2835219[Title/Abstract]	1
31	LY2835219[Title/Abstract]	42
30	abemaciclib[Title/Abstract]	1,347
29	"abemaciclib" [Supplementary Concept]	587
28	((((((((((((Ca breast*[Title/Abstract]) OR (((breast*[Title/Abstract]) AND (gland[Title/Abstract]) AND (cancer*[Title/Abstract]))) OR (((breast*[Title/Abstract]) AND (gland[Title/Abstract]) AND (neoplas*[Title/Abstract]))) OR ((breast*[Title/Abstract]) AND (cancer*[Title/Abstract]))) OR ((breast*[Title/Abstract]) AND (malignan*[Title/Abstract]))) OR ((breast*[Title/Abstract]) AND (neoplas*[Title/Abstract]))) OR ((breast*[Title/Abstract]) AND (tumo*[Title/Abstract]))) OR ((breast*[Title/Abstract]) AND (carcinoma*[Title/Abstract]))) OR (((breast*[Title/Abstract]) AND (tumo*[Title/Abstract]) AND (malignan*[Title/Abstract]))) OR (((breast*[Title/Abstract]) AND (neoplas*[Title/Abstract]) AND (malignan*[Title/Abstract]))) OR (((cancer*[Title/Abstract]) AND (mamma*[Title/Abstract]) AND (gland[Title/Abstract]))) OR ((mamma*[Title/Abstract]) AND (cancer*[Title/Abstract]))) OR ((mamma*[Title/Abstract]) AND (malignan*[Title/Abstract]))) OR (((mamma*[Title/Abstract]) AND (gland[Title/Abstract]) AND (malignan*[Title/Abstract]))) OR (((mamma*[Title/Abstract]) AND (human*[Title/Abstract]) AND (neoplas*[Title/Abstract]))) OR (((mamma*[Title/Abstract]) AND (human*[Title/Abstract]) AND (carcinoma*[Title/Abstract]))) OR ("Breast Neoplasms"[Mesh]))	601,367
27	((((((((((((Ca breast*[Title/Abstract]) OR (((breast*[Title/Abstract]) AND (gland[Title/Abstract]) AND (cancer*[Title/Abstract]))) OR (((breast*[Title/Abstract]) AND (gland[Title/Abstract]) AND (neoplas*[Title/Abstract]))) OR ((breast*[Title/Abstract]) AND (cancer*[Title/Abstract]))) OR ((breast*[Title/Abstract]) AND (malignan*[Title/Abstract]))) OR ((breast*[Title/Abstract]) AND (neoplas*[Title/Abstract]))) OR ((breast*[Title/Abstract]) AND (tumo*[Title/Abstract]))) OR ((breast*[Title/Abstract]) AND (carcinoma*[Title/Abstract]))) OR (((breast*[Title/Abstract]) AND (tumo*[Title/Abstract]) AND (malignan*[Title/Abstract]))) OR (((breast*[Title/Abstract]) AND (neoplas*[Title/Abstract]) AND (malignan*[Title/Abstract]))) OR (((cancer*[Title/Abstract]) AND (mamma*[Title/Abstract]) AND (gland[Title/Abstract]))) OR ((mamma*[Title/Abstract]) AND (cancer*[Title/Abstract]))) OR ((mamma*[Title/Abstract]) AND (malignan*[Title/Abstract]))) OR (((mamma*[Title/Abstract]) AND (gland[Title/Abstract]) AND (malignan*[Title/Abstract]))) OR (((mamma*[Title/Abstract]) AND (human*[Title/Abstract]) AND (neoplas*[Title/Abstract]))) OR (((mamma*[Title/Abstract]) AND (human*[Title/Abstract]) AND (carcinoma*[Title/Abstract])))	546,246
26	((mamma*[Title/Abstract]) AND (human*[Title/Abstract])) AND (carcinoma*[Title/Abstract])	7,993
25	((mamma*[Title/Abstract]) AND (human*[Title/Abstract])) AND (neoplas*[Title/Abstract])	2,813
24	((mamma*[Title/Abstract]) AND (gland[Title/Abstract])) AND (malignan*[Title/Abstract])	2,136
23	(mamma*[Title/Abstract]) AND (malignan*[Title/Abstract])	13,019
22	(mamma*[Title/Abstract]) AND (cancer*[Title/Abstract])	56,635
21	((cancer*[Title/Abstract]) AND (mamma*[Title/Abstract])) AND (gland[Title/Abstract])	6,739
20	((breast*[Title/Abstract]) AND (neoplas*[Title/Abstract])) AND (malignan*[Title/Abstract])	8,052
19	((breast*[Title/Abstract]) AND (tumo*[Title/Abstract])) AND (malignan*[Title/Abstract])	37,803
18	(breast*[Title/Abstract]) AND (carcinoma*[Title/Abstract])	87,179
17	(breast*[Title/Abstract]) AND (tumo*[Title/Abstract])	214,198
16	(breast*[Title/Abstract]) AND (neoplas*[Title/Abstract])	33,07
15	(breast*[Title/Abstract]) AND (malignan*[Title/Abstract])	64,753
14	(breast*[Title/Abstract]) AND (cancer*[Title/Abstract])	461,052
13	((breast*[Title/Abstract]) AND (gland[Title/Abstract])) AND (neoplas*[Title/Abstract])	1,732
12	((breast*[Title/Abstract]) AND (gland[Title/Abstract])) AND (cancer*[Title/Abstract])	6,924
11	Ca breast*[Title/Abstract]	31
10	human*[Title/Abstract]	3,649,680
9	mamma*[Title/Abstract]	492,066
8	carcinoma*[Title/Abstract]	879,854

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
7	tumo*[Title/Abstract]	2,361,677
6	malignan*[Title/Abstract]	803,537
5	neoplas*[Title/Abstract]	498,872
4	cancer*[Title/Abstract]	2,711,323
3	gland[Title/Abstract]	221,294
2	breast*[Title/Abstract]	646,615
1	"Breast Neoplasms"[Mesh]	381,098

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 14.04.2026 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp breast cancer/	653518
2	breast*.ab,kf,kw,ti.	858307
3	gland.ab,kf,kw,ti.	209543
4	cancer*.ab,kf,kw,ti.	3717247
5	neoplas*.ab,kf,kw,ti.	545772
6	malignan*.ab,kf,kw,ti.	1085110
7	tumo*.ab,kf,kw,ti.	3035443
8	carcinoma*.ab,kf,kw,ti.	1099717
9	mamma*.ab,kf,kw,ti.	497542
10	human*.ab,kf,kw,ti.	4140336
11	Ca breast*.ab,kf,kw,ti.	179
12	2 and 3 and 4	9769
13	2 and 3 and 5	1943
14	2 and 4	657251
15	2 and 6	94017
16	2 and 5	42692
17	2 and 7	319484
18	2 and 8	116621
19	2 and 6 and 7	55297
20	2 and 5 and 6	13063
21	3 and 4 and 9	8838
22	4 and 9	73917
23	6 and 9	16126
24	3 and 6 and 9	2581
25	3 and 6 and 9	2581
26	5 and 9 and 10	3172
27	8 and 9 and 10	9136
28	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27	750210
29	1 or 28	872845
30	exp hormone receptor positive breast cancer/	19694
31	hormone receptor positive.ab,kf,kw,ti.	13985
32	hormone positive.ab,kf,kw,ti.	1074

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
33	hormone receptor-positive.ab,kf,kw,ti.	13985
34	HR-positive.ab,kf,kw,ti.	3735
35	31 or 32 or 33 or 34	17688
36	30 or 35	33381
37	HR+ breast cancer.ab,kf,kw,ti.	1182
38	29 and 36	32996
39	37 or 38	33187
40	exp abemaciclib/	4956
41	LY2835219.ab,kf,kw,ti.	88
42	LY-2835219.ab,kf,kw,ti.	1
43	LY 2835219.ab,kf,kw,ti.	1
44	LY 2385219.ab,kf,kw,ti.	0
45	LY-2385219.ab,kf,kw,ti.	0
46	LY2385219.ab,kf,kw,ti.	2
47	Verzenio.ab,kf,kw,ti.	25
48	verzenios.ab,kf,kw,ti.	3
49	abemaciclib mesylate.ab,kf,kw,ti.	2
50	abemaciclib mesylate.ab,kf,kw,ti.	2
51	abemaciclib methanesulfonate.ab,kf,kw,ti.	0
52	LY2835210.ab,kf,kw,ti.	0
53	LY-2835210.ab,kf,kw,ti.	0
54	LY 2835210.ab,kf,kw,ti.	0
55	ramiven.ab,kf,kw,ti.	0
56	yulareb.ab,kf,kw,ti.	0
57	abemaciclib.ab,kf,kw,ti.	2878
58	41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57	2930
59	40 or 58	5155
60	exp surgery/	6449326
61	adjuvant.ab,hw,kf,kw,ti.	402909
62	surg*.ab,hw,kf,kw,ti.	4533955
63	operati*.ab,hw,kf,kw,ti.	1917882
64	resect*.ab,hw,kf,kw,ti.	737251
65	61 or 62 or 63 or 64	5842100
66	60 or 65	8335850
67	39 and 66	15459
68	59 and 67	663

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 14.04.2026 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	21637
#2	(breast*):ti,ab,kw	72855
#3	(gland):ti,ab,kw	7132

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#4	(cancer*):ti,ab,kw	232136
#5	(neoplas*):ti,ab,kw	134580
#6	(malignan*):ti,ab,kw	38206
#7	(tumo*):ti,ab,kw	105458
#8	(carcinoma*):ti,ab,kw	56020
#9	(mamma*):ti,ab,kw	4464
#10	(human*):ti,ab,kw	1415887
#11	(Ca breast*):ti,ab,kw	683
#12	#2 and #3 and #4	186
#13	#2 and #3 and #5	123
#14	#2 and #4	51105
#15	#2 and #6	4373
#16	#2 and #5	27814
#17	#2 and #7	15232
#18	#2 and #8	5083
#19	#2 and #7 and #6	1792
#20	#2 and #5 and #6	3155
#21	#4 and #9 and #3	78
#22	#9 and #4	1411
#23	#9 and #6	186
#24	#9 and #3 and #6	13
#25	#9 and #10 and #5	945
#26	#9 and #10 and #8	319
#27	#11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26	54409
#28	#1 or #27	54409
#29	(hormone receptor positive)	4660
#30	(hormone positive)	7970
#31	(hormone receptor-positive)	3138
#32	(HR-positive)	632
#33	#29 or #30 or #31 or #32	8118
#34	#28 and #33	4591
#35	MeSH descriptor: [General Surgery] explode all trees	533
#36	(adjuvant):ti,ab,kw	44708
#37	(surg*):ti,ab,kw	380619
#38	(operati*):ti,ab,kw	139012
#39	(resect*):ti,ab,kw	39268
#40	#36 or #37 or #38 or #39	450741
#41	#35 or #40	450741
#42	#34 and #41	2607
#43	(abemaciclib)	514
#44	(LY2835219)	46
#45	(LY-2835219)	0

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#46	(LY 2835219)	0
#47	(LY 2385219)	0
#48	(LY-2385219)	0
#49	(LY2385219)	0
#50	(Verzenio)	5
#51	(verzenios)	23
#52	(abemaciclib mesylate)	0
#53	(abemaciclib mesylate)	0
#54	(abemaciclib methanesulfonate)	0
#55	(LY2835210)	0
#56	(LY-2835210)	0
#57	(LY 2835210)	0
#58	(ramiven)	1
#59	(yulareb)	0
#60	#43 or #44 or #50 or #51 or #58	522
#61	#42 and #60	104

11.2. Refundowane produkty Abemacyklibu

Tabela 18. Refundowane produkty Abemacyklibu

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	GTIN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Abemaciclibum	Verzenios, tabl. powł., 100 mg	70 szt.	05014602500986	9869,04	10461,18	10461,18	bezpłatny	0
	Verzenios, tabl. powł., 150 mg	70 szt.	05014602500993	9869,04	10461,18	10461,18	bezpłatny	0
	Verzenios, tabl. powł., 50 mg	70 szt.	05014602500979	9869,04	10461,18	10461,18	bezpłatny	0

Skróty: CD – cena detaliczna; CHB – cena hurtowa brutto; PO – poziom odpłatności; UCZ – urzędowa cena zbytu; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r.