



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Augtyro (repotrektynib)
we wskazaniu:
w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów
z ROS1-dodatnim, zaawansowanym
nie drobnokomórkowym
rakiem płuca (NDRP)**

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2026

Nr: OTLI.425.1.2025.1

Data ukończenia: 20.02.2026

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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), 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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: firm farmaceutycznych, których dane m.in. o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.

Zakres wyłączenia jawności: informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (t.j. Dz. U. 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (t.j. Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: firmy farmaceutyczne, których dane m.in. o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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) i 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)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 – nie dotyczy.

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.

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. 2024 r., poz. 930 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

AHRQ	Agencja ds. Badań i Jakości Opieki Zdrowotnej (ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>)
AJCC	Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka (ang. <i>American Joint Committee on Cancer</i>)
ALAT	aminotransferaza alaninowa
ALK	kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i>)
ALP	fosfataza alkaliczna (ang. <i>alkaline phosphatase</i>)
ANC	całkowita liczba neutrofili (ang. <i>absolute neutrophil count</i>)
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>)
ASPAT	aminotrasferaza asparaginianowa
ATP	adenozynotrójfosforan
BCIR	Zaslepiona Niezależna Centralna Ocena Radiologiczna (ang. <i>Blinded Independent Central Radiology Review</i>)
CBR	wskaźnik korzyści klinicznej (ang. <i>clinical benefit rate</i>)
CE	oznakowanie zgodności europejskiej (fr. <i>Conformité Européenne</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CNS-PFS	przeżycie wolne od progresji w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (ang. <i>central nervous system progression-free survival</i>)
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
CTA	oznaczenie analityczne stosowane w badaniu klinicznym (ang. <i>clinical trial assay</i>)
DOR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
ECOG	(ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EGFR	inhibitor receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>)
EKG	elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC QLQ-C30	Europejska Organizacja Badań i Leczenia Raka – Kwestionariusz Jakości Życia (wersja podstawowa, 30 pytań) (ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30</i>)
EPAR	(ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
EQ-5D	kwestionariusz oceny poziomu jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia – 5 obszarów (ang. <i>EuroQoL – 5 dimensions</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
ESS	efektywna wielkość próby (ang. <i>effective sample size</i>)
EXP	rozszerzona kohorta pacjentów (ang. <i>expansion cohort</i>)
FAERS	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FISH	fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (ang. <i>fluorescence in situ hybridization</i>)
G-BA	(niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>)

GKV	Ustawowe Ubezpieczenie Zdrowotne w Niemczech (niem. <i>gesetzliche Krankenversicherung</i>)
HR	współczynnik hazardu (ang. <i>hazard ratio</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICHT	immunochemioterapia
IC-ORR	wewnątrzczaszkowy wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>intracranial objective response rate</i>)
IHC	immunohistochemia (ang. <i>immunohistochemistry</i>)
ILD	śródmiażdżowa choroba płuc (ang. <i>interstitial lung disease</i>)
IQWiG	(niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
IT	immunoterapia
IVD	test do diagnostyki <i>in vitro</i> (ang. <i>in vitro diagnostics</i>)
KK	konsultant krajowy
KRAS+	obecność rearanżacji genu KRAS
LY	lata życia (ang. <i>life years</i>)
MAIC	dopasowane, skorygowane porównanie pośrednie (ang. <i>Matching-Adjusted Indirect Comparison</i>)
NBP	Narodowy Bank Polski
NCCN	(ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NCI-CTCAE	kryteria wspólnej terminologii dla zdarzeń niepożądanych opracowane przez Narodowy Instytut Raka (ang. <i>National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NE	nie oszacowano (ang. <i>not estimated</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGS	sekwencjonowanie nowej generacji (ang. <i>next generation sequencing</i>)
NHS	Narodowa Służba Zdrowia (ang. <i>National Health Service</i>)
NICE	(ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NNT RMST	liczba pacjentów, których trzeba leczyć na podstawie ograniczonego średniego czasu przeżycia (ang. <i>number needed to treat – restricted mean survival time</i>)
NTRK+	obecność rearanżacji genu NTRK
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PLT	płytki krwi (ang. <i>platelet</i>)
PR	odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
PRO	wyniki raportowane przez pacjentów (ang. <i>patient reported outcomes</i>)
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life years</i>)

QLQ-LC13	Kwestionariusz Jakości Życia – Moduł dla pacjentów z rakiem płuca (13 pozycji) (ang. <i>Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer Module (13 items)</i>)
qPCR	ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. <i>quantitative Polymerase Chain Reaction</i>)
RECIST	kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)
ROS1+	obecność rearanżacji genu ROS1
RSS	mechanizmy dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing schemes</i>)
RT-PCR	reakcja łańcuchową polimerazy z odwrotną transkrypcją (ang. <i>reverse-transcription polymerase chain reaction</i>)
SABR	radioterapia stereotaktyczna ablacyjna (ang. <i>stereotactic ablative radiotherapy</i>)
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SAP	plan analizy statystycznej (ang. <i>statistical analysis plan</i>)
SD	choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>)
SRS	radiochirurgia stereotaktyczna (ang. <i>stereotactic radiosurgery</i>)
TEAE	zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i>)
TKI	inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i>)
TRAE	zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse event</i>)
TRK	kinaza receptora tropomiozyny (ang. <i>tropomyosin receptor kinase</i>)
TTR	czas do odpowiedzi (ang. <i>time to response</i>)
ULN	górną granicą normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WAC	hurtowa cena nabycia (ang. <i>wholesale acquisition cost</i>)
WBRT	radioterapia całego mózgu (ang. <i>whole brain radiotherapy</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści.....	6
Podsumowanie.....	8
1. Przedmiot analizy.....	9
1.1. Informacje podstawowe.....	9
1.2. Szczegółowe warunki stosowania	10
1.2.1. Przeciwwskazania	10
1.2.2. Diagnostyka	10
1.2.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji	10
1.2.2.2. Monitorowanie	10
1.3. Podsumowanie przedmiotu analizy	11
2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	12
2.1. Problem zdrowotny	12
2.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	12
2.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	13
2.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	13
2.5. Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	14
3. Wielkość populacji docelowej.....	15
3.1. Szacowanie wielkości populacji.....	15
3.1.1. Opis metodyki	15
3.1.2. Wyniki oszacowań.....	16
3.2. Podsumowanie szacowania populacji.....	16
4. Dowody naukowe.....	17
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	17
4.2. Opis badań	18
4.2.1. Opis komparatora.....	20
4.2.2. Opis punktów końcowych	20
4.3. Kryteria populacji docelowej	21
4.4. Ocena jakości badań.....	21
4.5. Podsumowanie jakości materiału dowodowego	21
5. Ocena siły interwencji	23
5.1. Ocena skuteczności klinicznej	23
5.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania	25
5.3. Ograniczenia analizy klinicznej	26
5.4. Podsumowanie siły interwencji	27
6. Ocena wpływu na budżet.....	28
6.1. Oszacowanie kosztów interwencji i komparatora	28

6.1.1.	Założenia	28
6.1.2.	Wyniki	28
6.2.	Wpływ na budżet Funduszu Medycznego.....	30
6.2.1.	Założenia	30
6.2.2.	Wyniki	30
6.3.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	30
6.4.	Ograniczenia oceny wpływu na budżet.....	33
6.5.	Podsumowanie oceny wpływu na budżet.....	34
7.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	35
8.	Źródła	37
9.	Załączniki	39
9.1.	Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	39
9.2.	Strategia wyszukiwania	41
9.3.	Diagram selekcji publikacji	42
9.4.	Kryteria populacji docelowej	44
9.5.	Ocena jakości badań.....	47
9.6.	Strategia wyszukiwania HTA	49
9.7.	Diagram selekcji publikacji HTA	50

Podsumowanie

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce w przedmiotowym wskazaniu obejmują: inhibitory kinazy tyrozynowej (tj. entrektynib i kryzotynib) oraz chemioterapię.

Należy zaznaczyć, że populacja chorych w ocenianym wskazaniu obejmuje również pacjentów uprzednio leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI), a zatem jest ona szersza niż populacja pacjentów leczonych entrektynibem i kryzotynibem. Obecnie w Polsce, w leczeniu pacjentów po uprzedniej terapii TKI, można zastosować jedynie chemioterapię.

2. Siła interwencji na podstawie badania TRIDENT-1 (ROS1+ NDRP)

a) Skuteczność

- (nieleczeni uprzednio TKI vs. leczeni uprzednio TKI) – data odcięcia danych: 19.12.2022 r.
 - Mediana przeżycia całkowitego (OS): nie oszacowano vs. 25,1 miesiąca.
 - Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS): 35,7 miesiąca vs. 9 miesiąca.
- Wyniki skal kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30 i QLQ-LC13 były w większości stabilne w kolejnych cyklach leczenia, zarówno u pacjentów leczonych wcześniej TKI, jaki i u chorych, którzy nie byli uprzednio leczeni.
- (nieleczeni uprzednio TKI vs. leczeni uprzednio TKI) – data odcięcia danych: 15.10.2023 r.
 - Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR): 76,9% vs. 42,1%.
 - Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR): 33,6 miesiąca vs. 9,7 miesiąca.
 - Mediana czasu do odpowiedzi (TTR): 1,8 miesiąca w obu grupach.
 - Wewnętrzczaskowy wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (IC-ORR): 85,7% vs. 38,5%.
 - Wskaźnik korzyści klinicznej (CBR): 92,9% vs. 74,4%.

b) Bezpieczeństwo

- Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) wystąpiły u 99,5% pacjentów.
- Najczęściej zgłaszane TEAEs obejmowały zawroty głowy (62,9%), zaburzenia smaku (51,5%), zaparcia (40,3%), anemię (38,4%) i parestezje (35,1%).
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) zgłoszono u ok. 95% chorych, a ok. 8% pacjentów miało SAEs związane z leczeniem.
- TEAEs prowadzące do zgonu wystąpiły u 6,8% pacjentów.

3. Jakość dowodów naukowych (badanie TRIDENT-1)

- Jakość badania oceniono wg narzędzia NICE na 7/8 punktów. Punkty odjęto w domenie odnoszącej się do rekrutacji pacjentów, która nie odbywała się w sposób konsekwentny.
- Główne ograniczenia badania:
 - brak grupy kontrolnej (badanie jednoramienne);
 - niedojrzałe dane dotyczące OS;
 - istnieje ryzyko, że radioterapia wpłynęła na wyniki skuteczności u pacjentów z przerzutami do mózgu – dopuszczono krótki odstęp czasu między radioterapią a leczeniem repotrektynibem (min. 14 dni);
 - globalny protokół badania był zmodyfikowany łącznie 12 razy (część ze zmian była wprowadzana już w trakcie trwania badania);
 - mediana wieku populacji w badaniu (56 lat) była niższa niż mediana zachorowań na NDRP (ok. 70 lat).

4. Wielkość populacji docelowej

- Prognozowana wielkość populacji docelowej w I. roku (2026 r.): 370 (350 – 390) osobo lat.
- Prognozowana wielkość populacji docelowej w II. roku (2027 r.): 370 (350 – 400) osobo-lat.

1. Przedmiot analizy

1.1. Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	AUGTYRO 40 mg kapsułki twarde. Każda kapsułka twarda zawiera 40 mg repotrektyribu. Nr GTIN: brak. AUGTYRO 160 mg kapsułki twarde. Każda kapsułka twarda zawiera 160 mg repotrektyribu. Nr GTIN: brak.
Substancja czynna	Repotrektyrib
Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy Augtyro w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP). Kod ICD-10: C34 Kod ICD-11: 2C25.Y & XA57M6 & XH1DU4
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Produkt leczniczy Augtyro w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych oraz młodzieży w wieku 12 lat i starszej z zaawansowanymi guzami litymi wykazującymi ekspresję fuzji genu NTRK i którzy: - otrzymywali wcześniej inhibitor NTRK lub - nie otrzymywali wcześniej inhibitora NTRK, a opcje leczenia, które nie są ukierunkowane na NTRK, zapewniają ograniczone korzyści kliniczne lub zostały wyczerpane.
Dawkowanie	Zalecana dawka u dorosłych wynosi 160 mg repotrektyribu raz na dobę przez 14 dni, a następnie 160 mg repotrektyribu dwa razy na dobę do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania	Repotrektyrib jest inhibitorem protoonkogennej białkowej kinazy tyrozynowej ROS1, kinaz tyrozynowych receptora tropomiozyny (ang. <i>tropomyosin receptor kinase</i> , TRK) TRKA, TRKB, TRKC i kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i> , ALK), z wartościami IC50 od 0,05 do 1,04 nM. Białka fuzyjne zawierające domeny ROS1 lub TRK mogą wzbudzać potencjał nowotworowy poprzez nadmierną aktywację dalszych szlaków sygnałowych, prowadzących do nieograniczonej proliferacji komórek. Repotrektyrib wiąże się wewnątrz granicy kieszeni wiążącej ATP (adenozynotrójfosforan) i unika sterycznej interferencji zarówno w przypadku mutacji w regionie „ <i>solvent front</i> ”, jak i mutacji regionów bramkowych (ang. <i>gatekeeper</i>).
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01EX28
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> , PSURs). Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu leku Augtyro.
Data dopuszczenia do obrotu	Data dopuszczenia do obrotu: 13.01.2025 r. Nr dopuszczenia do obrotu: Augtyro 40 mg: EU/1/24/1883/001 (60 kapsułek), EU/1/24/1883/002 (120 kapsułek); Augtyro 160 mg: EU/1/24/1883/003 (20 kapsułek), EU/1/24/1883/004 (60 kapsułek).
Podmiot odpowiedzialny	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867, Irlandia

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie ChPL Augtyro, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/augtyro-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 17.07.2025] oraz EPAR Augtyro, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/augtyro-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 17.07.2025].

Repotrektyrib jest inhibitorem protoonkogennej białkowej kinazy tyrozynowej ROS1, kinaz tyrozynowych receptora tropomiozyny (TRK) i kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK). Poprzez swoje działanie lek Augtyro zapobiega namnażaniu się komórek nowotworu, spowalniając jego rozwój. Obecnie w Polsce, w leczeniu dorosłych pacjentów z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, wykorzystuje się inne inhibitory kinazy tyrozynowej, takie jak: entrektyrib i kryzotynib, których mechanizm działania jest zbliżony do mechanizmu ocenianej technologii.

1.2. Szczegółowe warunki stosowania

1.2.1. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: celulozę mikrokryształiczną, sodu laurylosiarczan, kroskarmelozę sodową, krzemionkę koloidalną bezwodną, magnezu stearynian (tylko w przypadku kapsułek twardych 160 mg), żelatynę, tytanu dwutlenek (E171), błękit brylantowy (E133 – tylko w przypadku kapsułek twardych 160 mg), szelak (E904), indygokarmin (E132).
- Nie należy stosować produktu leczniczego Augtyro u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.
- Nie należy stosować produktu leczniczego Augtyro w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia repotrektynibem.

Komentarz analityków

Nie wiadomo, czy repotrektynib lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego piersią dziecka. Należy przerwać karmienie piersią w trakcie leczenia produktem leczniczym Augtyro i przez 10 dni po przyjęciu ostatniej dawki.

1.2.2. Diagnostyka

1.2.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji

Na podstawie informacji zawartych w ChPL oraz EPAR Augtyro, w opinii analityków Agencji, diagnostyka przy kwalifikacji do leczenia repotrektynibem powinna obejmować:

- morfologię krwi z rozmazem;
- test do diagnostyki *in vitro* (ang. *in vitro diagnostics*, IVD) z oznakowaniem zgodności europejskiej (fr. *Conformité Européenne*, CE) lub inny zwalidowany test do oceny statusu ROS1;
- badania czynności wątroby: ALAT, ASPAT, bilirubina całkowita;
- klirens kreatyniny;
- poziom fosfatazy alkalicznej (ALP);
- stężenie wapnia, magnezu i potasu w surowicy;
- badanie czynności serca – EKG;
- wykonanie testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym.

Komentarz analityków

Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia³ z dnia 24 marca 2024 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, badania genetyczne oceniające status ROS1 są obecnie finansowane ze środków publicznych.

1.2.2.2. Monitorowanie

- Należy monitorować pacjentów pod kątem występowania nowych lub nasilających się objawów płucnych wskazujących na śródmiąższową chorobę płuc (ang. *interstitial lung disease*, ILD) / stan zapalny płuc.
- Należy niezwłocznie poddać ocenie pacjentów z objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi (np. ból, zmiany ruchomości, deformacje) złamań.
- Należy kontrolować czynność wątroby, w tym aktywność ALAT, ASPAT i stężenie bilirubiny zgodnie ze stanem klinicznym pacjenta.

³ Zarządzenie Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 24 stycznia 2024 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego https://www.nfz.gov.pl/gfx/nfz/userfiles/public/zarzadzenia_prezesa/zarzadzenia_2024/zarzadzenie_7-2024-dgl.pdf [dostęp: 4.11.2025].

- Należy monitorować nasilenie działań niepożądanych ze strony OUN (ośrodkowego układu nerwowego).

1.3. Podsumowanie przedmiotu analizy

Augtyro to lek przeciwnowotworowy zawierający repotrektyrib, zarejestrowany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ROS1-dodatnim, zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) oraz guzami litymi wykazującymi ekspresję fuzji genu NTRK.

Działanie repotrektyribu polega na hamowaniu kinaz tyrozynowych ROS1, TRK i ALK, a tym samym hamowaniu proliferacji komórek nowotworowych. Mechanizm działania leku Augtyro jest zbliżony do mechanizmu działania substancji czynnych entrektyrib i kryzotynib, które są obecnie refundowane w Polsce w leczeniu pacjentów z ROS1-dodatnim NDRP.

Lek Augtyro nie posiada statusu leku sierocego. Badania wymagane do diagnostyki oraz monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

2.1. Problem zdrowotny

Niedrobnokomórkowy, ROS1-dodatni rak płuca (NDRP)⁴

ICD-10:

C34 – Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca

ICD-11:

2C25.Y – Inne określone nowotwory złośliwe oskrzela lub płuca

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) stanowi ponad 80–90% wszystkich przypadków raka płuca. Obejmuje on nowotwory niepłaskonabłonkowe (np. gruczolakoraka, raka wielkomórkowego i inne typy komórkowe) oraz raka płaskonabłonkowego.

NDRP z rearanżacją genu ROS1 został opisany jako odrębny typ molekularny, występujący u około 1–2% pacjentów z NDRP. Podobnie jak w przypadku nowotworów z rearanżacją genu ALK, pacjenci z ROS1-dodatnim NDRP to najczęściej osoby młodsze, niepalące lub palące sporadycznie, u których występuje histologia gruczolakoraka. Częstość występowania ROS1-dodatniego NDRP jest wyższa w populacji azjatyckiej z gruczolakorakiem niż w populacji kaukaskiej.

Powszechnie stosowane metody wykrywania translokacji genu ROS1 obejmują fluorescencyjną hybrydyzację in situ (ang. *fluorescence in situ hybridisation*, FISH), immunohistochemię (ang. *immunohistochemistry*, IHC), reakcję łańcuchową polimerazy z odwrotną transkrypcją (ang. *reverse-transcription polymerase chain reaction*, RT-PCR) i sekwencjonowanie nowej generacji (ang. *next generation sequencing*, NGS).

Preferowanym postępowaniem terapeutycznym pierwszego rzutu, w leczeniu zaawansowanego ROS1-dodatniego NDRP, jest terapia inhibitorami kinazy tyrozynowej ROS1. Chemioterapia oparta na pemetreksedzie pozostaje natomiast standardem leczenia w drugiej linii. W 2016 roku kryzotynib (inhibitor ALK pierwszej generacji) otrzymał rozszerzenie wskazania do leczenia ROS1+ NDRP. Podobnie entrektynib (inhibitor multikinazowy) – w 2020 r. uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w leczeniu pacjentów z ROS1+ niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem ROS1.

Pomimo skutecznego leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine kinase inhibitor*, TKI) niemal u wszystkich pacjentów z ROS1+ NDRP rozwija się oporność na leczenie, a choroba ulega progresji. Obecnie żaden produkt leczniczy z grupy inhibitorów ROS1 nie został zarejestrowany do stosowania w przypadku oporności i niepowodzenia wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem TKI.

2.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://ascopubs.org/jco/special/guidelines>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>).

⁴ EPAR Augtyro https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/augtyro-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 17.07.2025].

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 18.07.2025 r., a zaktualizowano w dniu 10.02.2026 r. Odnaleziono 5 dokumentów wytycznych. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. w leczeniu dorosłych pacjentów z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 9.1.

Podsumowanie

Dokument ESMO 2023 został opublikowany przed datą dopuszczenia produktu leczniczego Augtyro na terenie Unii Europejskiej. Wytyczne NCCN 2026, ASCO 2026 oraz ESMO 2025 uwzględniają ocenianą technologię w schematach leczenia pacjentów z ROS1-dodatnim NDRP.

Możliwości leczenia pacjentów z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca są coraz szersze, jednak nadal istnieją różnice w zaleceniach międzynarodowych towarzystw naukowych. Wszystkie analizowane wytyczne (PTOK 2025, ASCO 2026, ESMO 2023/2025, NCCN 2026) rekomendują stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej ROS1 w pierwszej linii leczenia pacjentów w ocenianym wskazaniu (kat. II A wg. PTOK), przy czym kryzotynib, entrektytib oraz **repotrektytib są najczęściej wskazywane jako preferowane opcje (umiarkowana/silna rekomendacja wg. ASCO; kat. 2A wg. NCCN)**. W wytycznych ESMO 2025 podkreśla się, że **repotrektytib powinien stanowić dodatkową opcję leczenia pacjentów w pierwszej linii (kat. III A)**. W przypadku braku dostępności lub braku tolerancji ww. opcji terapeutycznych można rozważyć również leczenie z wykorzystaniem cerytynibu (niska/warunkowa rekomendacja wg. ASCO) lub lorlatynibu (niska/warunkowa rekomendacja wg. ASCO; kat. 2A wg. NCCN). W dokumentach NCCN 2026 oraz ASCO 2026 jako dodatkową opcję w leczeniu pacjentów w ocenianym wskazaniu wymienia się także taletrektytib (kat. 2A wg NCCN; umiarkowana/silna rekomendacja wg. ASCO).

W drugiej i kolejnych liniach leczenia, **repotrektytib pozostaje jedną z rekomendowanych opcji terapeutycznych po wcześniejszym leczeniu innymi inhibitorami ROS1 (kat. III A wg. ESMO; umiarkowana/silna rekomendacja wg. ASCO; kat. 2A wg NCCN)**, ponadto zalecana jest również chemioterapia oparta na platynie (kat. IV A wg. ESMO). PTOK 2025 wskazuje dodatkowo na możliwość kontynuacji leczenia systemowego w skojarzeniu z leczeniem miejscowym w przypadku progresji ograniczonej do jednej lokalizacji (kat. III B).

Wnioski:

Według wytycznych klinicznych zalecane opcje terapeutyczne w leczeniu ROS1-dodatniego, zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca obejmują inhibitory kinazy tyrozynowej, takie jak kryzotynib, entrektytib, **repotrektytib** i taletrektytib. Dodatkowo w wybranych sytuacjach klinicznych zaleca się terapię z wykorzystaniem cerytynibu lub lorlatynibu.

W kolejnych liniach leczenia poza TKI rekomenduje się również chemioterapię opartą na platynie.

2.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Podsumowanie:

Produkt leczniczy Augtyro i substancja czynna repotrektytib nie były dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT.

2.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
 - kryzotynib,
 - entrektytib,
 - chemioterapia oparta na platynie w skojarzeniu z pemetreksedem;
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
 - kryzotynib,
 - entrektytib,
 - **repotrektytib**,
 - lorlatynib,

- certytinib,
- taletrektytib,
- chemioterapia oparta na platynie;
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: brak.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia⁵ z dnia 18.12.2025 r. we wskazaniu: monoterapia dorosłych pacjentów z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak;
- w ramach programu lekowego B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10:C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45) – w pierwszej i kolejnych liniach leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii):
 - entrektytib – (rearanżacja genu ROS1),
 - kryzotybib – (rearanżacja genów ALK lub ROS1);
- w ramach chemioterapii: karboplatyna, cisplatyna, pemetreksed.

We wskazaniu: niedrobnokomórkowy rak płuca (ICD-10: C34), obejmującym przedmiotową populację pacjentów, w ramach chemioterapii refundowane są dodatkowo następujące substancje czynne:

- w ramach chemioterapii:
 - cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, oktreotyd, paklitaksel, topotekan, winkrystyna, winorelbina, denosumab, nab-pakitaksel.

2.5. Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) z rearanżacją genu ROS1 został opisany jako odrębny typ molekularny, występujący u około 1–2% pacjentów z NDRP. Pacjenci z ROS1-dodatnim NDRP to najczęściej osoby młodsze, niepalące lub palące sporadycznie, u których występuje histologia gruczolakoraka.

Pomimo skutecznego leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej niemal u wszystkich pacjentów rozwija się oporność na leczenie, a choroba ulega progresji. Obecnie żaden produkt leczniczy z grupy inhibitorów ROS1 nie został zarejestrowany do stosowania w przypadku oporności i niepowodzenia wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem TKI.

Według wytycznych klinicznych zalecane opcje terapeutyczne w leczeniu ROS1-dodatniego, zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca obejmują inhibitory kinazy tyrozynowej, takie jak kryzotybib, entrektytib, repotrektytib i taletrektytib. Dodatkowo w wybranych sytuacjach klinicznych zaleca się terapię z wykorzystaniem certytinibu lub lorlatynibu. W kolejnych liniach leczenia poza TKI rekomenduje się również chemioterapię opartą na platynie.

Substancja czynna repotrektytib nie była wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT w ocenianym wskazaniu.

Entrektytib jest obecnie refundowany w Polsce w ramach programu lekowego B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10:C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45). Ponadto, refundacji w ramach ww. programu lekowego podlega również substancja czynna kryzotybib.

Należy podkreślić, że populacja chorych w ocenianym wskazaniu jest szersza niż populacje pacjentów leczonych entrektytibem i kryzotybibem, ponieważ uwzględnia również pacjentów uprzednio leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI). Obecnie w Polsce, w leczeniu pacjentów po uprzedniej terapii TKI, stosuje się chemioterapię.

⁵ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r> [dostęp: 29.01.2026].

3. Wielkość populacji docelowej

3.1. Szacowanie wielkości populacji

3.1.1. Opis metodyki

Poniżej przedstawiono liczbę pacjentów (unikalne numeru PESEL) z rozpoznaniem ICD-10: C.34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) w latach 2009-2025 (Tabela 2).

Tabela 2. Liczba dorosłych pacjentów, u których sprawozdano kod C.34 (kod ICD-10 główny lub współlistniejący) w latach 2009-2025

Rok	Liczba pacjentów	Rok	Liczba pacjentów
2009	68 982	2018	73 581
2010	67 234	2019	74 220
2011	67 820	2020	69 766
2012	69 326	2021	70 024
2013	70 237	2022	72 425
2014	71 838	2023	76 033
2015	73 428	2024	78 869
2016	73 575	2025*	62 430
2017	73 623		

*dotyczy danych sprawozdanych do 10.07.2025 r.
Źródło: Zintegrowany Model Analityczny CeZ (data odcięcia: 2025-07-10).

Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Augtyro, niedrobnokomórkowy rak płuca stanowi ok. 85% wszystkich nowotworów płuca, z czego u 1–2% pacjentów występuje rearanżacja genu ROS1. Ponadto odsetek pacjentów, u których diagnozuje się miejscowo zaawansowanego lub zaawansowanego NDRP w momencie rozpoznania wynosi ok. 35–40%⁶.

Do oszacowania prognozowanej liczby dorosłych pacjentów w ocenianym wskazaniu, tj. chorych z ROS1-dodatnim, zaawansowanym NDRP, wykorzystano dane zawarte w Tabela 2 oraz ww. założenia.

Prognozę populacji na kolejne lata przeprowadzono z wykorzystaniem zgeneralizowanego modelu liniowego. Wykorzystano model o rozkładzie Poissona oraz logarytmicznej funkcji wiążącej. W tabelach poniżej przedstawiono liczebność populacji w poszczególnych latach po uwzględnieniu powyższych założeń oraz oszacowaną, prognozowaną liczbę pacjentów na lata 2025-2027.

Tabela 3. Liczba dorosłych pacjentów w ocenianym wskazaniu w latach 2009-2024

Rok	Liczba pacjentów*	Rok	Liczba pacjentów*
2009	334	2017	357
2010	326	2018	356
2011	330	2019	360
2012	336	2020	338
2013	340	2021	339
2014	348	2022	351
2015	356	2023	368
2016	356	2024	382

*przybliżenie do jedności
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

⁶ M. Krzakowski, J. Jassem, A. Antczak et al, *Thoracic neoplasms*, Oncol Clin Pract. 2022. 18:13. doi: 10.5603/OCP.2021.0022 [dostęp: 10.10.2025].

Tabela 4. Prognozowana liczba dorosłych pacjentów w ocenianym wskazaniu na lata 2025-2027

Rok	2025	2026	2027
Prognozowana liczba pacjentów (95% CI)*	368 (349 – 389)	371 (349 – 393)	373 (350 – 398)

*przybliżenie do jedności

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Dodatkowo, w tabeli poniżej (Tabela 5) przedstawiono stanowisko eksperta klinicznego ujęte w Analizie Weryfikacyjnej Agencji do zlecenia 35/2021 dla leku Rozlytrek⁷. Należy podkreślić, że populacja chorych kwalifikujących się do przyjęcia entrektynibu (Rozlytrek) jest węższa niż populacja dla leku Augtyro, ponieważ nie uwzględnia pacjentów leczonych uprzednio ROS1 TKI.

Tabela 5. Podsumowanie opinii eksperta w zakresie liczebności populacji chorych na zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca z fuzją genu ROS1, którzy nie byli wcześniej leczeni ROS1 TKI

Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych w Polsce	Zapadalność w ciągu roku
prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski KK w dz. onkologii klinicznej	250	200

Źródło: AWA Rozlytrek [dostęp: 7.10.2025].

3.1.2. Wyniki oszacowań

Prognozowana wielkość populacji docelowej w I. roku (2026 r.): 370 (350 – 390; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

Prognozowana wielkość populacji docelowej w II. roku (2027 r.): 370 (350 – 400; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

3.2. Podsumowanie szacowania populacji

Szacuje się, populacja docelowa wyniesie ok. 370 (350 – 390) osobo-lat w pierwszym oraz ok. 370 (350 – 400) osobo-lat w drugim roku. Lek stosowany jest, dopóki obserwowana jest korzyść kliniczna. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła w badaniu rejestracyjnym 35,7 miesiąca wśród pacjentów nieleczonych uprzednio TKI i ok. 9 miesięcy w grupie chorych leczonych wcześniej inhibitorami kinazy tyrozynowej (DCO: 19.12.2022 r.).

Dodatkowo założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

⁷ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Rozlytrek (entrektynib) w ramach programu lekowego B.6.: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, Analiza weryfikacyjna, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/035/AWA/34_35_AWA_OT.4231.3.2021_Rozlytrek_AWA_2021.04.15_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 7.10.2025].

4. Dowody naukowe

4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących repotrektynibu we wskazaniu: monoterapia dorosłych pacjentów z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 4.08.2025 r., a zaktualizowano w dniu 30.01.2026 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 9.2. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole’a. Wyników wyszukiwania nie ograniczano względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 6. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	dorośli pacjenci z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP)	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Augtyro (repotrektynib)	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, brak publikacji pełnotekstowych, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

4.2. Opis badań

W ramach przeglądu systematycznego zakwalifikowano jeden⁸ artykuł, odstąpiono natomiast od jego opisu, ponieważ odnosił się do wyników głównego badania rejestracyjnego TRIDENT-1. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania rejestracyjnego produktu leczniczego Augtyro.

Tabela 7. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
TRIDENT-1 (NCT03093116) <i>Drilon 2024</i> <u>Typ badania:</u> interwencyjne <u>Źródło finansowania:</u> Turning Point Therapeutics, Inc.	<u>Badanie:</u> - fazy I/II, - jednoramienne, - otwarte, - wieloośrodkowe (w tym Polska). <u>Hipoteza/założenia:</u> <u>EXP-1*</u>: ORR (dolna granica 95% CI) > 66% – uznany za skuteczniejszy od kryzotynibu; <u>EXP-2</u>: ORR (dolna granica 95% CI) > 23% – uznany za skuteczniejszy od obecnie zatwierdzonej chemioterapii w leczeniu drugiej linii NDRP, obejmującej kombinację docetakselu i ramucyrumabu; <u>EXP-3</u>: ORR (dolna granica 95% CI) > 10% – uznany za skuteczny; <u>EXP-4</u>: ORR (dolna granica 95% CI) > 35% – uznany za skuteczniejszy od chemioterapii w pierwszej linii leczenia NDRP. <u>Czas obserwacji:</u> Mediana czasu obserwacji: ok. 27 miesięcy (ostatnia data odcięcia danych: 15.10.2023 r.).	Dorośli pacjenci z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym nowotworem litym (w tym pierwotne nowotwory ośrodkowego układu nerwowego), wykazującym fuzję genów ROS1 lub NTRK1-3. Aby pacjenci mogli wziąć udział w badaniu, musieli mieć potwierdzoną obecność fuzji genów ROS1 lub NTRK1-3, wykrytą za pomocą jednej z metod diagnostycznych, takich jak FISH, NGS, ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. <i>quantitative Polymerase Chain Reaction</i>, qPCR), lub specyficzny dla repotrekty nibu test kliniczny (ang. <i>clinical trial assay</i>, CTA). W II fazie badania pacjentów z ROS+ NDRP podzielono na 4 kohorty rozszerzające (EXP-1 – EXP-4) w oparciu o wcześniejsze leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej ROS1 oraz chemio- i immunoterapią. <u>Charakterystyka pacjentów z ROS1-dodatnim NDRP:</u> - kobiety stanowiły 62,5%, a mężczyźni 37,5%; - średnia wieku wyniosła 54,9 lat (mediana 56 lat); - rasa biała stanowiła 39%, a azjatycka 52,3%; - status ECOG: 0 – 35,6%; 1 – 64,1%; - obecność przerzutów do mózgu wg. BICR^a: 34,4%,	<u>Interwencja:</u> Repotrekty nib w dawce 160 mg raz dziennie doustnie. Po 14 dniach dawka repotrekty nibu mogła zostać zwiększona do 160 mg dwa razy dziennie w zależności od bezpieczeństwa i tolerancji u pacjenta. Leczenie kontynuowano do momentu radiologicznego postępu choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody przez pacjenta. <u>Komparator:</u> brak.	<u>Pierwszorzędowy:</u> - Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>, ORR) oceniany wg. BICR z potwierdzeniem odpowiedzi w oparciu o kryteria RECIST 1.1. (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>, version 1.1.). <u>Pozostałe (wybrane):</u> - Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS). - Wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. <i>patients reported outcomes</i>, PROs) na podstawie kwestionariuszy: EORTC-QLQ-C30^b i QLQ-LC13^c. - Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS). - Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>, DOR). - Wskaźnik korzyści klinicznej (ang. <i>clinical benefit rate</i>, CBR). - Czas do odpowiedzi (ang. <i>time to response</i>, TTR). - Wewnątrzczaszkowy wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>intracranial objective response rate</i>, IC-ORR). - Przeżycie wolne od progresji w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (ang. <i>central nervous</i>

⁸ Drilon A., Camidge R.D., Lin J.J. et al, *Repotrectinib in ROS1 Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer*, The New England Journal of Medicine 2024. 390(2): 118-131. doi: 10.1056/NEJMoa2302299 [dostęp: 4.08.2025].

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		- Leczenie TKI przed przystąpieniem do badania (N=107): - o kryzotynib – 77%, - o entrektytib – 21%, - o certynib – 3%. <u>Liczba pacjentów:</u> <u>łącznie: N=323</u> • EXP-1: n=121, • EXP-2: n=53, • EXP-3: n=42, • EXP-4: n=107.		<i>system progression-free survival, CNS-PFS).</i> • Częstość występowania i nasilenie zdarzeń niepożądanych.

*EXP – rozszerzona kohorta pacjentów (ang. *expansion cohort*)

^aBCIR – Zaslepiąca Niezależna Centralna Ocena Radiologiczna (ang. *Blinded Independent Central Radiology Review*)

^bEORTC QLQ-C30 – Kwestionariusz Jakości Życia Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (wersja podstawowa, 30 pytań) (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30*)

^cQLQ-LC13 – Kwestionariusz Jakości Życia – Moduł dla pacjentów z rakiem płuca (13 pozycji) (ang. *Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer Module (13 items)*)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Augtyro, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/augtyro-epar-public-assessment-report_en.pdf oraz <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03093116?intr=Repotrectinib&page=1&rank=10> [dostęp: 1.08.2025].

4.2.1. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym nie zastosowano komparatora. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi oraz analizą dostępnych w Polsce opcji terapeutycznych, komparatory w stosunku do ocenianej technologii mogłyby stanowić inhibitory kinazy tyrozynowej o podobnym mechanizmie działania, tj. entrektynib i kryzotynib, refundowane obecnie w ramach programu lekowego B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10:C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45). Populacja chorych w ocenianym wskazaniu jest jednak szersza niż populacje dla wybranych komparatorów, ponieważ uwzględnia również pacjentów uprzednio leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI). Należy podkreślić, że w obecnie w Polsce, w leczeniu pacjentów po uprzedniej terapii TKI, stosuje się chemioterapię.

4.2.2. Opis punktów końcowych

Badanie TRIDENT–1:

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
 - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) zdefiniowane jako czas od pierwszej dawki repotrektyribu do daty śmierci z jakiegokolwiek przyczyny – drugorzędowy punkt końcowy.
- Przeżycia wolnego od progresji:
 - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) zdefiniowane jako czas od pierwszej dawki repotrektyribu do pierwszego udokumentowania radiograficznej progresji choroby przez BICR przy użyciu kryteriów RECIST v1.1 lub do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej);
 - przeżycie wolne od progresji w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (ang. *central nervous system progression-free survival*, CNS-PFS) zdefiniowane jako czas od podania pierwszej dawki repotrektyribu do pierwszego udokumentowania radiograficznej progresji choroby w OUN lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej) + 1 dzień.
- Jakości życia:
 - zmiana od wartości wyjściowej w Kwestionariuszu Jakości Życia Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (wersja podstawowa, 30 pytań) (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30*, EORTC QLQ-C30);
 - zmiana od wartości wyjściowej w Kwestionariuszu Jakości Życia – Moduł dla pacjentów z rakiem płuca (13 pozycji) (ang. *Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer Module (13 items)*, QLQ-LC13).
- Wyleczenia: brak.
- Zastępczych punktów końcowych:
 - wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) zdefiniowany jako odsetek uczestników badania z potwierdzoną całkowitą (ang. *complete response*, CR) lub częściową (ang. *partial response*, PR) odpowiedzią na leczenie – **pierwszorzędowy punkt końcowy**;
 - czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR) zdefiniowany jako czas od pierwszej daty obiektywnej odpowiedzi (zarówno CR, jak i PR) do pierwszego udokumentowania radiograficznej progresji choroby, ocenianej według kryteriów RECIST v1.1;
 - wskaźnik korzyści klinicznej (ang. *clinical benefit rate*, CBR) zdefiniowany jako odsetek uczestników badania z CR, PR lub chorobą stabilną (ang. *stable disease*, SD);
 - czas do uzyskania odpowiedzi (ang. *time to response*, TTR) zdefiniowany jako czas od podania pierwszej dawki repotrektyribu do pierwszego udokumentowania obiektywnej odpowiedzi (zarówno CR, jak i PR), ocenianej według kryteriów RECIST v1.1;
 - wewnątrzczaszkowy wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *intracranial objective response rate*, IC-ORR) zdefiniowany jako procent uczestników z PR/CR, z mierzalnymi przerzutami do OUN na początku badania, na podstawie oceny wewnątrzczaszkowych zmian docelowych (guzów, które zostały zidentyfikowane jako cele leczenia w OUN), zmian niecelowych (inne zmiany nowotworowe, które nie zostały uznane za cele leczenia) oraz nowych zmian (nowe ogniska nowotworowe, które pojawiły się po rozpoczęciu leczenia).
- Bezpieczeństwa:

- częstość występowania i nasilenie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, ocenianych zgodnie z kryteriami wspólnej terminologii dla zdarzeń niepożądanych opracowanymi przez Narodowy Instytut Raka (ang. *National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE), v4.03.

Komentarz analityków

Zgodnie z dokumentem FDA⁹ (*Food and Drug Administration*): *Clinical Trial Endpoints for the Approval of Non-Small Cell Lung Cancer Drugs and Biologics*, całkowity czas przeżycia (OS) jest uznawany za standardowy punkt końcowy w badaniach klinicznych nad lekami stosowanymi w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP. Zapewnia on bezpośredni dowód na korzyść kliniczną dla pacjenta. Z kolei PFS dostarcza pośrednich dowodów na korzyść kliniczną i wymaga znacznego efektu leczenia oraz kontroli stroniczości w badaniu (szczególnie w badaniach otwartych). Nie wykazano natomiast wiarygodnej korelacji pomiędzy ORR a OS w leczeniu NDRP, dlatego ORR powinien być uznany za zastępczy punkt końcowy w przypadku, gdy efekt leczenia jest duży, a odpowiedzi trwałe. Stwierdzono natomiast, że ORR może stanowić podstawę przyspieszonego zatwierdzenia leku, szczególnie w badaniach jednoramiennych, gdzie brak grupy kontrolnej ogranicza możliwość oceny OS. W dokumencie podkreślono również, że wyniki jakości życia zgłaszane przez pacjentów (PROs) mogą stanowić bezpośredni dowód korzyści klinicznej ocenianej terapii, jeśli są one dobrze zdefiniowane, wiarygodne i oceniane w badaniach randomizowanych. Podsumowując, dobór punktów końcowych w badaniu TRIDENT-1 wydaje się zasadny.

4.3. Kryteria populacji docelowej

Zestawienie kryteriów populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego oraz ChPL Augtyro przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 9.4.

Podsumowanie

Zarówno w głównym badaniu rejestracyjnym, jak i w ChPL kryterium rozpoczęcia terapii produktem leczniczym Augtyro była diagnoza zaawansowanego ROS1+ NDRP lub guzów litych NTRK+. Kryteria włączenia oraz wykluczenia są szerzej opisane w badaniu rejestracyjnym niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Z badania TRIDENT-1 byli wykluczani m.in. pacjenci z: przerzutami do mózgu lub zajęciem opon mózgowo-rdzeniowych powodującymi objawy kliniczne, aktywnym w ciągu ostatnich dwóch lat nowotworem, po poważnej operacji chirurgicznej, po radioterapii (z wyjątkiem radioterapii paliatywnej), zaburzeniami sercowo-naczyniowymi, aktywnymi infekcjami, chorobami przewodu pokarmowego, a także z neuropatią obwodową w stopniu ≥ 2 .

Dodatkowo, w ChPL ujęte są kryteria wykluczenia nieuwzględnione w badaniu rejestracyjnym, tj.: ciąża i karmienie piersią.

4.4. Ocena jakości badań

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z NICE.

Ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego TRIDENT–1 przedstawiono w załączniku 9.5.

Wnioski:

Przeprowadzono ocenę jakości badania rejestracyjnego **TRIDENT–1** z wykorzystaniem skali NICE dla badań jednoramiennych i oceniono je na 7/8 punktów. Punkty odjęto w domenie odnoszącej się do rekrutacji pacjentów, która nie odbywała się w sposób konsekwentny.

4.5. Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Ocenę efektywności klinicznej ocenianej technologii przeprowadzono w oparciu o badania stanowiące podstawę wnioskowania na rzecz procedury dopuszczenia do obrotu przez EMA:

⁹ <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-non-small-cell-lung-cancer-drugs-and-biologics> [dostęp: 13.10.2025].

- TRIDENT-1 (badanie rejestracyjne) – wieloośrodkowe, jednoramienne badanie fazy I/II, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania repotrektyribu u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) wykazującym fuzję genów ROS1.

Ponadto przeprowadzono przegląd systematyczny ukierunkowany na identyfikację badań pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności, w wyniku którego nie zidentyfikowano badań z randomizacją. Odnaleziono natomiast dodatkowe źródła informacji:

- publikacja *Drilon 2024*, opisująca wyniki badania rejestracyjnego TRIDENT-1;
- wyniki z badania rejestracyjnego, opublikowane na stronie clinicaltrials.gov.

Wiarygodność badania rejestracyjnego TRIDENT-1 oceniono (wg narzędzia NICE dla badań jednoramiennych) na 7/8 pkt.

5. Ocena siły interwencji

5.1. Ocena skuteczności klinicznej

Analizę skuteczności leczenia technologią Augtyro wykonano w oparciu o wyniki I/II fazy jednoramiennego, otwartego badania rejestracyjnego – TRIDENT-1. Pacjentów z ROS1+ NDRP podzielono na 4 kohorty rozszerzające: EXP-1 – chorzy nieleczeni wcześniej inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI); EXP-2 – chorzy po jednej linii leczenia TKI oraz jednej linii leczenia chemioterapią opartą na platynie; EXP-3 – chorzy po dwóch liniach terapii TKI oraz EXP-4 – pacjenci po jednej linii leczenia TKI. Mediana okresu obserwacji wyniosła ok. 27 miesięcy (data odcięcia danych: 15.10.2023 r.).

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki wybranych punktów końcowych dla dwóch dat odcięcia danych: 19.12.2022 r. i 15.10.2023 r.

Tabela 8. Zestawienie wybranych wyników skuteczności repotrektynibu na podstawie badania rejestracyjnego TRIDENT-1 – pacjenci z ROS1+ NDRP, ocena wg. BICR (DCO: 19.12.2022 r.)

Parametr	Nieleczeni uprzednio TKI (N=71)	Leczeni uprzednio TKI (N=56)
Przeżycie całkowite (OS)		
Mediana OS [miesiące], (95% CI)	NE (44,4; NE)	25,1 (17,8; NE)
Przeżycie wolne od progresji (PFS)		
Mediana PFS [miesiące], (95% CI)	35,7 (27,4; NE)	9 (6,8; 19,6)
Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR)		
ORR [%], (95% CI)	79 (68; 88)	38 (25; 52)
CR [%]	10	5
PR [%]	69	32
Czas trwania odpowiedzi (DOR)		
Mediana DOR [miesiące], (95% CI)	34,1 (25,6; NE)	14,8 (7,6; NE)
Wskaźnik korzyści klinicznej (CBR)		
CBR [%], (95% CI)	94 (86; 98)	79 (66; 88)
Czas do odpowiedzi (TTR)		
Mediana TTR [miesiące], (min; max)	1,8 (0,9 – 5,6)	1,8 (1,6 – 3,6)
Pacjenci z przerzutami do OUN	n=9*	n=13
Wewnątrzczaszkowy wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (IC-ORR)		
IC-ORR [%], (95% CI)	89 (52; 100)	38 (14; 68)

DCO – data odcięcia danych; NE – nie oszacowano (ang. *not estimated*)
*Jednego pacjenta nie można było ocenić z powodu braku badania obrazowego po rozpoczęciu leczenia.
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Drilon A., Camidge R.D., Lin J.J. et al, *Repotrectinib in ROS1 Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer*, The New England Journal of Medicine 2024; 390(2):118–131 [dostęp: 9.09.2025].

Tabela 9. Zestawienie wybranych wyników skuteczności repotrektynibu na podstawie badania rejestracyjnego TRIDENT-1 – pacjenci z ROS1+ NDRP, ocena wg. BICR (DCO: 15.10.2023 r.)

Parametr	Nieleczeni uprzednio TKI	Leczeni uprzednio TKI
	EXP-1, n=121	EXP-2 – 4, n=202
Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR)		
ORR [%], (95% CI)	76,9 (68,3; 84,0)	42,1 (35,2; 49,2)
CR [%]	12,4	5,4
PR [%]	64,5	36,6
Czas trwania odpowiedzi (DOR)		
Mediana DOR [miesiące], (95% CI)	33,6 (25,46; NE)	9,7 (7,5; 17,5)

Parametr	Nieleczeni uprzednio TKI	Leczeni uprzednio TKI
Czas do odpowiedzi (TTR)^a		
Mediana TTR [miesiące], (min; max)	1,84 (1,5; 7,4)	1,84 (1; 22,1)
Pacjenci z przerzutami do OUN	EXP-1, n=14	EXP-2 – 4, n=39
Wewnątrzczaszkowy wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (IC-ORR)		
IC-ORR [%], (95% CI)	85,7 (57,2; 98,2)	38,5 (23,4; 55,4)
Wskaźnik korzyści klinicznej (CBR)		
CBR [%], (95% CI)	92,9 (66,1; 9,8)	74,4 (57,9; 87)

DCO – data odcięcia danych; NE – nie oszacowano (ang. *not estimated*); bd – brak danych

^a Czas do pierwszej odpowiedzi.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Augtyro, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/augtyro-epar-public-assessment-report_en.pdf s. 91–94.

Jakość życia

Wyniki zgłaszane przez pacjentów (PROs) dla daty odcięcia danych 20.06.2022 r. wykazały, że średnia zmiana w skali kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 pozostawała stabilna w każdym cyklu, zarówno u pacjentów wcześniej leczonych TKI, jak i u pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni.

Większość pacjentów z grupy chorych wcześniej leczonych TKI zgłaszała stabilne odpowiedzi w odniesieniu do wielu objawów w skali QLQ-LC13, większą poprawę zaobserwowano natomiast w grupie pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni TKI. Stwierdzono również, że duszność w tej grupie chorych pogorszyła się u około 40% pacjentów w porównaniu z wartością wyjściową w 6. i 12. cyklu leczenia.

Komentarz analityków

W związku z brakiem wyników opublikowanych dla badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z wybranymi komparatorami, tj. entrekty nibem i kryzoty nibem, analitycy Agencji zdecydowali się przedstawić wyniki dopasowanego, skorygowanego porównania pośredniego (ang. *Matching-Adjusted Indirect Comparison, MAIC*)¹⁰ skuteczności leczenia lekiem Augtyro z ww. technologiami alternatywnymi.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy MAIC dla wybranych punktów końcowych przedstawionych w publikacji Wolf 2025.

Tabela 10. Wyniki analizy MAIC dla repotrektynibu, kryzoty nibu i entrekty nibu na podstawie publikacji Wolf 2025

Punkt końcowy	TRIDENT-1, EXP-1		Komparator			
	ESS	Wynik (95% CI)	N	Wynik (95% CI)	HR (95% CI)	OR (95% CI)
Repotrektynib vs. kryzoty nib^a						
PFS – mediana [mies.]	62,3	37,1 (30,4; NE)	273	14,6 (12,8; 18,5)	0,44 (0,29; 0,67)	–
DOR – mediana [mies.]	bd	–	bd	–	–	–
ORR [%]	62,3	78 (68; 88)	272	71 (65; 76)	–	1,48 (0,76; 2,87)
Repotrektynib vs. entrekty nib^b						
PFS – mediana [mies.]	30,1	31,1 (24,6; NE)	168	15,7 (12,0; 21,1)	0,57 (0,36; 0,91)	–
DOR – mediana [mies.]	21,5	33,6 (27,4; NE)	114	20,5 (14,8; 34,8)	0,60 (0,35; 1,05)	–
ORR [%]	30,1	76 (62; 91)	168	68 (60; 75)	–	1,53 (0,63; 3,66)

ESS – efektywna wielkość próby (ang. *effective sample size*); NE – nie oszacowano (ang. *not estimated*); bd – brak danych

^aBadania źródłowe: PROFILE 1001, OO-1201, AcSé, METROS, EUCROSS.

^bBadania źródłowe: ALKA-372-001, STARTRK-1 i STARTRK-2.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie publikacji Wolf 2025.

¹⁰ Wolf J., Goring S., Lee A. et al, *Population-Adjusted Indirect Treatment Comparisons of Repotrectinib Among Patients with ROS1+ NSCLC*, Cancers (Basel) 2025. 17:748. doi: 10.3390/cancers17050748 [dostęp: 13.10.2025].

Na podstawie wyników analizy MAIC stwierdzono, że leczenie repotrekty nibem wiązało się ze statystycznie istotną poprawą PFS w porównaniu z kryzotynibem (HR = 0,44; 95% CI: 0,29; 0,67), a także w porównaniu z terapią entrekty nibem (HR = 0,57; 95% CI: 0,36; 0,91). Ponadto wartość ORR była wyższa wśród leczonych ocenianą technologią w zestawieniu do wyników tego wskaźnika uzyskanych w grupie leczonych kryzotynibem (76% vs. 71%) i entrekty nibem (76% vs. 68%). Różnice wyników tych porównań nie były jednak statystycznie istotne. Podobnie w przypadku mediany DOR, która okazała się wyższa w przypadku leku Augtyro w porównaniu do entrekty nibu (33,6 vs. 20,5 miesiąca) – nie stwierdzono istotności statystycznej dla różnicy uzyskanych wyników.

Analiza porównawcza DOR dla kryzotynibu nie została przeprowadzona ze względu na brak krzywych Kaplana-Meiera zgłoszonych w badaniach klinicznych. Należy jednak podkreślić, że niska efektywna wielkość próby (ESS) w analizie porównującej repotrekty nib z entrekty nibem wskazuje na znaczne różnice w charakterystyce populacji pacjentów między badaniem TRIDENT-1 i badaniami dla entrekty nibu, co może wpływać na wiarygodność wyników porównania pośredniego.

Należy również wspomnieć, że badanie III fazy – TRIDENT-3, porównujące skuteczność repotrekty nibu z kryzotynibem, jest obecnie w toku, a planowane ukończenie badania przypada na marzec 2027 roku.

5.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

Dane dotyczące analizy bezpieczeństwa repotrekty nibu w ocenianym wskazaniu pochodzą z głównego badania rejestracyjnego TRIDENT-1. W grupie pacjentów z ROS1+ NDRP uwzględniono wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku Augtyro (N = 367). Mediana czasu leczenia wyniosła w tej grupie ok. 9 miesięcy.

Tabela 11. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa repotrekty nibu w grupie pacjentów z ROS1+ NDRP w badaniu rejestracyjnym TRIDENT-1 (DCO: 15.10.2023 r.)

Parametr	ROS1+ NDRP, N=367
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs)	99,5%
TEAEs stopnia ≥ 3	58,0%
TEAEs prowadzące do trwałego przerwania leczenia	10,6%
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)	41,7%
Zgony z powodu TEAEs	6,8%
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)	95,4%
SAEs związane z leczeniem	7,9%
TRAEs stopnia ≥ 3	29,2%
TRAEs prowadzące do trwałego przerwania leczenia	4,6%
Zgony z powodu TRAEs	0,3%
Najczęściej zgłaszane TEAEs	
Zawroty głowy	62,9%
Zaburzenia smaku	51,5%
Zaparcia	40,3%
Anemia	38,4%
Parestezje	35,1%

DCO – data odcięcia danych; TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-Emergent Adverse Event*); TRAE – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *Treatment-Related Adverse Event*); SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse event*)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Augtyro, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/augtyro-epar-public-assessment-report_en.pdf s. 143–145.

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)¹¹, na dzień 30.01.2026 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Augtyro.

¹¹ <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-dot-produktow-leczniczych> [dostęp: 30.01.2026].

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)¹² na dzień 30.01.2026 r. odnotowano informację na temat bezpieczeństwa stosowania leku Augtyro. Zidentyfikowano 182 przypadki działań niepożądanych, z czego 106 dotyczyło ciężkich przypadków (w tym 25 zgonów). Najwięcej powikłań dotyczyło:

- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (81),
- zaburzeń układu nerwowego (69),
- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (30),
- zaburzeń żołądka i jelit (30),
- zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej (26).

W bazie EudraVigilance¹³ do dnia 30.01.2026 r. odnotowano 105 przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem substancji czynnej repotrektynib. Najczęstsze powikłania dotyczyły:

- zaburzeń układu nerwowego (55),
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (31),
- zaburzeń żołądka i jelit (22),
- zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (22),
- zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej (18); nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (18).

W bazie VigiAccess¹⁴ prowadzonej przez WHO, do dnia 30.01.2026 r. odnotowano 234 przypadki działań niepożądanych substancji czynnej repotrektynib. Najczęstsze powikłania dotyczyły:

- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (103),
- zaburzeń układu nerwowego (96),
- zaburzeń żołądka i jelit (41),
- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (40),
- zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej (38).

5.3. Ograniczenia analizy klinicznej

- Badanie jednoramienne – brak komparatora.
- Badanie I/II fazy – pacjenci otrzymywali różne dawki i schematy dawkowania repotrektynibu, przy czym 156 (91%) pacjentów otrzymywało repotrektynib w dawce 160 mg doustnie raz na dobę przez pierwsze 14 dni leczenia, a następnie 160 mg dwa razy na dobę.
- Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi.
- Niedojrzałe dane dotyczące OS – w zakresie dostępnych danych brak możliwości wnioskowania na temat wpływu ocenianej technologii na wartości tego punktu końcowego.
- Ze względu na jednoramienny charakter badania, brak grupy porównawczej uniemożliwia jednoznaczną interpretację danych dotyczących jakości życia zgłaszanych przez pacjentów (PROs).
- Wyższy odsetek chorych leczonych uprzednio TKI (ok. 40%) miał wyjściowo przerzuty do mózgu w porównaniu z pacjentami nieleczonymi wcześniej TKI (ok. 25%).
- W badaniu dopuszczono krótki odstęp czasu między radioterapią a leczeniem repotrektynibem (min. 14 dni), zatem istnieje ryzyko, że radioterapia wpłynęła na wyniki skuteczności u pacjentów z przerzutami do mózgu.
- Oryginalny, globalny protokół badania został zmodyfikowany łącznie 12 razy. Wersje protokołu od 1 do 6 zostały opracowane przed rozpoczęciem badania (20.08.2019 r.), natomiast późniejsze zmiany – wersje od 7 do 13 – były wprowadzane w trakcie trwania badania.
- Łącznie u 52 (16,7%) spośród 312 uczestników badania (ROS1 +) zgłoszono co najmniej jedno istotne odstępstwo od protokołu. Najczęściej zgłaszane odstępstwa ($\geq 1\%$ wszystkich uczestników) dotyczyły:

¹² <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis> [dostęp: 30.01.2026].

¹³ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 30.01.2026].

¹⁴ <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 30.01.2026].

zgody na udział w badaniu, oceny bezpieczeństwa, przedawkowania lub niewłaściwego stosowania leku oraz stosowania zabronionych leków towarzyszących.

- Istnieją cztery wersje planu analizy statystycznej (ang. *statistical analysis plan*, SAP) z poprawkami – wszystkie opracowane po rozpoczęciu badania. Raport końcowy badania opiera się na wersji SAP fazy II v1, jednak analizy nie są w pełni zgodne – wprowadzono zestaw pacjentów ocenianych pod kątem skuteczności, który nie został uwzględniony ani w SAP, ani w żadnym z protokołów.
- Około połowę badanej populacji stanowili Azjaci.
- Mediana wieku populacji w badaniu (56 lat) była niższa niż mediana zachorowań na NDRP (ok. 70 lat)¹⁵.

5.4. Podsumowanie siły interwencji

Główne dane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Augtyro pochodzą z jednoramiennego badania TRIDENT-1, w którym repotrektynib podawano pacjentom leczonym uprzednio TKI oraz chorym nie poddanym wcześniej terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej.

Dla daty odcięcia danych 19.12.2022 r. mediana OS w grupie pacjentów nieleczonych uprzednio TKI nie została osiągnięta. Z kolei w grupie leczonych TKI wyniosła ona 25,1 miesiąca. Mediana PFS była znacząco wyższa w grupie chorych leczonych uprzednio TKI w porównaniu do grupy pacjentów nieleczonych TKI (35,7 vs. 9 miesięcy).

W zakresie oceny jakości życia stwierdzono, że wyniki skal kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30 i QLQ-LC13 były w większości stabilne w kolejnych cyklach leczenia, zarówno u pacjentów leczonych wcześniej TKI, jaki i u chorych, którzy nie byli uprzednio leczeni. W skali QLQ-LC13 większą poprawę zaobserwowano natomiast w grupie pacjentów nieleczonych TKI.

Analiza wyników dla daty odcięcia danych 15.10.2023 r. wykazała, że wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) był wyższy w kohorcie pacjentów nieleczonych uprzednio TKI (EXP-1), niż w grupie chorych leczonych wcześniej inhibitorami kinazy tyrozynowej (EXP-2 – 4) i wyniósł kolejno 76,9% (95% CI: 68,3; 84,0) i 42,1 (95% CI: 35,2; 49,2) przy medianie DOR wynoszącej kolejno ok. 33,6 (95% CI: 25,46; NE) i 9,7 (95% CI: 7,5; 17,5) miesiąca. Mediana czasu trwania odpowiedzi (TTR) była zbliżona pomiędzy kohortami i wyniosła 1,8 miesiąca. Wśród chorych z przerzutami do mózgu wykazano, że IC-ORR był wyższy w kohorcie EXP-1 – 85,7%, niż w kohortach EXP-2 – 4 – 38,5%. Z kolei CBR wyniósł w tych kohortach odpowiednio 92,9% vs. 74,4%.

Profil bezpieczeństwa badano u wszystkich pacjentów z ROS1+ NDRP łącznie (N=367). U ok. 60% pacjentów stwierdzono TEAEs ≥ 3 stopnia. Najczęściej zgłaszane TEAEs obejmowały zawroty głowy, zaburzenia smaku, zaparcia, anemię i parestezje. Z kolei zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) zgłoszono u ok. 95% chorych, a u ok. 8% pacjentów odnotowano SAEs związane z leczeniem.

TEAE o skutku śmiertelnym wystąpiły u 6,8% pacjentów.

Interpretacja wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji jest ograniczona ze względu na brak grupy kontrolnej w badaniu, niejednorodność populacji oraz potencjalny wpływ wcześniejszych interwencji w obrębie OUN na wynik IC-ORR u pacjentów z przerzutami do mózgu.

¹⁵ <https://www.mp.pl/onkologia/nawotwory/rak-pluca/117991,leczenie-starszych-chorych-na-niedrobnokomorkowego-raka-pluca-podsumowanie-aktualizacji-zalecen-eortc-oraz-siog> [dostęp: 10.09.2025].

6. Ocena wpływu na budżet

6.1. Oszacowanie kosztów interwencji i komparatora

6.1.1. Założenia

- Do oszacowania kosztów wykorzystano dawkowanie przedstawione w ChPL Augtyro: „Zalecana dawka u dorosłych wynosi 160 mg repotrekty nibu raz na dobę przez 14 dni, a następnie 160 mg repotrekty nibu dwa razy na dobę do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności”.
- Oszacowano roczny koszt terapii repotrekty nibem oraz koszt terapii na podstawie PFS osiągniętego w badaniu rejestracyjnym TRIDENT-1 w kohortach pacjentów nieleczonych uprzednio TKI oraz leczonych wcześniej inhibitorem kinazy tyrozynowej.
- W kosztach terapii uwzględniono koszt leku Augtyro, nie uwzględniono kosztów dodatkowych. Ze względu na wysoką cenę leku, inne koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych.
- Na czas pobierania danych z bazy EURIPID tj. 06.11.2025, dane o cenie leku Augtyro były dostępne dla [REDACTED]
- Do przeliczenia ceny z waluty lokalnej, czyli euro na złote polskie, użyto średniego kursu NBP z dnia 06.11.2025 r., wynoszącego 1 EUR za 4,2566 PLN (Tabela nr 216/A/NBP/2025 z dnia 2025-11-06).

Tabela 12. Dane wejściowe – oceniana technologia

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 EUR [PLN]	4,2566	https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/
Dawka zalecana na podanie [mg]	160	EPAR Augtyro
Liczba podań w cyklu	Pierwsze 14 dni – 1 Następnie – 2	EPAR Augtyro
Liczba cykli w roku	365	EPAR Augtyro
Cena za mg [PLN]	[REDACTED]	EURIPID

6.1.2. Wyniki

Poniżej zaprezentowano oszacowanie rocznych kosztów terapii lekiem Augtyro, zgodnie z dawkowaniem leków opisanym w ChPL oraz kosztów terapii z uwzględnieniem przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) na podstawie badania TRIDENT-1.

Tabela 13. Oszacowanie rocznych kosztów terapii ocenianą technologią

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Dawka całkowita [mg]	Cena za mg [PLN]	Koszt na rok [PLN]
1	2	3	4	5=2x3x4	6	7=5x6
repotrekty nib	160	1	14	2 240	[REDACTED]	[REDACTED]
repotrekty nib	160	2	351	112 320	[REDACTED]	[REDACTED]
					SUMA	[REDACTED]

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 14. Oszacowanie kosztów terapii ocenianą technologią z uwzględnieniem PFS (na podstawie badania TRIDENT-1)

PFS	PFS – mediana [miesiące]	Koszt terapii
Nieleczeni uprzednio TKI	35,7	[REDACTED]
Leczeni uprzedni TKI	9	[REDACTED]

PFS	PFS – mediana [miesiące]	Koszt terapii
Średnia	22,4	■

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Komentarz analityków

Ze względu na brak komparatora w głównym badaniu rejestracyjnym TRIDENT-1, analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu zestawienia kosztów leczenia ocenianą interwencją oraz dwoma wybranymi komparatorami – entrektynibem i kryzotynibem.

Oszacowano roczny koszt terapii komparatorami i porównano go z kosztem ocenianej technologii.

Założenia dla entrektynibu i kryzotynibu:

- Oszacowanie kosztów entrektynibu wykonano zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Rozlytrek¹⁶ i ceną zawartą w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2025 r.⁵
- Oszacowanie kosztów kryzotynibu wykonano zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Xalkori¹⁷ i ceną zawartą w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2025 r.⁵
- Obie terapie są refundowane w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.
- Poniższe oszacowania nie uwzględniają ewentualnych mechanizmów RSS obu interwencji.

Poniżej przedstawiono zestawienie oszacowanych kosztów leczenia ocenianą technologią i wybranymi komparatorami.

Tabela 15. Oszacowanie rocznych kosztów komparatora – entrektynib

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Dawka całkowita [mg]	Cena za mg [PLN]	Koszt na rok [PLN]
1	2	3	4	5=2x3x4	6	7=5x6
entrektynib	600	1	365	219 000	1,51	330 690

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 16. Oszacowanie różnicy rocznych kosztów interwencji i komparatora – entrektynib

Wariant	Lek [PLN]	Komparator – [PLN]	Różnica [PLN]
Minimalny (-20% ceny Augtyro)	■	330 690	■
Średni	■	330 690	■
Maksymalny (+20% ceny Augtyro)	■	330 690	■

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 17. Oszacowanie rocznych kosztów komparatora – kryzotynib

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Dawka całkowita [mg]	Cena za mg [PLN]	Koszt na rok [PLN]
1	2	3	4	5=2x3x4	6	7=5x6
kryzotynib	250	2	365	182 500	1,22	222 650

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 18. Oszacowanie różnicy rocznych kosztów interwencji i komparatora – kryzotynib

Wariant	Lek [PLN]	Komparator – [PLN]	Różnica [PLN]
Minimalny (-20% ceny Augtyro)	■	222 650	■
Średni	■	222 650	■

¹⁶ ChPL Rozlytrek https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 14.10.2025].

¹⁷ ChPL Xalkori https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/xalkori-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 14.10.2025].

Wariant	Lek [PLN]	Komparator – [PLN]	Różnica [PLN]
Maksymalny (+20% ceny Augtyro)	██████	222 650	██████

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Roczny koszt terapii entrektynibem wyniósł ok. 330 tys. PLN, a kryzotynibem ok. 220 tys. PLN. Różnica rocznych kosztów pomiędzy ocenianą interwencją a entrektynibem wyniosła ok. ██████. Z kolei różnica pomiędzy repotrektynibem a kryzotynibem wyniosła ok. ██████.

6.2. Wpływ na budżet Funduszu Medycznego

6.2.1. Założenia

- Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) ze środków Funduszu Medycznego (FM), w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją ocenianej technologii.
- W analizie przyjęto oszacowaną w rozdziale 3. wielkość populacji docelowej w I. i w II. roku.
- Koszty leku przyjęto zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w rozdziale 6.1.

Tabela 19. Dane wejściowe uwzględnione w analizie wpływu na budżet Funduszu Medycznego

Parametr	I. rok			II. rok		
	Wartość podstawowa	Zakres zmienności (min; max)		Wartość podstawowa	Zakres zmienności (min; max)	
Liczebność populacji docelowej	370	min	350	370	min	350
		max	390		max	400
Koszt leku	██████	min	██████	██████	min	██████
		max	██████		max	██████

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

6.2.2. Wyniki

Poniżej zaprezentowano wyniki analizy wpływu na budżet FM.

Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet Funduszu Medycznego

Wariant	I. rok	II. rok
minimalny	██████	██████
podstawowy	██████	██████
maksymalny	██████	██████

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Prognozowany wzrost wydatków ze środków Funduszu Medycznego wyniósł ok. ██████ PLN zarówno w I., jak i w II. roku analizy.

6.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej leku Augtyro we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z ROS1+ zaawansowanym NDRP, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 6.08.2025 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 9.6.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Augtyro, repotrektynib w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

W ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono jedną analizę z Niemiec (IQWiG).

W wyniku przeszukania wolnotekstowego odnaleziono i włączono natomiast dwa postery konferencyjne autorstwa Chaplin 2025¹⁸ oraz Villacorta 2025¹⁹. Charakterystykę metodyki oraz wyniki odnalezionych publikacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG, 2025 Niemcy Link	Populacja: Dorośli pacjenci z zaawansowanym, ROS1-dodatnim NDRP. Typ analizy: analiza kosztów terapii. Horyzont czasowy: 12 miesięcy; kolejne lata. Źródła danych: • Ustawowe Ubezpieczenie Zdrowotne w Niemczech (niem. <i>gesetzliche Krankenversicherung, GKV</i>). • Dane z badań klinicznych oraz rejestrów dla porównywanych interwencji. • Dane z niemieckiej bazy leków – <i>Lauer-Taxe</i>. • Dokumenty podmiotu odpowiedzialnego i opinia eksperta zewnętrznego.	Komparatory oceniane w analizie: • kryzotynib – dorośli pacjenci z zaawansowanym ROS1-dodatnim NDRP, nieleczeni wcześniej inhibitorem ROS1; • pembrolizumab; • atezolizumab; • niwolumab + ipilimumab + 2 cykle chemioterapii opartej na platynie; • pembrolizumab + pemetreksed + chemioterapia oparta na platynie; • atezolizumab + bevacizumab + paklitaksel + karboplatyna; • atezolizumab + nab-paklitaksel + karboplatyna; • pembrolizumab + pemetreksed + chemioterapia oparta na platynie. Uwagi: Wyniki przedstawiono jedynie dla komparatora w warunkach polskich (tj. kryzotynib).	Informacje od firmy: • Populację pacjentów do wyliczenia kosztów terapii ocenianymi interwencjami oszacowano na podstawie: - o danych epidemiologicznych (zachorowalność i chorobowość na raka płuca), - o udziału NDRP w ogólnej liczbie przypadków raka płuca, - o udziału ROS1-pozytywnych przypadków w NDRP, - o udziału pacjentów w stadium zaawansowania choroby (IIIB–IV), - o szacunkowego udziału pacjentów w systemie GKV (87,8%). • Populację oszacowano dla dwóch grup pacjentów: - o chorzy bez wcześniejszej terapii ROS1 TKI: 505 – 1399 pacjentów; - o chorzy po uprzedniej terapii ROS1 TKI: 80 – 304 pacjentów. • Koszt repotrektynibu obliczono zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Augtyro. Koszty w przeliczeniu na pacjenta: Koszty w 1. roku terapii: • repotrektynib – 115 083 EUR; • kryzotynib – 65 997 EUR. Koszty w kolejnych latach: • repotrektynib – 117 333 EUR. Komentarze do analizy: • Roczne koszty terapii obejmują wyłącznie koszty leków – nie uwzględniono kosztów dodatkowych. • Oszacowania wielkości populacji docelowej obarczone są niepewnością metodologiczną. • Porównanie repotrektynibu z kryzotynibem metodą MAIC^a jest niewystarczające do wnioskowania w zakresie skuteczności obu interwencji.

¹⁸ Chaplin A., O'Day K., Lee A. et al, *Cost-Effectiveness Analyses of Repotrectinib in TKI-Naïve Patients with ROS1+ Advanced Non-Small Cell Lung Cancer*. 2025, https://www.ispor.org/docs/default-source/cti-meeting-21021-documents/7afa3aec-f761-420e-a5c0-9f2ce2465fe7.pdf?sfvrsn=ef1d832d_0 [dostęp: 6.09.2025].

¹⁹ Villacorta R., Szymalis R., Yuan Y. et al, *Cost per PFS-based responder for TKI-naïve patients receiving repotrectinib or entrectinib in ROS1 fusion positive (ROS1+) non-small cell lung cancer (NSCLC) in the United States (US)*. 2025, https://www.ispor.org/docs/default-source/cti-meeting-21021-documents/e0c5567a-f25e-40ca-8e1e-c7f7fcbf1.pdf?sfvrsn=d8962549_0 [dostęp: 6.09.2025].

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy																								
Chaplin 2025 Link	Populacja: Dorośli pacjenci z zaawansowanym ROS1-dodatnim NDRP, nieleczeni wcześniej inhibitorem ROS1. Typ analizy: CUA. Horyzont czasowy: 30, 20 i 10 lat. Źródła danych: - Brytyjski Narodowy Formularz Leków (ang. <i>British National Formulary</i>). - Narodowe Zestawienie Kosztów NHS^b za rok 2021/22. - Jednostkowe koszty opieki zdrowotnej i społecznej 2023 (Uniwersytet w Kent). - Dane kosztowe z NICE. - Baza danych <i>Flatiron Health</i> (USA). - Dane z badań klinicznych dla repotrektyntibu, kryzotyntibu i entrektyntibu.	Inhibitory kinazy tyrozynowej: - entrektyntib; - kryzotyntib.	Koszty oraz efekty zdrowotne terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej: <table><tr><th>Wskaźnik</th><th>Repotrektyntib</th><th>Entrektyntib</th><th>Różnica</th></tr><tr><td>Koszty całkowite</td><td>186 462 GBP</td><td>132 892 GBP</td><td>53 569 GBP</td></tr><tr><td>QALYs</td><td>4,9</td><td>2,8</td><td>2,1</td></tr><tr><td>LYs</td><td>6</td><td>3,5</td><td>2,6</td></tr><tr><td>ICER</td><td>–</td><td>–</td><td>25 621 GBP/QALY</td></tr></table> Analizy scenariuszowe i wrażliwości: - Wartość ICER wzrosła przy krótszych horyzontach czasowych i wyniosła 26 351 GBP/QALY dla okresu 20 lat i 30 996 GBP/QALY dla okresu 10 lat. - Probabilistyczna analiza wrażliwości z 1 000 symulacji wykazała 83,2% prawdopodobieństwo, że repotrektyntib będzie opłacalny przy progu gotowości do zapłaty w wysokości 30 000 GBP/QALY. - Porównanie repotrektyntibu z kryzotyntibem dało ICER na poziomie 11 521 GBP/QALY, z przyrostem 2,51 QALY i 3,06 LY. Wnioski: - Repotrektyntib byłby opłacalną opcją leczenia dla pacjentów z zaawansowanym ROS1+ NDRP, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami kinazy tyrozynowej, ponieważ współczynniki efektywności kosztowej (ICER) pozostają poniżej progu 30 000 GBP za QALY ustalonego przez NICE. - Wyniki te były spójne i odporne na zmiany w różnych scenariuszach oraz analizach wrażliwości. Ograniczenia: - Dane dotyczące OS dla repotrektyntibu i terapii porównawczych zostały oszacowane na podstawie zależności z PFS, ponieważ dane OS dla repotrektyntibu były niedojrzałe w momencie przeprowadzania analizy. - Współczynniki ryzyka (HR) dla PFS między repotrektyntibem a terapiami porównawczymi oparto na wynikach MAIC, ze względu na brak danych z bezpośrednich badań porównawczych. - Bezpośrednie wartości użyteczności EQ-5D nie były dostępne z badania TRIDENT-1, dlatego użyteczności zostały odwzorowane z danych EORTC raportowanych w badaniu, przy użyciu mieszanych modeli dopasowujących. - Model kosztowy został uproszczony, co może prowadzić do niedoszacowania czasu trwania i kosztów terapii następcej.	Wskaźnik	Repotrektyntib	Entrektyntib	Różnica	Koszty całkowite	186 462 GBP	132 892 GBP	53 569 GBP	QALYs	4,9	2,8	2,1	LYs	6	3,5	2,6	ICER	–	–	25 621 GBP/QALY				
Wskaźnik	Repotrektyntib	Entrektyntib	Różnica																								
Koszty całkowite	186 462 GBP	132 892 GBP	53 569 GBP																								
QALYs	4,9	2,8	2,1																								
LYs	6	3,5	2,6																								
ICER	–	–	25 621 GBP/QALY																								
Villacorta 2025 Link	Populacja: Dorośli pacjenci z zaawansowanym ROS1-dodatnim NDRP, nieleczeni wcześniej inhibitorem ROS1. Typ analizy: CEA. Horyzont czasowy: 3 lata i 15 lat. Źródła danych: - Koszty leków oszacowano na podstawie hurtowych cen nabycia (ang. <i>wholesale acquisition cost</i>, WAC). - Projekt kosztów i wykorzystania opieki zdrowotnej Agencji	Inhibitor kinazy tyrozynowej: entrektyntib.	Analiza kosztów w horyzoncie 3-letnim <table><tr><th>Kategoria</th><th>Repotrektyntib</th><th>Entrektyntib</th></tr><tr><td>Koszty całkowite</td><td>888 049 USD</td><td>609 901 USD</td></tr><tr><td>Koszt na pacjenta bez progresji</td><td>2 108 603 USD</td><td>2 780 560 USD</td></tr><tr><td>Koszt roczny na pacjenta bez progresji</td><td>702 868 USD</td><td>926 853 USD</td></tr></table> Analiza długoterminowa – horyzont 15-letni <table><tr><th>Kategoria</th><th>Repotrektyntib</th><th>Entrektyntib</th><th>Różnica inkrementalna</th></tr><tr><td>Koszty całkowite</td><td>1 313 488 USD</td><td>914 718 USD</td><td>398 770 USD</td></tr><tr><td>Lata życia bez progresji choroby</td><td>2,88</td><td>1,97</td><td>+0,92</td></tr></table>	Kategoria	Repotrektyntib	Entrektyntib	Koszty całkowite	888 049 USD	609 901 USD	Koszt na pacjenta bez progresji	2 108 603 USD	2 780 560 USD	Koszt roczny na pacjenta bez progresji	702 868 USD	926 853 USD	Kategoria	Repotrektyntib	Entrektyntib	Różnica inkrementalna	Koszty całkowite	1 313 488 USD	914 718 USD	398 770 USD	Lata życia bez progresji choroby	2,88	1,97	+0,92
Kategoria	Repotrektyntib	Entrektyntib																									
Koszty całkowite	888 049 USD	609 901 USD																									
Koszt na pacjenta bez progresji	2 108 603 USD	2 780 560 USD																									
Koszt roczny na pacjenta bez progresji	702 868 USD	926 853 USD																									
Kategoria	Repotrektyntib	Entrektyntib	Różnica inkrementalna																								
Koszty całkowite	1 313 488 USD	914 718 USD	398 770 USD																								
Lata życia bez progresji choroby	2,88	1,97	+0,92																								

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
	ds. Badań i Jakości Opieki Zdrowotnej (ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ</i>). - Dane z badania klinicznego dla repotrektytibu – TRIDENT-1. - Dane z analizy MAIC dla repotrektytibu i entrektytibu.		Wnioski: - Repotrektytib wykazał niższy koszt w przeliczeniu na jednego pacjenta bez progresji choroby w porównaniu z entrektytibem, przy znacząco niższych kosztach rocznych. - Przy wartości NNT RMST^c wynoszącej 4, repotrektytib wykazuje silną zdolność do opóźniania progresji choroby lub śmierci w porównaniu z entrektytibem. - Analizy sugerują, że pacjenci z ROS1+ NDRP odnoszą korzyści z dłuższej kontroli choroby dzięki repotrektytibowi, a płatnicy zyskują dzięki jego lepszej efektywności kosztowej w porównaniu z entrektytibem. - Wyniki te podkreślają zarówno kliniczne, jak i ekonomiczne korzyści stosowania repotrektytibu w porównaniu z entrektytibem w Stanach Zjednoczonych. Ograniczenia: - Krótkoterminowe wyniki zostały oparte na 3-letnim horyzoncie czasowym, który odzwierciedla okres obejmujący najczęściej raportowany DOR dla repotrektytibu i entrektytibu. - Ze względu na niedojrzałe dane dotyczące OS z badania TRIDENT-1 oraz wynikający z tego brak porównywalnych danych, przyjęto założenie, że OS jest równoważne dla obu terapii. Wyniki ten obarczony jest niepewnością. - Brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących skuteczność repotrektytibu z entrektytibem – wykonano MAIC.

^a MAIC – dopasowane, skorygowane porównanie pośrednie (ang. *Matching-Adjusted Indirect Comparison*)

^b NHS – Narodowa Służba Zdrowia (ang. *National Health Service*)

^c NNT RMST – liczba pacjentów, których trzeba leczyć na podstawie ograniczonego średniego czasu przeżycia bez progresji (ang. *number needed to treat – restricted mean survival time*)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

Podsumowanie

W niemieckiej analizie wykonanej przez IQWiG przedstawiono porównanie rocznych kosztów leczenia repotrektytibem oraz kryzotynibem. Przy przyjętych przez firmę założeniach, roczny koszt leczenia technologią Augtyro w ocenianym wskazaniu był wyższy od kosztu leczenia kryzotynibem i wyniósł kolejno ok. 115 tys. EUR (≈ 489 tys. PLN) vs. ok. 66 tys. EUR (≈ 280 tys. PLN). Koszt leczenia repotrektytibem w kolejnych latach oszacowano na ok. 117 tys. EUR (≈ 497 tys. PLN). W publikacji autorstwa Chaplin 2025 oszacowano, że różnica QALYs pomiędzy repotrektytibem, a entrektytibem wynosi 2,1 na korzyść leku Augtyro, a obliczony ICER wyniósł ok. 26 tys. GBP/QALY (≈ 125 tys. PLN/QALY). Z kolei porównanie repotrektytibu z kryzotynibem wykazało ICER na poziomie ok. 11,5 tys. GBP/QALY (≈ 56 tys. PLN/QALY) z przyrostem ok. 2,5 QALY. Autorzy analizy ocenili, że repotrektytib byłby opłacalną opcją leczenia dla pacjentów w ocenianym wskazaniu, którzy nie byli wcześniej leczeni TKI, ponieważ ICER pozostaje poniżej progu 30 tys. GBP/QALY (≈ 147 tys. PLN/QALY) ustalonego przez NICE. Amerykańska analiza (Villacorta 2025) wykazała, że w horyzoncie 3-letnim koszty całkowite leczenia repotrektytibem (ok. 888 tys. USD; ≈ 3 mln PLN) były wyższe niż koszty leczenia entrektytibem (ok. 610 tys. USD; ≈ 2 mln PLN). Stwierdzono natomiast, że repotrektytib wykazał niższy koszt w przeliczeniu na jednego pacjenta bez progresji choroby w porównaniu z entrektytibem w skali roku (ok. 703 tys. USD vs 927 USD; ≈ 2,5 mln PLN vs 3,4 mln PLN). Ponadto oszacowano, że różnica lat życia bez progresji choroby wyniosła 0,92 na korzyść repotrektytibu. Należy przy tym zaznaczyć, iż zarówno analiza Chaplin 2025 jak i Villacorta 2025 dotyczyły pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorem ROS1.

Ograniczeniem wszystkich odnalezionych analiz był brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorami (tj. entrektytibem oraz kryzotynibem).

6.4. Ograniczenia oceny wpływu na budżet

- Nie uwzględniono ewentualnych mechanizmów RSS dla ocenianej technologii ani przyjętych komparatorów.

- W kosztach terapii uwzględniono jedynie koszt leku Augtyro, nie uwzględniono natomiast kosztów dodatkowych.
- Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię. Uzyskane wyniki są zatem przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

6.5. Podsumowanie oceny wpływu na budżet

Oszacowany, roczny koszt leczenia technologią Augtyro wyniósł ok. [REDAKTOWANO] PLN. Roczny koszt terapii entrektynibem wyniósł ok. 330 tys. PLN, a kryzotynibem 220 tys. PLN. Różnica rocznych kosztów pomiędzy ocenianą interwencją a entrektynibem wyniosła ok. [REDAKTOWANO]. Z kolei różnica pomiędzy repotrektynibem a kryzotynibem wyniosła ok. [REDAKTOWANO].

W przypadku podjęcia decyzji o refundacji ocenianej technologii prognozowany wpływ na budżet Funduszu Medycznego wyniesie ok. [REDAKTOWANO] PLN zarówno w I., jak i w II. roku. Należy podkreślić, że brakuje danych na temat odsetka pacjentów, którzy ostatecznie skorzystają z leczenia repotrektynibem, co wiąże się z niepewnością przeprowadzonych prognoz budżetowych. Analizy nie uwzględniały również ewentualnych mechanizmów dzielenia ryzyka (RSS), które mogłyby wpłynąć na rzeczywiste koszty po stronie płatnika.

W ramach przeglądu opublikowanych analiz HTA odnaleziono dokumenty, w których porównywano Augtyro do innych stosowanych w przedmiotowym wskazaniu TKI tj. do kryzotynibu i entrektynibu. Wyniki dwóch analiz ekonomicznych (brytyjskiej i amerykańskiej) potwierdziły, że repotrektynib jest droższy, ale bardziej skuteczny niż alternatywne terapie. Wartości ICER dla repotrektynibu w porównaniu z kryzotynibem i entrektynibem pozostają poniżej progu opłacalności ustalonego przez NICE – 30 tys. GBP/QALY ($\approx$ 147 tys. PLN/QALY). Biorąc pod uwagę wyniki powyższych analiz, lek Augtyro może być uznany za efektywną kosztowo opcję terapeutyczną w określonych grupach pacjentów, tj. dla chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI). Warto zaznaczyć, że obecnie brakuje bezpośrednich badań porównujących skuteczność leczenia repotrektynibem z terapią kryzotynibem i entrektynibem, co wpływa na niepewność otrzymanych w analizach wyników.

7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Augtyro (repotrektyrib) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z ROS1+ zaawansowanym NDRP, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 8.09.2025 r., a zaktualizowano w dniu 29.01.2026 r., przy zastosowaniu słów kluczowych Augtyro i repotrektyrib. Odnaleziono informacje o zawieszonej ocenie w Wielkiej Brytanii (NICE) oraz negatywnej rekomendacji w Niemczech (G-BA). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Augtyro

Organizacja kraj, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence, NICE Wielka Brytania 2024 Link	Leczenie ROS1-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.	Zawieszony	Podmiot odpowiedzialny poinformował NICE, że nie przedstawi dowodów na potrzeby tej oceny. W związku z tym wstrzymano się z oceną na czas rozważania kolejnych kroków. Ostatnia aktualizacja: 6.06.2024 r.
Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA Niemcy 2025 Link	Leczenie ROS1-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca.	Negatywna	Podczas posiedzenia w dniu 16 października 2025 r. Wspólny Komitet Federalny (G-BA) podjął uchwałę o zmianie Dyrektywy Lekowej (AM-RL), uzupełniając załącznik XII o następujące informacje : • dodatkowa korzyść repotrektyribu w porównaniu z odpowiednią terapią alternatywną nie została udowodniona w żadnej z analizowanych populacji: ○ dorośli z ROS1-dodatnim zaawansowanym/przerzutowym NDRP, bez wcześniejszego leczenia inhibitorem ROS1 – oczekiwanie na wyniki badania RCT TRIDENT-3 (ostateczna data podjęcia decyzji: 1.07.2027 r.); ○ dorośli z ROS1-dodatnim NDRP, po wcześniejszym leczeniu inhibitorem ROS1 (PD-L1 ≥ 50% lub PD-L1 < 50%). <u>Główne argumenty decyzji:</u> • brak randomizowanych badań porównawczych z odpowiednią terapią alternatywną (m.in. z kryzotynibem); • dostarczone przez producenta analizy MAIC uznano za niewłaściwe; • nie przedstawiono danych rozdzielonych według statusu PD-L1.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

Podsumowanie

W swojej negatywnej rekomendacji G-BA podkreśla, że w świetle obecnych dowodów naukowych repotrektynib nie wykazuje udokumentowanej przewagi klinicznej nad obowiązującymi terapiami porównawczymi. Oczekuje się na wyniki randomizowanego badania TRIDENT-3, które mogą być warunkiem do ewentualnej zmiany decyzji refundacyjnej w populacji pacjentów z ROS1+ NDRP, którzy nie byli uprzednio leczeni inhibitorem ROS1.

8. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Dirlon 2024 Drilon A., Camidge R.D., Lin J.J. et al, *Repotrectinib in ROS1 Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer*, The New England Journal of Medicine 2024; 390(2): 118-131. doi: 10.1056/NEJMoa2302299 [dostęp: 4.08.2025].

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ASCO 2026 American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2026, USA, <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO-25-02822> [dostęp: 10.02.2026].

ESMO 2023/2025 European Society for Medical Oncology (ESMO) 2023/2025, Europa, <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2822%2904781-0> / [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(25\)00813-0/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(25)00813-0/fulltext) [dostęp: 10.02.2026].

G-BA 2025 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025, Niemcy, <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1205/> [dostęp: 30.01.2026].

NCCN 2026 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2026, USA, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf [dostęp: 10.02.2026].

NICE 2024 National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2024, Wielka Brytania, <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11302> [dostęp: 30.01.2026].

PTOK 2025 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2025, Polska, https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/107249 [dostęp: 10.02.2026].

Pozostałe publikacje

AWA Rozlytrek Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Rozlytrek (entrectynib) w ramach programu lekowego B.6.: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, Analiza weryfikacyjna, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/035/AWA/34_35_AWA_OT.4231.3.2021_Rozlytrek_AWA_2021.04.15_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 7.10.2025].

Chaplin 2025 Chaplin S., O'Day K., Lee A. et al, Cost-Effectiveness Analyses of Repotrectinib in TKI-Naïve Patients with ROS1+ Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, ISPOR 2025, https://www.ispor.org/docs/default-source/cti-meeting-21021-documents/7afa3aec-f761-420e-a5c0-9f2ce2465fe7.pdf?sfvrsn=ef1d832d_0 [dostęp: 7.08.2025].

ChPL Augtyro Charakterystyka Produktu Leczniczego Augtyro, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/augtyro-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 17.07.2025].

ChPL Rozlytek Charakterystyka Produktu Leczniczego Rozlytek https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/rozlytek-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 14.10.2025].

ChPL Xalkori Charakterystyka Produktu Leczniczego Xalkori https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/xalkori-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 14.10.2025].

EPAR Augtyro European Public Assessment Report Augtyro, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/augtyro-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 17.07.2025].

EudraVigilance EudraVigilance Database, <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 30.01.2026].

FDA FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 30.01.2026].

FDA 2015 FDA (Food and Drug Administration): *Clinical Trial Endpoints for the Approval of Non-Small Cell Lung Cancer Drugs and Biologics*, <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-non-small-cell-lung-cancer-drugs-and-biologics> [dostęp: 13.10.2025].

IQWiG 2025 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2025, Niemcy, https://www.iqwig.de/download/a25-59_repotrectinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_1-0.pdf [dostęp: 7.08.2025].

Krzakowski 2025 M. Krzakowski, J. Jassem, A. Antczak et al, Thoracic neoplasms, Oncol Clin Pract. 2022. 18:13. doi: 10.5603/OCP.2021.0022 [dostęp: 10.10.2025].

Obwieszczenie MZ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r> [dostęp: 29.01.2026].

URPL Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa6> [dostęp: 30.01.2026].

Villacorta 2025 Villacorta R., Szymialis R., Yuan Y. et al, Cost per PFS-based responder for TKI-naïve patients receiving repotrectinib or entrectinib in ROS1 fusion positive (ROS1+) non-small cell lung cancer (NSCLC) in the United States (US), ISPOR 2025, https://www.ispor.org/docs/default-source/cti-meeting-21021-documents/e0c5567a-f25e-40ca-8e1e-c7f7fcacbf1.pdf?sfvrsn=d8962549_0 [dostęp: 6.08.2025].

WHO, VigiAccess WHO VigiAccess Database, <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 30.01.2026].

Wolf 2025 Wolf J., Goring S., Lee A. et al, *Population-Adjusted Indirect Treatment Comparisons of Repotrectinib Among Patients with ROS1+ NSCLC*, Cancers (Basel) 2025. 17:748. doi: 10.3390/cancers17050748 [dostęp: 13.10.2025].

Wysocki 2015 W. M. Wysocki, Leczenie starszych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Podsumowanie aktualizacji zaleceń EORTC oraz SIOG, <https://www.mp.pl/onkologia/nawotwory/rak-pluca/117991.leczenie-starszych->

**Zarządzenie
Prezesa NFZ**

[chorych-na-niedrobnokomorkowego-raka-pluca-podsumowanie-aktualizacji-zalecen-eortc-oraz-siog](#) [dostęp: 10.09.2025].

Zarządzenie Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 24 stycznia 2024 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego
[https://www.nfz.gov.pl/gfx/nfz/userfiles/ public/zarzadzenia_prezesa/zarzadzenia_2024/zarzadzenie_7-2024-dgl.pdf](https://www.nfz.gov.pl/gfx/nfz/userfiles/public/zarzadzenia_prezesa/zarzadzenia_2024/zarzadzenie_7-2024-dgl.pdf) [dostęp: 4.11.2025].

9. Załączniki

9.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Tabela 23. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP)

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK 2025 (Polska) Link	<u>Niedrobnokomórkowy rak płuca – leczenie w stopniu IV:</u> • U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca wybór metody leczenia zależy od charakterystyki klinicznej i patomorfologicznej, molekularnej oraz stanu chorego (I, A). • Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ROS1 w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać inhibitor kinazy tyrozynowej ROS1 (II, A). • W przypadku wystąpienia progresji w pojedynczej okolicy, przy jednoczesnej odpowiedzi w innych ogniskach nowotworu podczas stosowania inhibitorów receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>, EGFR) lub ALK/ROS1, KRAS i NTRK oraz IT lub ICHT, można rozważyć kontynuowanie dotychczasowego leczenia systemowego w skojarzeniu z leczeniem miejscowym (resekcja lub radioterapia) (III, B). Jakość dowodów naukowych: I – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją. II – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez doboru losowego). III – Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych. IV – Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub oparte na opiniach ekspertów. Kategorie rekomendacji: A – Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej. B – Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej. C – Wskazania określone indywidualnie.
European Society for Medical Oncology, ESMO 2023/2025 (Europa) Link / Link	<u>Treatment of ROS1-rearranged NSCLC:</u> • <i>Crizotinib or entrectinib is recommended in the first-line setting [III, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3; ESCAT: I-B].</i> • <i>Entrectinib, if available, is preferred over crizotinib in patients with brain metastases [III, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3; ESCAT: I-B].</i> • <i>If patients have received crizotinib in the first-line setting, they may be offered a newer-generation TKI if available [III, A] (no EMA approval) or platinum-based ChT in the second-line setting [IV, A].</i> • Repotrectinib is recommended as an additional option for first-line treatment [III, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3]. • <i>If patients received crizotinib in first line, repotrectinib [III, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3] or platinum-based doublet chemotherapy (PBC) [IV, A] is recommended in the second line.</i> Levels of evidence: I – evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity; II – small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity; III – prospective cohort studies; IV – retrospective cohort studies or case-control studies; V – studies without control group, case reports, expert opinions. Grades of recommendation: A – strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended; B – strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended; C – insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, ...), optional; D – moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended; E – strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended.
American Society of Clinical Oncology, ASCO 2026 (USA) Link	<u>First-line treatment options for patients' status based on the driver alterations – ROS1:</u> • Clinicians may offer crizotinib, entrectinib, repotrectinib or taletrectinib [Moderate/Strong]. • If crizotinib, entrectinib, repotrectinib or taletrectinib are not available or not tolerated, clinicians may offer ceritinib or lorlatinib [Low/Conditional]. <u>Second-line and subsequent treatment options for patients based on the driver alterations – ROS1:</u> • For patients who have previously received crizotinib, entrectinib, lorlatinib, or ceritinib, clinicians may offer repotrectinib or taletrectinib [Moderate/Strong].

	Strength of Recommendation: Strong – There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) strong evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); (2) consistent results, with no or minor exceptions; (3) minor or no concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation. Moderate – There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) good evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with minor and/or few exceptions; (3) minor and/or few concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation. Weak – There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on (1) limited evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); (2) consistent results, but with important exceptions; (3) concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.
National Comprehensive Cancer Network, NCCN 2026 (USA) Link	<u>Molecular and biomarker-directed therapy for advanced or metastatic disease – ROS1 rearrangement:</u> • First-line therapy: ○ Crizotinib; ○ Entrectinib; ○ Repotrectinib; ○ Taletrectinib. • Subsequent therapy: ○ Lorlatinib; ○ Entrectinib; ○ Repotrectinib; ○ Taletrectinib. <u>First-line therapy:</u> • ROS1 rearrangement discovered prior to first-line systemic therapy: ○ Preferred crizotinib or entrectinib or repotrectinib or taletrectinib. • ROS1 rearrangement discovered during first-line systemic therapy: ○ Interrupt current therapy and start crizotinib (preferred) or entrectinib (preferred) or repotrectinib (preferred) or taletrectinib (preferred). <u>Subsequent Therapy:</u> • Progression on entrectinib, crizotinib, repotrectinib or taletrectinib – Asymptomatic: ○ Consider definitive local therapy (eg, SABR or surgery) for limited lesions; ○ Continue crizotinib, entrectinib, or repotrectinib or taletrectinib; ○ Repotrectinib (if not previously given) or taletrectinib (if not previously given) or lorlatinib. • Progression on entrectinib, crizotinib, or repotrectinib or taletrectinib – Symptomatic – Brain: ○ Consider definitive local therapy (eg, SRS); ○ Repotrectinib or taletrectinib or lorlatinib (preferred) or entrectinib (useful in certain circumstances, if previously treated with crizotinib) or clinical trial. • Progression on entrectinib, crizotinib, or repotrectinib or taletrectinib – Symptomatic – Systemic: ○ Limited progression: – Consider definitive local therapy (eg, SABR or surgery); – Continue entrectinib, crizotinib, or repotrectinib or taletrectinib or – Therapy for multiple lesions. ○ Multiple lesions: – Repotrectinib (if not previously given) or taletrectinib (if not previously given) lorlatinib or – Systemic therapy options for advanced or metastatic disease. NCCN Categories of Evidence and Consensus: Category 1 – Based upon high-level evidence (≥1 randomized phase 3 trials or high-quality, robust meta-analyses), there is uniform NCCN consensus (≥85% support of the Panel) that the intervention is appropriate. Category 2A – Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus (≥85% support of the Panel) that the intervention is appropriate. Category 2B – Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus (≥50%, but ≥85% support of the Panel) that the intervention is appropriate Category 3 – Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate. All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.2. Strategia wyszukiwania

Tabela 24. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Augtyro w bazie Medline via PubMed

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów (4.08.2025 r.)	Aktualizacja (30.01.2026 r.)
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	2 298 605	2 367 057
#2	Augtyro OR repotrectinib	84	99
#3	non-small-cell lung cancer OR non-small-cell lung carcinoma OR NSCLC OR non small cell lung cancer OR non-small cell lung carcinoma OR non-small cell cancer of lung OR non-small cell carcinoma of lung OR non-small cell carcinoma of the lung	131 265	135 856
#4	"ROS1" OR "ROS1-positive" OR "ROS1 rearrangement" OR "ROS1 fusion" OR "ROS1 translocation" OR "ROS1 alteration" OR "ROS1 gene fusion"	3 008	3 108
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	7	10
#6	Filters applied: from 2025/8/4 – 2026/01/30	–	3

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

Tabela 25. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Augtyro w bazie Cochrane Library

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów (4.08.2025 r.)	Aktualizacja (30.01.2026 r.)
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	1 884 583	1 952 515
#2	Augtyro OR repotrectinib	4	4
#3	non-small-cell lung cancer OR non-small-cell lung carcinoma OR NSCLC OR non small cell lung cancer OR non-small cell lung carcinoma OR non-small cell cancer of lung OR non-small cell carcinoma of lung OR non-small cell carcinoma of the lung	20 531	21 096
#4	"ROS1" OR "ROS1-positive" OR "ROS1 rearrangement" OR "ROS1 fusion" OR "ROS1 translocation" OR "ROS1 alteration" OR "ROS1 gene fusion"	310	337
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	4	4
#6	Filters applied: from 2025/8/4 – 2026/01/30	–	0

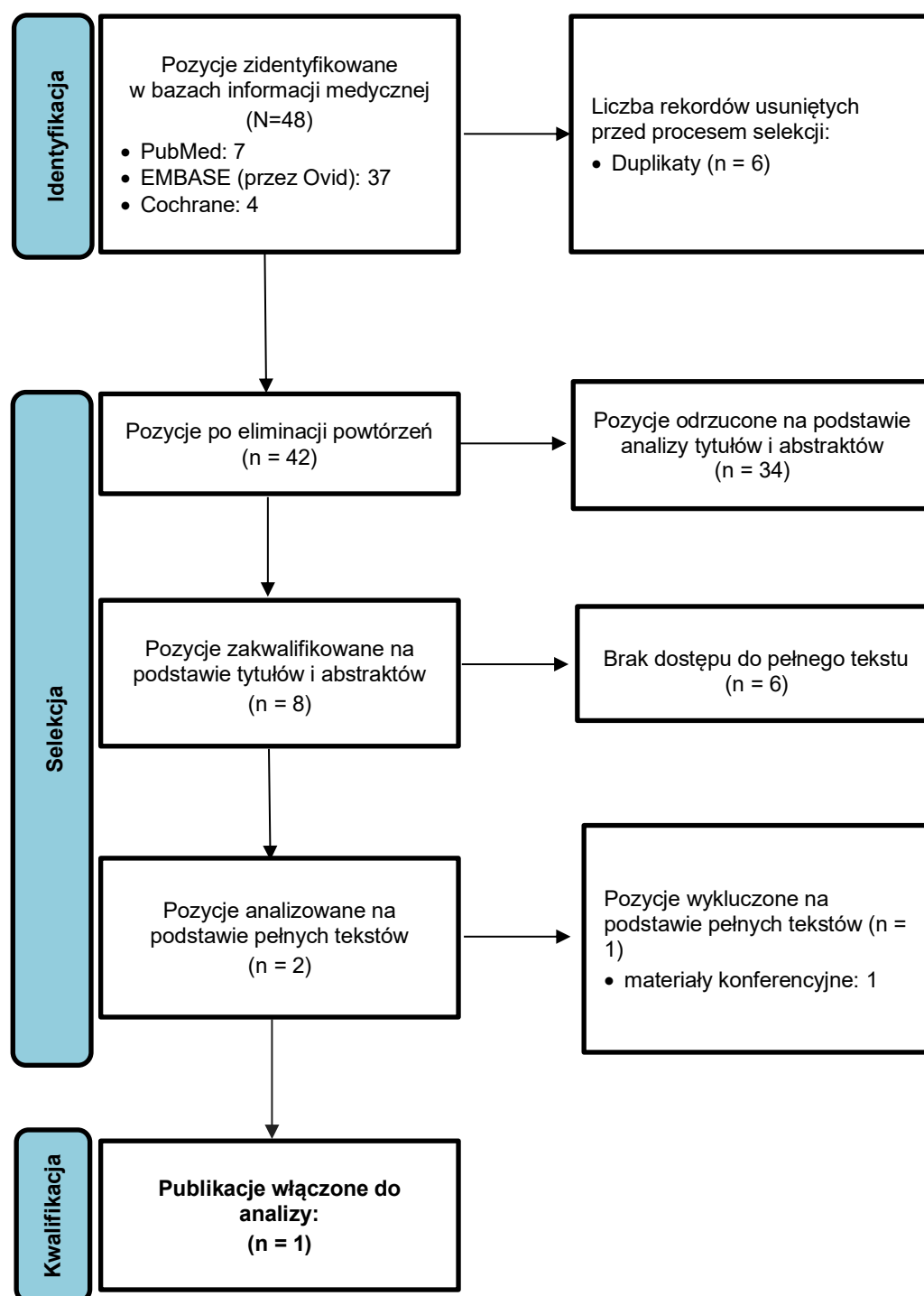
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

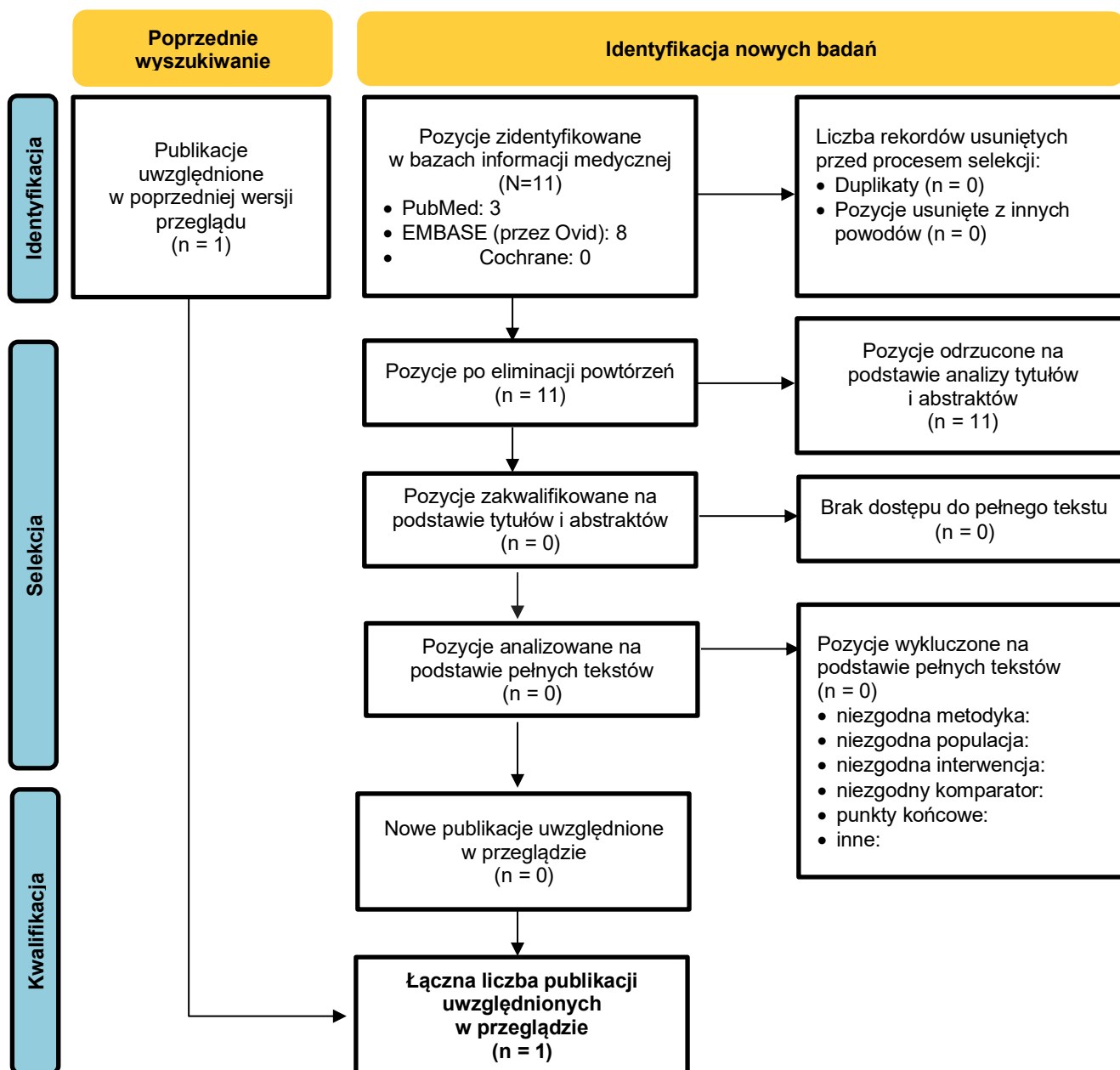
Tabela 26. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Augtyro w bazie Embase via Ovid

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów (4.08.2025 r.)	Aktualizacja (30.01.2026 r.)
#1	"random*".af.	2 785 667	2 903 637
#2	randomized controlled trial.af.	1 405 671	1 466 073
#3	controlled clinical trial.af.	500 170	503 279
#4	placebo.af.	639 721	655 302
#5	clinical trials.af.	1 115 277	1 160 022
#6	(Augtyro OR repotrectinib).af.	396	444
#7	(non-small-cell lung cancer* OR non-small-cell lung carcinoma* OR NSCLC OR non small cell lung cancer* OR non-small cell lung carcinoma* OR non-small cell cancer of lung* OR non-small cell carcinoma of lung* OR non-small cell carcinoma of the lung*).af.	226 158	234 582
#8	(ROS1 OR ROS1-positive OR ROS1 rearrangement OR ROS1 fusion OR ROS1 translocation OR ROS1 alteration OR ROS1 gene fusion).af.	6 999	7 345
#9	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	3 847 752	3 997 111
#10	6 AND 7 AND 8 AND 9	37	41
#11	Filters applied: from 2025 to 2026	–	8

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.3. Diagram selekcji publikacji





9.4. Kryteria populacji docelowej

Tabela 27. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Augtyro

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Faza I:	4.1 Wskazania do stosowania
Histologicznie lub cytologicznie potwierdzona diagnoza miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego guza łitego (w tym pierwotnych guzów OUN) (stadium IV, według 7. wersji klasyfikacji <i>American Joint Committee on Cancer (AJCC)</i>), który wykazuje mutacje genów ALK, ROS1, NTRK1, NTRK2 lub NTRK3, za pomocą testów określonych w protokole badania.	„AUGTYRO w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP). AUGTYRO w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych oraz młodzieży w wieku 12 lat i starszej z zaawansowanymi guzami łitymi wykazującymi ekspresję fuzji genu NTRK (...).”
Wynik wg. skali ECOG (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) wynoszący 0 lub 1.	Brak odniesienia w ChPL.
Wiek ≥ 18 lat (lub wiek ≥ 20 lat, zgodnie z lokalnymi przepisami).	4.1 Wskazania do stosowania „AUGTYRO w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów...” „AUGTYRO w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych oraz młodzieży w wieku 12 lat i starszej...”
Zdolność do połykania kapsułek w stanie nienaruszonym (bez żucia, rozgryzania lub otwierania).	4.2 Dawkowanie i sposób podawania <u>Sposób podawania</u> „Produkt leczniczy AUGTYRO jest przeznaczony do stosowania doustnego. Kapsułki należy połykać w całości o tej samej porze każdego dnia. Kapsułek nie wolno otwierać, kruszyć, żuć, a zawartości kapsułki nie wolno rozpuszczać.”
Co najmniej 1 mierzalna zmiana docelowa zgodnie z RECIST wersja 1.1. Dozwolona jest choroba mierzalna tylko dla OUN (Ośrodkowy Układ Nerwowy), zgodnie z definicją w RECIST wersja 1.1.	Brak odniesienia w ChPL.
Dozwolona jest wcześniejsza chemioterapia cytotoksyczna.	Brak odniesienia w ChPL.
Dozwolona jest wcześniejsza immunoterapia.	Brak odniesienia w ChPL.
Ustąpienie wszystkich ostrych, toksycznych skutków (z wyłączeniem łysienia) jakiegokolwiek wcześniejszej terapii przeciwnowotworowej w stopniu mniejszym lub równym 1, zgodnie z <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE)</i> Wersja 4.03.	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjenci z bezobjawowymi przerzutami do OUN (leczonymi lub nieleczonymi) i/lub bezobjawowym rakiem oponowo-rdzeniowym mogą być włączeni, jeśli spełniają dodatkowe kryteria: • pacjenci, którzy stosują sterydy w dawce maksymalnej 12 mg/dobę deksametazonu (lub równoważnej dawki innego sterydu), a ich dawka jest stabilna lub maleje przez co najmniej 14 dni przed rozpoczęciem leczenia; • pacjenci stosujący stabilne dawki lewetyracetamu (ta sama dawka przez 14 dni); • min. 14 dni musi upłynąć od zakończenia radioterapii całego mózgu (ang. <i>whole brain radiation treatment</i>, WBRT) do rozpoczęcia leczenia repotrektynibem, a wszystkie działania niepożądane (z wyjątkiem łysienia) związane z WBRT muszą ustąpić do stopnia ≤ 1; • min. 7 dni musi upłynąć od zakończenia radiochirurgii stereotaktycznej (ang. <i>stereotactic radiosurgery</i>, SRS) przed rozpoczęciem leczenia repotrektynibem, a wszystkie działania niepożądane (z wyjątkiem łysienia) związane z tą terapią muszą ustąpić do stopnia ≤ 1.	Brak odniesienia w ChPL.
Wyjściowe wartości badań laboratoryjnych spełniające następujące wymagania: ○ całkowita liczba neutrofili (ang. <i>absolute neutrophil count</i>, ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{L}$); ○ płytki krwi (ang. <i>platelet</i>, PLT) $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ ($100 \times 10^9/\text{L}$); ○ hemoglobina $\geq 9,0$ g/dL (dozwolone przetoczenia krwi);	4.2 Dawkowanie i sposób podawania <u>Szczególne populacje</u> <u>Zaburzenia czynności wątroby</u> „Nie badano produktu leczniczego AUGTYRO u pacjentów z umiarkowanymi (stężenie bilirubiny całkowitej $> 1,5$ do 3 razy GGN) lub ciężkimi (stężenie bilirubiny całkowitej > 3 razy GGN) zaburzeniami czynności wątroby i nie należy stosować produktu

- o kreatynina w surowicy lub klirens kreatyniny w normie lub >40 mL/min; - o bilirubina całkowita w surowicy $<1,5 \times \text{ULN}$ (ang. <i>upper limit of normal</i>, górna granica normy); - o transaminazy wątrobowe (aminotransferaza asparaginianowa/aminotransferaza alaninowa, AST/ALT) $<2,5 \times \text{ULN}$ - $<5 \times \text{ULN}$, jeśli obecne są przerzuty do wątroby; - o fosfataza alkaliczna (ang. <i>alkaline phosphatase</i>, ALP) $<2,5 \times \text{ULN}$ - $<5 \times \text{ULN}$, jeśli obecne są przerzuty do wątroby i/lub kości; - o stężenie wapnia, magnezu i potasu w surowicy: normalne lub stopień ≤ 1 w klasyfikacji NCI CTCAE, z suplementacją lub bez.	lecniczego AUGTYRO u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.” 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania <u>Złamania kości</u> „Należy niezwłocznie poddać ocenie pacjentów z objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi (np. ból, zmiany ruchomości, deformacje) złamań.” <u>Hepatotoksyczność</u> „Należy kontrolować czynność wątroby, w tym aktywność AlAT, AspAT i stężenie bilirubiny zgodnie ze stanem klinicznym.” <u>Zaburzenia czynności wątroby</u> „Nie badano produktu leczniczego AUGTYRO u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie należy stosować produktu leczniczego AUGTYRO u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby ze względu na potencjalne ryzyko nadmiernej ekspozycji i zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.”
Przewidywana długość życia wynosząca co najmniej 3 miesiące.	Brak odniesienia w ChPL.
<u>Faza II:</u> Histologicznie lub cytologicznie potwierdzona diagnoza miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego guza łitego (w tym pierwotnych guzów OUN), który wykazuje mutacje genów ROS1 lub NTRK1–3.	4.1 Wskazania do stosowania „AUGTYRO w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP). AUGTYRO w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych oraz młodzieży w wieku 12 lat i starszej z zaawansowanymi guzami litymi wykazującymi ekspresję fuzji genu NTRK (...).”
Udokumentowana fuzja genów ROS1 lub NTRK1-3 wykryta za pomocą testu lokalnego opartego na badaniu tkanek, przy użyciu jednej z poniższych metod: • testu sekwencjonowania nowej generacji (ang. <i>next-generation sequencing</i>, NGS) lub testu reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (qPCR), które będą akceptowane do określenia kwalifikowalności molekularnej; • odpowiednia próbka tkankowa musi zostać wysłana do wyznaczonego przez Sponsora centralnego laboratorium diagnostycznego, w celu retrospektywnej weryfikacji przez test diagnostyczny wybrany przez Sponsora; • test hybrydyzacji fluorescencyjnej in situ (FISH) oraz prospektywne potwierdzenie statusu fuzji przez centralne laboratorium diagnostyczne wybrane przez Sponsora przed włączeniem do badania będą akceptowane do określenia kwalifikowalności molekularnej; • odpowiednia próbka tkankowa musi zostać wysłana do wyznaczonego przez Sponsora centralnego laboratorium diagnostycznego, w celu prospektywnego potwierdzenia przez test diagnostyczny wybrany przez Sponsora przed włączeniem do badania.	4.2 Dawkowanie i sposób podawania <u>Ocena ROS1</u> „Kwalifikację pacjentów do leczenia repotrektynibem na podstawie statusu ROS1-dodatniego NDRP należy ocenić za pomocą testu IVD z oznakowaniem CE przewidzianego do tego zastosowania. Jeśli test IVD z oznakowaniem CE nie jest dostępny, należy użyć innego zwalidowanego testu.” <u>Ocena NTRK</u> „Kwalifikację pacjentów do leczenia repotrektynibem na podstawie statusu NTRK-dodatniego w guzach litych należy ocenić za pomocą testu IVD z oznakowaniem CE przewidzianego do tego zastosowania. Jeśli test IVD z oznakowaniem CE nie jest dostępny, należy użyć innego zwalidowanego testu.”
Stan sprawności według skali ECOG wynoszący 0 lub 1.	Brak odniesienia w ChPL.
Wiek ≥ 12 lat (lub ≥ 20 lat, zgodnie z lokalnymi przepisami).	4.1 Wskazania do stosowania „AUGTYRO w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP).” „AUGTYRO w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych oraz młodzieży w wieku 12 lat i starszej z zaawansowanymi guzami litymi wykazującymi ekspresję fuzji genu NTRK (...).”
Zgoda na udział w badaniu. Dla osób w wieku od 12 do 17 lat wymagana jest zgoda rodzica lub opiekuna prawnego, natomiast dla osób powyżej 18. roku życia wymagana jest osobista świadoma zgoda pacjenta zatwierdzona przez komisję etyczną.	Brak odniesienia w ChPL.
Co najmniej jedna mierzalna zmiana nowotworowa zgodnie z kryteriami RECIST (wersja 1.1). Wymagana jest prospektywna weryfikacja tej zmiany przez Zaślepioną Niezależną Centralną Ocena (BICR), wybraną przez Sponsora przed włączeniem do	Brak odniesienia w ChPL.

badania. Pacjenci, u których występuje mierzalna choroba nowotworowa tylko w obrębie OUN i jej wielkość wynosi co najmniej 10 mm, mogą być kwalifikowani do badania, zgodnie z kryteriami RECIST (wersja 1.1).	
Pacjenci z zaawansowanymi nowotworami litymi, które wykazują mutacje genów ROS1, NTRK1, NTRK2 lub NTRK3, zostaną przypisani do 6 odrębnych grup rozszerzenia, pod warunkiem, że zostaną spełnione wszystkie kryteria włączenia i wykluczenia. - EXP-1: pacjenci z ROS1, którzy nigdy nie stosowali inhibitorów kinazy tyrozynowej ROS1 – ROS1+ NDRP. - EXP-2: pacjenci po leczeniu 1 inhibitorem ROS1 oraz 1 chemioterapią opartą na platynie – ROS1+ NDRP. - EXP-3: pacjenci po leczeniu 2 inhibitorami ROS1 – ROS1+ NDRP (brak chemioterapii lub immunoterapii). - EXP-4: pacjenci po leczeniu 1 inhibitorem ROS1 – ROS1+ NDRP (brak chemioterapii lub immunoterapii). - EXP-5: pacjenci, którzy nigdy nie stosowali inhibitorów kinazy tyrozynowej TRK z nowotworami litymi NTRK+. - EXP-6: pacjenci po leczeniu inhibitorami TRK z nowotworami litymi NTRK+.	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjenci z bezobjawowymi przerzutami do OUN (leczonymi lub nieleczonymi) i/lub bezobjawowym <i>leptomeningeal carcinomatosis</i> (zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych przez komórki raka) są uprawnieni do włączenia do badania, jeśli spełniają poniższe kryteria: - pacjenci, którzy stosują sterydy w dawce maksymalnej 12 mg/dobę deksametazonu (lub równoważnej dawki innego sterydu), a ich dawka jest stabilna lub maleje przez co najmniej 14 dni przed rozpoczęciem leczenia, mogą zostać zakwalifikowani do badania. - pacjenci stosujący stabilne dawki lewetyracetamu (ta sama dawka przez 14 dni) mogą zostać włączeni do badania. - min. 14 dni musi upłynąć od zakończenia radioterapii całego mózgu (ang. <i>whole brain radiotherapy</i>, WBRT) do rozpoczęcia leczenia repotrektynibem, a wszystkie działania niepożądane (z wyjątkiem łysienia) związane z WBRT muszą ustąpić do stopnia ≤ 1. - min. 7 dni musi upłynąć od zakończenia radiochirurgii stereotaktycznej przed rozpoczęciem leczenia repotrektynibem, a wszystkie działania niepożądane (z wyjątkiem łysienia) związane z tą terapią muszą ustąpić do stopnia ≤ 1.	Brak odniesienia w ChPL.
Wyjściowe wartości laboratoryjne spełniające następujące wymagania: - całkowita liczba neutrofilii (ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{L}$); - liczba płytek krwi (PLT) $\geq 100,000/\text{mm}^3$ ($100 \times 10^9/\text{L}$); - hemoglobina $\geq 9,0 \text{ g/dL}$, dozwolone przetoczenia krwi; - poziom kreatyniny w surowicy lub klirens kreatyniny $> 40 \text{ mL/min}$; - całkowity poziom bilirubiny w surowicy $< 1,5 \times$ górna granica normy (ULN); - transaminazy wątrobowe (AST/ALT) $< 2,5 \times$ górna granica normy (ULN); $< 5 \times$ ULN, jeśli obecne są przerzuty w wątrobie; - fosfataza alkaliczna (ALP) $< 2,5 \times$ ULN; $< 5 \times$ ULN, jeśli obecne są przerzuty do wątroby i/lub kości; - poziom wapnia, magnezu i potasu w surowicy w normie lub CTCAE stopień ≤ 1, z suplementacją lub bez.	4.2 Dawkowanie i sposób podawania <u>Szczególne populacje</u> <u>Zaburzenia czynności wątroby</u> „(...) Nie badano produktu leczniczego AUGTYRO u pacjentów z umiarkowanymi (stężenie bilirubiny całkowitej $> 1,5$ do 3 razy GGN) lub ciężkimi (stężenie bilirubiny całkowitej > 3 razy GGN) zaburzeniami czynności wątroby i nie należy stosować produktu leczniczego AUGTYRO u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.”
Przewidywana długość życia wynosząca co najmniej 3 miesiące.	Brak odniesienia w ChPL.
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
Faza I i II:	Brak odniesienia w ChPL.
Jednoczesny udział w innym terapeutycznym badaniu klinicznym.	
Przerzuty do mózgu lub zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych powodujące objawy kliniczne.	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjenci, którzy w ciągu ostatnich dwóch lat mieli aktywny nowotwór wymagający terapii, z wyjątkiem raka płaskonabłonkowego lub raków podstawnokomórkowych skóry, lub jakiegokolwiek raka <i>in situ</i> , który został całkowicie usunięty.	Brak odniesienia w ChPL.

Poważna operacja chirurgiczna w ciągu czterech tygodni przed rozpoczęciem leczenia repotrektynibem.	Brak odniesienia w ChPL.
Radioterapia (poza radioterapią paliatywną, mającą na celu złagodzenie objawów bólu kości) w ciągu dwóch tygodni przed rozpoczęciem badania. Jeśli pacjent przeszedł radioterapię paliatywną (składającą się z 10 lub mniej frakcji), musi ona zostać zakończona co najmniej 48 godzin przed rozpoczęciem badania.	Brak odniesienia w ChPL.
Klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa (aktywna lub taka, która miała miejsce w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania), w tym: zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, pomostowanie aortalno-wieńcowe/tętnic obwodowych, objawowa zastoinowa niewydolność serca (klasa klasyfikacyjna $\geq$ II wg. <i>New York Heart Association</i>), incydent naczyniowo-mózgowy lub przemijający atak niedokrwienny, objawowa bradykardia, konieczność stosowania leków przeciwartmicyznych, trwające zaburzenia rytmu serca stopnia $\geq$ 2 NCI CTCAE	Brak odniesienia w ChPL.
Którakolwiek z poniższych kryteriów kardiologicznych: • średni spoczynkowy skorygowany odstęp QT (interwał EKG mierzony od początku zespołu QRS do końca załamka T) dla częstości akcji serca (QTcF) wynoszący > 470 ms uzyskany z 3 EKG, przy użyciu kliniki przesiewowej; • wszelkie klinicznie istotne nieprawidłowości w rytmie, przewodzeniu lub morfologii spoczynkowego EKG (np. całkowity blok lewej odnogi pęczka Hisa, blok serca trzeciego stopnia, blok serca drugiego stopnia, odstęp PR > 250 ms); • wszelkie czynniki zwiększające ryzyko wydłużenia odstępu QTc lub ryzyko zdarzeń arytmicznych, takich jak: niewydolność serca, hipokaliemia, wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT, zespół wydłużonego odstępu QT w wywiadzie rodzinnym lub jakiegokolwiek jednocześnie stosowane leki, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT.	Brak odniesienia w ChPL.
Znane, aktywne infekcje (bakteryjne, grzybicze, wirusowe, w tym zakażenie wirusem HIV).	Brak odniesienia w ChPL.
Choroby przewodu pokarmowego (np. choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego lub zespół krótkiego jelita), a także inne zespoły złego wchłaniania, które mogłyby wpływać na wchłanianie leków.	Brak odniesienia w ChPL.
Neuropatia obwodowa w stopniu 2 lub wyższym w klasyfikacji NCI CTCAE.	Brak odniesienia w ChPL.
Historia rozległego, rozsianego, obustronnego włóknienia śródmiąższowego płuc lub choroby śródmiąższowej płuc w skali CTCAE stopień 3 lub 4, w tym historia zapalenia płuc, zapalenia płuc z nadwrażliwości, śródmiąższowego zapalenia płuc, choroby śródmiąższowej płuc, obturacyjnego zapalenia oskrzelików oraz zwłóknienia płuc. Pacjenci z historią popromiennego zapalenia płuc nie są wykluczani.	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania <u>Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) / stan zapalny płuc</u> „(...) Należy wstrzymać stosowanie produktu leczniczego AUGTYRO u pacjentów z podejrzeniem ILD / stanu zapalnego płuc i trwale odstawić leczenie, jeśli ILD / stan zapalny płuc zostanie potwierdzone.”

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Augtyro, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/augtyro-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 4.08.2025], ChPL Augtyro, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/augtyro-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 4.08.2025] oraz <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03093116?intr=Repotrectinib&page=1&rank=10> [dostęp: 4.08.2025].

9.5. Ocena jakości badań

Tabela 28. Ocena jakości głównego badania rejestracyjnego TRIDENT–1 wg skali NICE

Oceniana domena	Wynik oceny
Czy badanie było wieloośrodkowe?	TAK
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK
Czy badanie było prospektywne?	TAK
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	NIE

Oceniana domena	Wynik oceny
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	TAK

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.6. **Strategia wyszukiwania HTA**

Tabela 29. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed dla leku Augtyro (data ostatniego wyszukiwania: 6.08.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 948 621
#2	Augtyro OR repotrectinib	84
#3	#1 AND #2	3

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.7. Diagram selekcji publikacji HTA

