



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Augtyro (repotrektynib)
we wskazaniu:**

w monoterapii, 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

Opracowanie analityczne

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

Nr: OTLI.425.1.2025.2
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

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 neutrofilów (ang. <i>absolute neutrophil count</i>)
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>)
ASPAT	aminotransferaza asparaginianowa
ATP	adenozynotrójfosforan
BICR	Zaslepiąca Niezależna Centralna Ocena Radiologiczna (ang. <i>Blinded Independent Central Radiology Review</i>)
BSC	najlepsza opieka wspomagająca (ang. <i>best supportive care</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>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
EXP	rozszerzona kohorta pacjentów (ang. <i>expansion cohort</i>)
FAERS	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FAS	populacja pełnego zestawu analitycznego (ang. <i>full analysis set</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>)
GISTs	nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (ang. <i>gastrointestinal stromal tumors</i>)

GKV	Ustawowe Ubezpieczenie Zdrowotne w Niemczech (niem. <i>gesetzliche Krankenversicherung</i>)
IC-DOR	wewnątrzczaszkowy czas trwania odpowiedzi (ang. <i>intracranial duration of response</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>)
KRAS+	obecność rearanżacji genu KRAS
MASC	rak ślinianki typu analogicznego do raka sutka (ang. <i>mammary analogue secretory carcinoma</i>)
MHRA	Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Opieki Zdrowotnej (ang. <i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</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>)
NSCLC	niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>non-small cell cancer</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
qPCR	ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. <i>quantitative Polymerase Chain Reaction</i>)
RANO	kryteria oceny odpowiedzi w neuroonkologii (ang. <i>Response Assessment in Neuro-Oncology</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>)
SAE	ciężkie zdarzenie 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	górna granica normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
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.....	10
1.1. Informacje podstawowe.....	10
1.2. Szczegółowe warunki stosowania	11
1.2.1. Przeciwwskazania	11
1.2.2. Diagnostyka	11
1.2.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji	11
1.2.2.2. Monitorowanie	11
1.3. Podsumowanie przedmiotu analizy	12
2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	13
2.1. Problem zdrowotny	13
2.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	13
2.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	14
2.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	14
2.5. Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	15
3. Wielkość populacji docelowej.....	16
3.1. Szacowanie wielkości populacji.....	16
3.1.1. Opis metodyki	16
3.1.2. Wyniki oszacowań.....	17
3.2. Podsumowanie szacowania populacji.....	17
4. Dowody naukowe.....	18
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	18
4.2. Opis badań	19
4.2.1. Opis komparatora.....	22
4.2.2. Opis punktów końcowych	22
4.3. Kryteria populacji docelowej	23
4.4. Ocena jakości badań.....	23
4.5. Podsumowanie materiału dowodowego.....	24
5. Ocena siły interwencji	25
5.1. Ocena skuteczności klinicznej	25
5.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania	27
5.3. Ograniczenia analizy klinicznej	29
5.4. Podsumowanie siły interwencji	30
6. Ocena wpływu na budżet.....	31
6.1. Oszacowanie kosztów interwencji i komparatora	31

6.1.1.	Założenia	31
6.1.2.	Wyniki	31
6.2.	Wpływ na budżet Funduszu Medycznego.....	33
6.2.1.	Założenia	33
6.2.2.	Wyniki	33
6.3.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	34
6.4.	Ograniczenia oceny wpływu na budżet.....	35
6.5.	Podsumowanie oceny wpływu na budżet.....	35
7.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	37
8.	Źródła	39
9.	Załączniki	41
9.1.	Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	41
9.2.	Strategia wyszukiwania	46
9.3.	Diagram selekcji publikacji	47
9.4.	Kryteria populacji docelowej	49
9.5.	Ocena jakości badań.....	52
9.6.	Strategia wyszukiwania HTA	53
9.7.	Diagram selekcji publikacji HTA	54

Podsumowanie

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce w przedmiotowym wskazaniu obejmują inhibitory kinazy tyrozynowej (tj. entrektytib i larotrektytib).

Należy jednak 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 ww. komparatorami (entrektytibem i larotrektytibem). Ponadto, zgodnie z zapisami programu lekowego, larotrektytib może być stosowany u pacjentów niezależnie od wieku, w przeciwieństwie do entrektytibu, który – podobnie jak repotrektytib – jest przeznaczony dla osób od 12. roku życia.

W kolejnej linii leczenia (po uprzedniej terapii TKI), zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną, komparatorem dla ocenianej technologii w Polsce byłaby chemioterapia.

2. Siła interwencji na podstawie badania TRIDENT-1 oraz badania CARE (guzy lite NTRK+)

TRIDENT-1

a) Skuteczność

- Wyniki skal kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 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):
 - Przeżycie całkowite (OS): bd vs. 19,1 miesiąca.
 - Przeżycie wolne od progresji (PFS): bd vs. 7,4 miesiąca.
 - Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR): 58,8% vs. 47,8%.
 - Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR): NE vs. 9,8 miesiąca.
 - Mediana czasu do odpowiedzi (TTR): 1,8 vs. 1,9 miesiąca.
 - Wewnątrzczaszkowy wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (IC-ORR): 66,7% w obu kohortach.
 - Wskaźnik korzyści klinicznej (CBR): 100% vs. 66,7%.

b) Bezpieczeństwo

- Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) wystąpiły u 99,3% pacjentów.
- Najczęściej zgłaszane TEAEs obejmowały zawroty głowy (62,5%), zaburzenia smaku (56,3%), zaparcia (41%), anemię (41%) i parestezje (35,4%).
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) zgłoszono u 96,5% chorych, a 12,5% pacjentów miało SAEs związane z leczeniem.
- TEAEs prowadzące do zgonu wystąpiły u 5,6% pacjentów.

CARE

a) Skuteczność (nieleczeni uprzednio TKI vs. leczeni uprzednio TKI):

- Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR): 60% vs. 25%.
- Wewnątrzczaszkowy wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (IC-ORR): 66,7% vs. 33,3%.

b) Bezpieczeństwo:

- Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) wystąpiły u 100% pacjentów.
- Najczęściej zgłaszane TEAEs obejmowały anemię (47,4%), zmęczenie (36,8%), wzrost masy ciała (31,6%), ból głowy (26,3%), zaparcia (26,3%).
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) zgłoszono u 89,5% chorych, a 10,5% pacjentów miało SAEs związane z leczeniem.
- TEAEs prowadzące do zgonu wystąpiły u 15,8% 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);
 - brak danych dotyczących OS i PFS w kohorcie pacjentów nieleczonych uprzednio TKI;
 - istnieje ryzyko, że radioterapia wpłynęła na wyniki skuteczności u pacjentów z przerzutami do mózgu – dopuszczono krótki odstęp czasu między radioterapią a leczeniem repotrektytibem (min. 14 dni);
 - globalny protokół badania był zmodyfikowany łącznie 12 razy (część ze zmian była wprowadzana już w trakcie trwania badania).

4. Wielkość populacji docelowej

- Szacowana wielkość populacji docelowej w skali roku: ok. 6 (4 – 8) osób.

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 repotrekty nibu. Nr GTIN: brak. AUGTYRO 160 mg kapsułki twarde. Każda kapsułka twarda zawiera 160 mg repotrekty nibu. Nr GTIN: brak.
Substancja czynna	Repotrekty nib
Oceniane wskazanie	W monoterapii, 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. Kod ICD-10: wg. lokalizacji guza Kod ICD-11: wg. lokalizacji guza
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Produkt leczniczy Augtyro w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP).
Dawkowanie	Zalecana dawka u dorosłych oraz młodzieży w wieku 12 lat i starszej 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.
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania	Repotrekty nib jest inhibitorem protoonkogennej białkowej kinazy tyrozynowej ROS1, kinaz 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. Repotrekty nib wiąże się wewnątrz granicy kieszeni wiążącej ATP (adenozynotryjofosforan) 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 kapsulek), EU/1/24/1883/002 (120 kapsulek); Augtyro 160 mg: EU/1/24/1883/003 (20 kapsulek), EU/1/24/1883/004 (60 kapsulek).
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: 23.10.2025] oraz EPAR Augtyro, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/augtyro-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 23.10.2025].

Repotrekty nib jest inhibitorem protoonkogennej białkowej kinazy tyrozynowej ROS1, kinaz receptora tropomiozyny (TRK) i kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK). Poprzez swoje działanie lek Augtyro zapobiega namnażaniu się komórek nowotworu, spowalniając jego rozwój. Mechanizm działania ocenianej technologii jest zbliżony do mechanizmu substancji czynnych entrekty nib i larotrekty nib, które również są inhibitorami kinaz tyrozynowych. W odróżnieniu od repotrekty nibu i entrekty nibu, larotrekty nib wykazuje selektywność wobec kinaz TRK. Obie technologie, tj. entrekty nib i larotrekty nib, są obecnie refundowane w Polsce dla pacjentów z guzami litymi z fuzją genu NTRK.

1.2. Szczegółowe warunki stosowania

1.2.1. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: celulozę mikrokrystaliczną, 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 NTRK;
- badania czynności wątroby: ALAT, ASPAT, bilirubina całkowita;
- klirens kreatyniny;
- poziom fosfatazy alkalicznej (ALP);
- poziom 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 NTRK 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 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: 5.11.2025].

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

1.3. Podsumowanie przedmiotu analizy

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

Działanie repotrektytibu 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 leków Rozlytrek (entrektytib) i Vitrakvi (larotrektytib), które są obecnie refundowane w Polsce w leczeniu pacjentów z guzami litymi z fuzją genu NTRK.

Lek Augtyro nie posiada statusu leku sierocznego. 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

Guzy łite z fuzją genu NTRK⁴

ICD-10 i ICD-11: wg. lokalizacji guza

Fuzje genów NTRK są bardzo rzadkie w powszechnie występujących nowotworach u dorosłych (m.in. <1% w niedrobnokomórkowym raku płuca oraz 1–2% w raku jelita grubego), ale występują bardzo często (90–100%) w niektórych rzadkich nowotworach, takich jak rak ślinianki typu analogicznego do raka sutka (ang. *mammary analogue secretory carcinoma*, MASC) i sekrecyjny rak piersi. U dzieci fuzje genów NTRK występują często w niemowlęcym włókniakomięsaku, wrodzonym nerczaku mezoblastycznym oraz w około 40% przypadków glejaków wysokiego stopnia u pacjentów <3 lat. Co istotne, fuzje NTRK występują również w pierwotnych nowotworach ośrodkowego układu nerwowego (OUN) u dorosłych, jednak z mniejszą częstością.

Rodzina genów NTRK1–3 koduje kinazy TRKA, TRKB i TRKC, które są receptorami neurotrofin, odgrywającymi kluczową rolę w rozwoju oraz funkcjonowaniu OUN. Fuzje NTRK prowadzą do stałej aktywacji kinaz TRKA–C, co sprzyja rozwojowi nowotworów poprzez niekontrolowaną proliferację i zahamowanie apoptozy.

Naturalny przebieg choroby różni się w zależności od typu guza, jego lokalizacji i cech pacjenta. Co równie istotne, spektrum typów nowotworów u pacjentów pediatrycznych różni się od populacji dorosłych. Celem leczenia jest zmniejszenie objawów choroby i wydłużenie przeżycia. Fuzje NTRK występują w typach nowotworów z wysoką częstością przerzutów do mózgu, takich jak NDRP i rak piersi. Znaczenie rokownicze fuzji NTRK i ich wpływ na wrażliwość guza na klasyczne terapie nie są obecnie znane. Dostępnych jest kilka narzędzi molekularnych do wykrywania fuzji NTRK w próbkach guza: fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (ang. *fluorescence in situ hybridisation*, FISH), immunohistochemia (ang. *immunohistochemistry*, IHC), reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją (ang. *reverse-transcription polymerase chain reaction*, RT-PCR) i sekwencjonowanie nowej generacji (ang. *next generation sequencing*, NGS).

Nie istnieją wspólne, europejskie wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z guzami łitymi z fuzją NTRK. Inhibitory TRK, tj. larotrektynib oraz entrektynib uzyskały warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie UE w leczeniu pacjentów z guzami łitymi wykazującymi fuzję genu NTRK. Wskazanie do leczenia entrektynibem obejmuje dorosłych i dzieci ≥12 lat, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem NTRK.

Dane retrospektywne (tj. po wystąpieniu progresji choroby) dotyczące wtórnej oporności na entrektynib i larotrektynib są ograniczone. Dotychczas żaden inny inhibitor kinazy tyrozynowej TRK (TRK-TKI) nie został zarejestrowany do stosowania w przypadku oporności i niepowodzenia leczenia wcześniejszymi TRK-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: 23.10.2025].

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 7.11.2025 r. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. leczenie 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. Odnaleziono liczne dokumenty wytycznych dla poszczególnych guzów litych z rearanżacją genu NTRK. Najważniejsze informacje dotyczące odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 9.1.

Podsumowanie

Dokumenty ESMO 2021 – 2023 zostały opublikowane przed datą dopuszczenia produktu leczniczego Augtyro na terenie Unii Europejskiej. Wytyczne NCCN 2025 i ESMO 2025 uwzględniają ocenianą technologię w schematach leczenia pacjentów z guzami litymi z fuzją genu NTRK.

Zgodnie z informacjami znalezionymi we wszystkich dokumentach wytycznych (PTOK 2025, ESMO 2021 – 2025 oraz NCCN 2025) standardową terapią zalecaną w leczeniu pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi z rearanżacją genu NTRK są inhibitory kinazy tyrozynowej – larotrektytib i entrektytib (kat. III A wg. ESMO; kat. 2A wg. NCCN). **W przypadku progresji choroby (szczególnie po wcześniejszej terapii inhibitorem TRK) lub w sytuacji oporności na poprzednie linie leczenia, wytyczne rekomendują zastosowanie repotrektytibu. W wytycznych NCCN 2025 lek Augtyro jest szeroko uwzględniany w schematach zarówno w pierwszej, jak i w kolejnych liniach leczenia guzów litych w wielu lokalizacjach, w tym w raku jelita grubego, raku trzustki, nowotworach podścieliska przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal stromal tumors*, GISTs), mięsakach oraz nowotworach głowy i szyi. Dodatkowo wskazuje się na możliwość stosowania repotrektytibu w leczeniu neoadiuwantowym GIST, w przypadkach, gdy istnieje wysokie ryzyko powikłań chirurgicznych. W dokumencie ESMO 2025, dotyczącym leczenia NDRP, podkreślono, że repotrektytib powinien być zalecany w sytuacji progresji choroby po wcześniejszej terapii inhibitorem NTRK lub u chorych, którzy nie mają innych zadowalających opcji leczenia (kat. III A). Z kolei w wytycznych PTOK 2025 dotyczących tego samego wskazania podkreślono, że w przypadku wystąpienia progresji w pojedynczej okolicy, przy jednoczesnej odpowiedzi w innych ogniskach nowotworu, podczas stosowania inhibitorów NTRK można rozważyć kontynuowanie dotychczasowego leczenia systemowego w skojarzeniu z leczeniem miejscowym (resekcja lub radioterapia) (kat. III B).**

Wnioski

Według wytycznych klinicznych zalecane opcje terapeutyczne w leczeniu zaawansowanych guzów litych z fuzją genu NTRK obejmują inhibitory kinazy tyrozynowej takie jak entrektytib, larotrektytib oraz **repotrektytib**. W przypadku oporności lub progresji choroby po uprzednim leczeniu TKI wytyczne rekomendują terapię z wykorzystaniem repotrektytibu.

2.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Podsumowanie

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

2.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
 - entrektytib;
 - larotrektytib.
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
 - entrektytib;
 - **repotrektytib**;
 - larotrektytib.
- 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: leczenie pacjentów z guzami litymi z rearanżacją genu NTRK, refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak;
- w ramach programu lekowego B.144. Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK) – chorzy bez wcześniejszego leczenia inhibitorem NTRK:
 - entrektytib (pacjenci w wieku od 12. roku życia),
 - larotrektytib.
- w ramach chemioterapii: brak.

Komentarz analityków:

Należy podkreślić, że w Polsce dla pacjentów we wskazaniu: guzy lite o różnej lokalizacji, obejmującym przedmiotową populację, dostępne są również refundowane leki z kategorii chemioterapii.

2.5. Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Fuzje genów NTRK są rzadkie w powszechnie występujących nowotworach u dorosłych, ale występują bardzo często (90–100%) w niektórych rzadkich nowotworach, takich jak rak ślinianki typu analogicznego do raka sutka (MASC) i sekrecyjny rak piersi. Z kolei u dzieci fuzje genów NTRK występują często w niemowlęcym włóknakomięsaku, wrodzonym nerczaku mezoblastycznym oraz w około 40% przypadków glejaków wysokiego stopnia u pacjentów <3 lat.

Naturalny przebieg choroby różni się w zależności od typu guza, jego lokalizacji i cech pacjenta. Celem leczenia jest zmniejszenie objawów choroby i wydłużenie przeżycia. Dotychczas żaden inny inhibitor kinazy tyrozynowej TRK nie został zarejestrowany we wskazaniu do stosowania w przypadku oporności i niepowodzenia leczenia wcześniejszymi TRK-TKI.

Według wytycznych klinicznych, zalecane opcje terapeutyczne w leczeniu pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi z fuzją genu NTRK obejmują inhibitory kinazy tyrozynowej, takie jak entrektytib, larotrektytib i repotrektytib. Jednocześnie podkreśla się, że w przypadku oporności na poprzednie linie leczenia lub progresji choroby po uprzednim leczeniu TKI zalecaną opcją terapeutyczną jest repotrektytib.

Substancja czynna repotrektytib nie była wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT.

Entrektytib oraz larotrektytib są obecnie refundowane w Polsce, w ramach programu lekowego B.144. Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK), wyłącznie dla chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem NTRK.

Należy jednak podkreślić, że populacja chorych w ocenianym wskazaniu obejmuje również pacjentów uprzednio leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI), a zatem jest szersza niż populacja pacjentów leczonych entrektytibem oraz larotrektytibem. W kolejnej linii leczenia (po uprzedniej terapii TKI), zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną, komparatorem dla ocenianej technologii w Polsce byłaby chemioterapia.

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: 30.01.2026].

3. Wielkość populacji docelowej

3.1. Szacowanie wielkości populacji

3.1.1. Opis metodyki

Oceniane wskazanie dotyczy osób dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat z zaawansowanymi guzami litymi wykazującymi ekspresję fuzji genu NTRK.

Ze względu na brak danych dla entrektyribu (refundacja od 1.11.2023 r.), oszacowanie populacji docelowej oparto o liczbę pacjentów (unikalne numeru PESEL), którzy byli leczeni technologią larotrektyrib w ramach programu lekowego B.144. Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neutrofin (NTRK) w latach 2023–2025 (Tabela 2).

Tabela 2. Liczba pacjentów, którzy byli leczeni larotrektyribem w ramach programu lekowego B.144 w latach 2023–2025

Rok	Liczba pacjentów
2023	6
2024	8
2025	4

Źródło: Zintegrowany Model Analityczny CeZ (data dostępu: 7.01.2026 r.).

Założono, że w pierwszej linii leczenia inhibitorami NTRK pacjenci w ocenianym wskazaniu otrzymają jedną z dwóch dostępnych opcji terapeutycznych – larotrektyrib lub repotrektyrib. Biorąc pod uwagę fakt, że średnia liczba pacjentów, którzy otrzymali larotrektyrib w latach 2023–2025 wyniosła 6 osób, przyjęto, iż wartość ta odzwierciedla roczną populację pacjentów, którzy mogliby otrzymać ocenianą interwencję (w pierwszej lub drugiej linii leczenia inhibitorami NTRK).

Dodatkowo przedstawiono opinie 2 ekspertów klinicznych, w zakresie liczebności populacji chorych z guzami litymi z fuzją genu NTRK w Polsce, które zostały ujęte w Analizie Weryfikacyjnej Agencji do zlecenia 56/2023 dla leku Rozlytrek⁶. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Podsumowanie opinii ekspertów w zakresie liczebności populacji chorych z guzami litymi wykazującymi fuzję genu NTRK

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	
	prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski	dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż ^a
Pacjenci w wieku ≥ 12 r.ż.; z guzami litymi wykazującymi fuzję genu NTRK	500 ^b	ok. 3600
Pacjenci spełniający kryteria włączenia do programu lekowego B.144. ^c	350 ^d	ok. 1800

^aSzacunki własne.

^bOszacowanie własne na podstawie częstości występowania fuzji genów NTRK w nowotworach litych (nowotwory u osób $> i \geq 18$. roku życia).

^cPL: „Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neutrofin (NTRK)”.

^dOszacowanie własne na podstawie charakterystyki klinicznej chorych na nowotwory lite z fuzją genów NTRK i zapisów istniejącego programu B.144.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie AWA Rozlytrek [dostęp: 27.10.2025].

Komentarz analityków

Należy podkreślić, że dane otrzymane od ekspertów klinicznych są w znacznym stopniu rozbieżne. Przedstawiona roczna wielkość populacji docelowej w ocenianym wskazaniu wyniosła od 350 do 1800, co

⁶ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Rozlytrek (entrektyrib) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neutrofin (NTRK)”, Analiza weryfikacyjna, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/056/AWA/56_AWA_OT.423.1.20.2023%20Rozlytrek%20BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 27.10.2025].

znacząco przewyższa liczbę chorych, którzy otrzymali larotrektynib w ramach programu lekowego B.144 w latach 2023-2025.

3.1.2. Wyniki oszacowań

Szacowana wielkość populacji docelowej w skali roku: ok. 6 osób (zakres: 4 – 8 osób).

3.2. Podsumowanie szacowania populacji

Szacuje się, populacja docelowa wyniesie ok. 6 osób w skali roku. Lek stosowany jest, dopóki obserwowana jest korzyść kliniczna. Dodatkowo założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię.

Należy podkreślić, że oszacowania oparto o liczbę pacjentów, którzy otrzymali larotrektynib, który jest stosowany jedynie w pierwszej linii leczenia inhibitorami NTRK. Ponadto, zgodnie z zapisami programu lekowego, larotrektynib może być stosowany u pacjentów niezależnie od wieku, w przeciwieństwie do repotrektynibu, który jest przeznaczony dla osób od 12. roku życia. Istnieje również niepewność dotycząca faktycznej liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.144. FM. ze względu na brak danych dla entrektynibu (refundacja od 1.11.2023 r.). Biorąc pod uwagę powyższe, otrzymane wyniki obarczone są znaczną niepewnością.

4. Dowody naukowe

4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących repotrektynibu we wskazaniu: 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, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 27.10.2025 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 4. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	dorośli oraz młodzież w wieku ≥ 12 lat z zaawansowanymi guzami litymi wykazującymi ekspresję fuzji genu NTRK, którzy otrzymywali wcześniej inhibitor NTRK lub nie otrzymywali wcześniej inhibitora NTRK	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	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

Do przeglądu systematycznego nie włączono żadnych pierwotnych badań z randomizacją. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania rejestracyjnego produktu leczniczego Augtyro – TRIDENT-1 (populacja dorosłych) oraz badania wspomagającego CARE (populacja pediatryczna oraz młodych dorosłych do 25 r.ż.).

Tabela 5. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
TRIDENT-1 (NCT03093116) Typ badania: interwencyjne Źródło finansowania: Turning Point Therapeutics, Inc.	Badanie: - fazy I/II, - jednoramienne, - otwarte, - wieloośrodkowe (w tym Polska). Hipoteza/z założenia: EXP-5*: ORR (dolna granica 95% CI) > 35% – uznany za skuteczny; EXP-6: ORR (dolna granica 95% CI) > 10% – uznany za skuteczny. Czas obserwacji: 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 lub ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. <i>quantitative Polymerase Chain Reaction</i>, qPCR), lub specyficzny dla repotrektyntibu test kliniczny (ang. <i>clinical trial assay</i>, CTA). W II fazie badania pacjentów z guzami litymi NTRK+ podzielono na 2 kohorty rozszerzające (EXP-5 i EXP-6) w oparciu o wcześniejsze leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej. <u>Charakterystyka pacjentów z guzami litymi z fuzją genu NTRK:</u> - kobiety stanowiły 50% i mężczyźni 50%; - średnia wieku wyniosła 56,4 lat (mediana 59 lat); - rasa biała stanowiła 44,2%, a azjatycka 39,2%; - status ECOG: 0 – 41,7%; 1 – 58,3%; - najczęściej występujące rodzaje nowotworów (>10 pacjentów):	Interwencja: Repotrektytib w dawce 160 mg raz dziennie doustnie. Po 14 dniach dawka repotrektyntibu 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. Komparator: brak	Pierwszorzędowy: - 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.). Pozostałe (wybrane): - 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. - 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 system progression-free survival</i>, CNS-PFS).

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		- o niedrobnokomórkowy rak płuca – 36,7%; - o rak ślinianki – 14,2%; - o mięsak tkanek miękkich – 10,8%; - o rak tarczycy – 10,8%; • obecność przerzutów do mózgu wg. BICR^a: 21,7%. Liczba pacjentów: Łącznie: N=120 • EXP-5 (pacjenci nieleczeni wcześniej TKI): n=51, • EXP-6 (pacjenci leczeni wcześniej TKI): n=69.		• Częstość występowania i nasilenie zdarzeń niepożądanych.
CARE (NCT04094610) Typ badania: interwencyjne Źródło finansowania: Turning Point Therapeutics, Inc.	Badanie: • fazy I/II, • jednoramienne, • otwarte, • wieloośrodkowe. Czas obserwacji: Mediana czasu obserwacji: ok. 14,6 miesiąca (ostatnia data odcięcia danych: 15.10.2023 r.).	Pacjenci pediatryczni, nastolatki i młodzi dorośli do 25 r.ż. z zaawansowanymi lub przerzutowymi guzami litymi z obecnością zmian w genach ALK, ROS1 lub NTRK. W fazie II badania pacjentów z guzami litymi z fuzją genu NTRK podzielono na 3 kohorty. Pierwsza obejmowała chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami TRK, do drugiej przydzielono pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TRK, a trzecia kohorta była kohortą eksploracyjną. Charakterystyka pacjentów z guzami litymi z fuzją genu NTRK: • kobiety stanowiły 52,6%, a mężczyźni 47,4%; • średnia wieku wyniosła 9,3 roku (mediana 7 lat); • podział na grupy wiekowe: - o < 12 r.ż. – 11 chorych, - o > 12 r.ż. (od 12 do < 18 lat) – 7 chorych, - o > 18 r.ż. – 1 chory. • rasa biała stanowiła 78,9%, a azjatycka 15,8%; • pacjenci musieli mieć co najmniej 50 punktów w skali Lansky'ego (< 16 lat) lub Karnofsky'ego (≥ 16 lat); • rodzaj nowotworu:	Interwencja: Repotrektytib w dawce 160 mg raz dziennie doustnie. Po 14 dniach dawka repotrektytibu mogła zostać zwiększona do 160 mg dwa razy dziennie w zależności od bezpieczeństwa i tolerancji u pacjenta. Leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby, rezygnacji pacjenta lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności – w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Komparator: brak	Pierwszorzędowy: • 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.) lub w oparciu o kryteria RANO (ang. <i>Response Assessment in Neuro-Oncology</i>) u pacjentów z pierwotnym nowotworem OUN. Pozostałe (wybrane): • Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS). • 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). • Przeżycie wolne od progresji w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (ang. <i>central nervous system progression-free survival</i>, CNS-PFS).

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		- o nowotwory OUN – 47,4%; - o mięsak tkanek miękkich – 42,1%; - o rak nerki – 5,3%; - o nowotwory głowy i szyi – 5,3%. • obecność przerzutów do mózgu wg. BICR^a: 10,5%. <u>Liczba pacjentów:</u> <u>Łącznie: N= 19</u> • pacjenci nieleczeni wcześniej TKI: n=7, • pacjenci leczeni uprzednio TKI: n=12.		• Częstość występowania i nasilenie zdarzeń niepożądanych.

^aEXP – rozszerzona kohorta pacjentów (ang. *expansion cohort*)

^aBICR – 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*)

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>, <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04094610?term=NCT04094610&rank=1> [dostęp: 24.10.2025].

4.2.1. Opis komparatora

W głównym badaniu rejestracyjnym TRIDENT–1 oraz w badaniu wspomagającym CARE nie zastosowano komparatora. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi oraz analizą dostępnych w Polsce opcji terapeutycznych, komparator w stosunku do ocenianej technologii, w pierwszej linii leczenia inhibitorami NTRK, mogłyby stanowić inhibitory kinazy tyrozynowej o podobnym mechanizmie działania, tj. entrektytib i larotrektytib, refundowane obecnie w ramach programu lekowego B.144. Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK). Należy jednak podkreślić, że populacja chorych w ocenianym wskazaniu obejmuje również pacjentów uprzednio leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI), a zatem jest szersza niż populacja pacjentów leczonych ww. komparatorami. Ponadto, zgodnie z zapisami programu lekowego, larotrektytib może być stosowany u pacjentów niezależnie od wieku, w przeciwieństwie do entrektytibu, który – podobnie jak repotrektytib – jest przeznaczony dla osób od 12. roku życia. W kolejnej linii leczenia (po uprzedniej terapii TKI), zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną, komparatorem dla ocenianej technologii w Polsce byłaby chemioterapia.

4.2.2. Opis punktów końcowych

Główne badanie rejestracyjne TRIDENT–1:

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
 - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) zdefiniowane jako czas od pierwszej dawki repotrektytibu 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 repotrektytibu 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) zdefiniowany jako czas od podania pierwszej dawki repotrektytibu 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).
- 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 repotrektytibu 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 opracowane przez Narodowy Instytut Raka (ang. *National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE), v4.03.

Komentarz analityków

Zgodnie z dokumentem FDA⁷ (*Food and Drug Administration*): *Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics*, całkowite przeżycie (OS) jest uznawane za najbardziej wiarygodny i preferowany punkt końcowy w badaniach onkologicznych, a wykazanie jego istotnej poprawy stanowi dowód na klinicznie znaczący efekt terapeutyczny. Punkty końcowe oparte na ocenie guza (tj. ORR czy PFS) są bardziej istotne klinicznie, niż biomarkery. Jeśli głównym punktem końcowym badania jest np. ORR lub PFS, to jego ocena powinna być weryfikowana przez niezależnych recenzentów, którzy nie znają przydziału do grupy leczenia, aby wykluczyć ryzyko błędu w ocenie. Należy również podkreślić, że wnioski o rejestrację leków, które opierają się wyłącznie na punktach końcowych związanych z oceną guza, mogą wymagać potwierdzenia skuteczności w drugim badaniu. Z kolei punkty końcowe związane z poprawą objawów są uznawane za związane z bezpośrednią korzyścią kliniczną stosowanej terapii.

W dokumencie stwierdzono, że w sytuacjach, gdy nie ma dostępnej terapii, a znaczna regresja guza może być przypisana badanemu lewemu, FDA czasami akceptuje m.in. ORR uzyskany w badaniach jednoramiennych jako dowód skuteczności wspierający przyspieszone zatwierdzenie leku. Podkreślono również, że badania bez grupy kontrolnej nie pozwalają na wiarygodną ocenę punktów końcowych typu „czas do zdarzenia”, tj. OS czy PFS. Podsumowując, dobór punktów końcowych w badaniu TRIDENT-1 wydaje się zasadny.

4.3. Kryteria populacji docelowej

Zestawienie kryteriów populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego TRIDENT–1 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, z aktywnym w ciągu ostatnich dwóch lat nowotworem, po poważnej operacji chirurgicznej, po radioterapii (z wyjątkiem radioterapii paliatywnej), z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi, z aktywnymi infekcjami, z chorobami przewodu pokarmowego, a także z neuropatią obwodową w stopniu ≥ 2 .

Dodatkowo, w ChPL znajdują się kryteria wykluczenia nieuwzględnione w badaniu rejestracyjnym, tj.: ciąża i karmienie piersią oraz wskazywana jest konieczność stosowania antykoncepcji podczas terapii.

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.

⁷ <https://www.fda.gov/media/71195/download> [dostęp: 29.10.2025].

4.5. Podsumowanie materiału dowodowego

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

- 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 lub NTRK1-3.
- CARE (badanie wspomagające) – wieloośrodkowe, jednoramienne badanie fazy I/II, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leczenia repotrektyribem pacjentów pediatrycznych, nastolatków i młodych dorosłych do 25 r.ż. z zaawansowanymi lub przerzutowymi guzami litymi, z obecnością zmian w genach ALK, ROS1 lub NTRK.

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

- wyniki z badania rejestracyjnego, opublikowane na stronie clinicaltrials.gov.

Wiarygodność głównego 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 jednoramiennego, otwartego badania rejestracyjnego I/II fazy TRIDENT-1 obejmującego populację dorosłych pacjentów. Analizę uzupełniono o dane pochodzące z badania wspierającego CARE, przeprowadzonego w grupie pacjentów w wieku 0–25 lat. W badaniu TRIDENT-1, uczestników z guzami litymi NTRK+ podzielono na 2 kohorty rozszerzające: EXP-5 – chorzy nieleczeni wcześniej inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) i EXP-6 – pacjenci uprzednio leczeni TKI. Z kolei do badania CARE zakwalifikowano 12 pacjentów pediatrycznych < 12 lat oraz 7 chorych ≥ 12 r.ż. z fuzją genu NTRK. Mediana okresu obserwacji wyniosła ok. 27 miesięcy w badaniu TRIDENT-1 oraz ok. 14,6 miesiąca w badaniu CARE.

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki wybranych punktów końcowych dla daty odcięcia danych 15.10.2023 r.

Tabela 6. Zestawienie wybranych wyników skuteczności repotrektynibu na podstawie badania rejestracyjnego TRIDENT-1 – kohorty dorosłych pacjentów z guzami litymi NTRK+, ocena wg. BICR

Parametr	Nieleczeni uprzednio TKI EXP-5, N=51	Leczeni uprzednio TKI EXP-6, N=69
Przeżycie całkowite (OS)		
Mediana OS [miesiące], (95% CI)	bd	19,1 (9,6; 25,7)
Przeżycie wolne od progresji (PFS)		
Mediana PFS [miesiące], (95% CI)	bd	7,4 (2,9; 9,7)
Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR)		
ORR [%], (95% CI)	58,8 (44,2; 72,4)	47,8 (35,6; 60,2)
CR [%]	15,7	2,9
PR [%]	43,1	44,9
Czas trwania odpowiedzi (DOR)		
Mediana DOR [miesiące], (95% CI)	NE (NE; NE)	9,8 (7,4; 13)
Czas do odpowiedzi (TTR)		
Mediana TTR [miesiące], (min; max)	1,8 (1,6; 7,3)	1,9 (1,7; 3,7)
Pacjenci z przerzutami do OUN	n=3	n=6
Wewnątrzczaszkowy wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (IC-ORR)		
IC-ORR [%], (95% CI)	66,7 (9,4; 99,2)	66,7 (22,3; 95,7)
Czas do odpowiedzi (TTR)		
Mediana TTR [miesiące], (min; max)	2,8 (1,9; 3,8)	1,9 (1,6; 3,6)
Wskaźnik korzyści klinicznej (CBR)		
CBR [%], (95% CI)	100 (29,2; 100,0)	66,7 (22,3; 95,7)

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

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Augtyro, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/augtyro-epar-public-assessment-report_en.pdf s. 96–97.

W badaniu CARE oceniano 13 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z fuzją genu NTRK z mierzalną chorobą na początku badania według BICR i co najmniej jednym badaniem obrazowym przeprowadzonym po rozpoczęciu badania. Spośród nich 5 pacjentów nie otrzymywało wcześniej TKI (3 guzy OUN i 2 guzy lite), a 8 pacjentów otrzymało wcześniej terapię TKI (3 guzy OUN i 5 guzów litych). W poniżej tabeli przedstawiono zestawienie wybranych wyników skuteczności repotrektynibu na podstawie badania CARE.

Tabela 7. Zestawienie wybranych wyników skuteczności repotrekty nibu na podstawie badania CARE, ocena wg. BICR

Parametr	Nieleczeni uprzednio TKI (N=5)	Leczeni uprzednio TKI (N=8)
Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR)		
ORR [%], (95% CI)	60 (14,7; 94,7)	25 (3,2; 65,1)
CR [%]	20	0
PR [%]	40	25
Czas trwania odpowiedzi (DOR)		
Zakres DOR [miesiące]	7,6+; 14,8+	9,2; 9,3+
Pacjenci z przerzutami do OUN	n=3	n=3
Wewnątrzczaszkowy wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (IC-ORR)		
IC-ORR [%], (95% CI)	66,7 (9,4; 99,2)	33,3 (0,8; 90,6)
Wewnątrzczaszkowy czas trwania odpowiedzi (IC-DOR)		
Zakres IC-DOR [miesiące]	11,1+; 14,8+	9,2; 9,2

IC-DOR – wewnątrzczaszkowy czas trwania odpowiedzi (ang. *intracranial duration of response*)

„+” oznacza trwającą odpowiedź

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Augtyro, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/augtyro-epar-public-assessment-report_en.pdf s.123, 124.

Jakość życia

Populacja pełnego zestawu analitycznego (ang. *full analysis set*, FAS) wykorzystana do analizy wyników zgłaszanych przez pacjentów (ang. *patient-reported outcomes*, PROs) w badaniu TRIDENT-1 obejmowała chorych z guzami litymi NTRK+, którzy otrzymali lek do 19 kwietnia 2022 r., w tym 35 pacjentów bez wcześniejszego leczenia TKI oraz 45 pacjentów wcześniej leczonych TKI.

Wykazano, że średnia zmiana w skali kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 pozostawała stabilna w każdym cyklu, zarówno u pacjentów wcześniej leczonych TKI (EXP-6), jak i u chorych, którzy nie byli uprzednio leczeni (EXP-5). U większości pacjentów wyniki dotyczące objawów były stabilne, jednak duża część chorych w kohorcie EXP-5 doświadczała w 6. cyklu leczenia objawów nasilenia zmęczenia (50%), duszności (44%) i zaparcí (54%). W populacji pacjentów wcześniej leczonych TKI (EXP-6) obserwowane zmiany nasilenia objawów wykazywały ogólnie mniejszą tendencję do pogorszenia, szczególnie w odniesieniu do zmęczenia (17–21%) oraz duszności (14–17%).

Komentarz analityków

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących lek Augtyro z wyłoniionymi w warunkach polskich komparatorami. W związku z powyższym, analitycy Agencji zdecydowali się przedstawić zestawienie wyników wybranych punktów końcowych, tj. OS, PFS i ORR dla repotrekty nibu (grupa pacjentów uprzednio nieleczonych TKI) oraz technologii alternatywnych stosowanych w pierwszej linii leczenia inhibitorami NTRK w ocenianym wskazaniu (entrekty nibu i larotrekty nibu). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Porównanie wybranych wyników skuteczności leczenia repotrekty nibem, entrekty nibem i larotrekty nibem wśród pacjentów z guzami litymi z fuzją genu NTRK

Punkt końcowy	Repotrekty nib ^a	Entrekty nib ^b	Larotrekty nib ^c
	Nieleczeni uprzednio TKI (N=51)	Populacja ogółem (N=150)	Populacja ogółem (N=164)
OS – mediana [mies.], (95% CI)	bd	37,1 (27,2; n/o)	n/o
PFS – mediana [mies.], (95% CI)	bd	13,8 (10,1; 20)	32 (23,4; 40,2)
ORR [%], (95% CI)	58,8 (44,2; 72,4)	61,3	74 (67; 81)

bd – brak danych; n/o – nie osiągnięto

^aBadanie źródłowe: TRIDENT-1.

^bAWA Rozlytrek <https://bip.aotm.gov.pl/> [dostęp: 8.1.2026].

^cMcDermott R.S., van Tilburg C., Lin J.J et al., 463P Efficacy and safety of larotrectinib in a pooled analysis of patients (Pts) with tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion cancer with an extended follow-up, *Annals of Oncology* 2022. 33: S751-S752.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Dodatkowo, poniżej (Tabela 9) przedstawiono wyniki ww. punktów końcowych dla leczenia pacjentów repotrektynibem w kolejnej linii leczenia (po uprzedniej terapii TKI). Ze względu na różnorodność miejsc występowania guzów litych, brak jest zbiorczych danych dotyczących skuteczności leczenia chorych w kolejnej linii – zgodnie z analizą dostępności opcji terapeutycznych w Polsce, jedyną dostępną terapią dla pacjentów uprzednio leczonych TKI jest chemioterapia.

Tabela 9. Zestawienie wybranych wyników skuteczności leczenia repotrektynibem w kolejnej linii – badanie TRIDENT-1

Punkt końcowy	Repotrektynib Leczeni uprzednio TKI (N=69)	Chemioterapia
OS – mediana [mies.], (95% CI)	19,1 (9,6; 25,7)	bd
PFS – mediana [mies.], (95% CI)	7,4 (2,9; 9,7)	bd
ORR [%], (95% CI)	47,8 (35,6; 60,2)	bd

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Na podstawie powyższych danych stwierdzono, że w pierwszej linii leczenia inhibitorami NTRK pacjenci otrzymujący entrektynib i larotrektynib osiągalni wyższe wyniki w zakresie ORR, niż chorzy leczeni repotrektynibem. Dane dotyczące OS i PFS dla leku Augtyro były niedojrzałe. Mediana PFS była wyższa wśród chorych leczonych larotrektynibem (32 mies.) w porównaniu do pacjentów leczonych entrektynibem (ok. 14 mies.). Należy jednak podkreślić, że kryteria kwalifikacji, charakterystyka populacji, a także czas obserwacji różniły się pomiędzy badaniami dla poszczególnych technologii. W związku z powyższym, wnioskowanie na temat przewagi jednego inhibitora nad innymi obarczone jest znaczną niepewnością.

Brak danych dotyczących skuteczności stosowania chemioterapii u pacjentów po wcześniejszej terapii TKI dodatkowo ogranicza wnioskowanie dotyczące efektywności dostępnych opcji terapeutycznych.

5.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

Dane dotyczące analizy bezpieczeństwa repotrektynibu w ocenianym wskazaniu pochodzą z głównego badania rejestracyjnego TRIDENT-1 oraz wspierającego badania CARE. W grupie dorosłych pacjentów z guzami litymi i fuzją genu NTRK uwzględniono wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku Augtyro (N=144) (badanie TRIDENT-1). Mediana czasu leczenia wyniosła w tej grupie ok. 7,6 miesiąca. Z kolei mediana czasu leczenia w badaniu CARE wyniosła ok. 6,1 (zakres: 0,03 – 41,5) miesiąca.

Dane w tabelach poniżej przedstawiono dla daty odcięcia danych 15.10.2023 r.

Tabela 10. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa repotrektynibu w grupie dorosłych pacjentów z guzami litymi z fuzją genu NTRK w badaniu rejestracyjnym TRIDENT-1

Parametr	Guzy lite NTRK+, N=144
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs)	99,3%
TEAEs stopnia ≥ 3	57,6%
TEAEs prowadzące do trwałego przerwania leczenia	9,7%
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)	38,9%
Zgony z powodu TEAEs	5,6%
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)	96,5%
TRAEs stopnia ≥ 3	34%
TRAEs prowadzące do trwałego przerwania leczenia	3,5%
SAEs związane z leczeniem	12,5%
Zgony z powodu TRAEs	0,7%
Najczęściej zgłaszane TEAEs	
Zawroty głowy	62,5%
Zaburzenia smaku	56,3%
Zaparcia	41%
Anemia	41%
Parestezje	35,4%

DCO – data odcięcia danych; TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-Emergent Adverse Event*); TRAE – zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. *Treatment-Related Adverse Event*); SAE – ciężkie zdarzenie 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 [dostęp: 3.11.2025].

Tabela 11. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa repotrektyribu w grupie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu NTRK w badaniu CARE

Parametr	Guzy lite NTRK+, N=19*
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs)	100%
TEAEs stopnia ≥ 3	52,6%
TEAEs prowadzące do trwałego przerwania leczenia	0%
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)	42,1%
Zgony z powodu TEAEs	15,8%
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)	89,5%
TRAEs stopnia ≥ 3	21,1%
TRAEs prowadzące do trwałego przerwania leczenia	0%
SAEs związane z leczeniem	10,5%
Zgony z powodu TRAEs	0%
Najczęściej zgłaszane TEAEs	
Anemia	47,4%
Zmęczenie	36,8%
Wzrost masy ciała	31,6%
Ból głowy	26,3%
Zaparcia	26,3%

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*)

*W tym 8 pacjentów ≥ 12 r. ż oraz 11 pacjentów < 12 r.ż.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Augtyro, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/augtyro-epar-public-assessment-report_en.pdf s. 143-144, 146-147 [dostęp: 4.11.2025].

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)⁸, na dzień 30.01.2026 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Augtyro (repotrektyrib).

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)⁹ 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 EudraVigilance¹⁰ do dnia 30.01.2026 r. odnotowano 105 przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem substancji czynnej repotrektyrib. Najczęstsze powikłania dotyczyły:

- zaburzeń układu nerwowego (55),
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (31),
- zaburzeń żołądka i jelit (22),

⁸ <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa3> [dostęp: 30.01.2026].

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

¹⁰ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 30.01.2026].

- 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 VigiAccess¹¹ 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 TRIDENT-1

- 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 i PFS – w zakresie dostępnych danych brak możliwości wnioskowania na temat wpływu ocenianej technologii na wartości tych punktów końcowych w kohorcie pacjentów nieleczonych uprzednio TKI.
- Heterogeniczność histologiczna analizowanej populacji (18 typów nowotworów) stanowi istotne ograniczenie dla interpretacji wyników skuteczności leczenia w kohortach NTRK+. Wartość poszczególnych wskaźników efektywności w całej populacji może nie odzwierciedlać oczekiwanej odpowiedzi w określonym typie nowotworu.
- Ze względu na jednoramienny charakter badania, brak grupy porównawczej uniemożliwia jednoznaczną interpretację danych dotyczących jakości życia zgłaszanych przez pacjentów (PROs).
- 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 11 (10,6%) spośród 104 uczestników badania (NTRK +) zgłoszono co najmniej jedno istotne odstępstwo od protokołu. Najczęściej zgłaszane odstępstwa dotyczyły: zgody na udział w badaniu, oceny bezpieczeństwa 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.

Badanie CARE

- Badanie jednoramienne – brak komparatora.
- Brak danych na temat wartości wskaźników: przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS).
- Nie badano wpływu interwencji na jakość życia pacjentów.
- Heterogeniczność histologiczna analizowanej populacji stanowi istotne ograniczenie dla interpretacji wyników skuteczności leczenia.
- Oryginalny, globalny protokół badania został zmodyfikowany łącznie 8 razy.

¹¹ <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 30.01.2026].

- Niewielka liczba pacjentów w badaniu (< 20 chorych z guzami litymi NTRK+).
- Jedynie 7 spośród 19 pacjentów z guzami litymi NTRK+ należało do grupy wiekowej istotnej dla ocenianego wskazania, tj. młodzieży ≥ 12 lat.
- Brak odrębnych danych dla populacji pacjentów odpowiadającej ocenianemu wskazaniu, tj. chorzy ≥ 12 r. ż.
- Łącznie u 24% pacjentów zgłoszono istotne odstępstwa od protokołu. Najczęściej dotyczyły one odchyień w ocenie bezpieczeństwa.

5.4. Podsumowanie siły interwencji

Dane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Augtyro pochodzą z jednoramiennego badania TRIDENT-1 obejmującego populację dorosłych pacjentów oraz wspierającego badania CARE, przeprowadzonego wśród pacjentów w wieku od 0 do 25 lat. Repotrektynib podawano pacjentom leczonym uprzednio TKI oraz chorym nie poddanym wcześniej terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej.

W zakresie oceny jakości życia stwierdzono, że wyniki skal kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 były w większości stabilne w kolejnych cyklach leczenia, zarówno u pacjentów leczonych wcześniej TKI, jaki i u chorych, którzy nie byli uprzednio leczeni. U większości pacjentów wyniki dotyczące objawów były stabilne, jednak duża część chorych w kohorcie nieleczonych wcześniej inhibitorami TRK doświadczała w 6. cyklu leczenia objawów nasilenia zmęczenia, duszności i zaparcia.

Analiza wyników badania TRIDENT-1 wykazała, że mediana przeżycia całkowitego w kohorcie pacjentów leczonych uprzednio TKI wyniosła 19,1 miesiąca (95% CI: 9,6; 25,7), a mediana PFS 7,4 miesiąca (95% CI: 2,9; 9,7). Brak jest natomiast danych na temat wyników tych wskaźników w kohorcie chorych nieleczonych wcześniej TKI. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) był wyższy w kohorcie pacjentów nieleczonych uprzednio TKI (EXP-5), niż w grupie chorych leczonych wcześniej inhibitorami kinazy tyrozynowej (EXP-6) i wyniósł kolejno 58,8% (95% CI: 44,2; 72,4) i 47,8% (95% CI: 35,6; 60,2). Mediana DOR w kohorcie EXP-5 nie została osiągnięta, z kolei w kohorcie EXP-6 wyniosła ona 9,8 (7,4; 13,0) miesiąca. Mediana czasu trwania odpowiedzi (TTR) była zbliżona pomiędzy kohortami i wyniosła ok. 1,8 miesiąca. Wśród chorych z przerzutami do mózgu wykazano, że IC-ORR był zbliżony między kohortami i wyniósł ok. 66,7%. Z kolei CBR wyniósł w tych kohortach odpowiednio 100% vs. 66,7%.

Na podstawie wyników badania CARE również stwierdzono, że ORR był ponad dwukrotnie wyższy wśród chorych nieleczonych uprzednio TKI – 60% (95% CI: 14,7; 94,7), w porównaniu do pacjentów leczonych uprzednio inhibitorami TRK – 25% (95% CI: 3,2; 65,1). Podobnie w przypadku chorych z przerzutami do mózgu, zaraportowano, że IC-ORR w grupie pacjentów nieleczonych uprzednio TKI był wyższy, niż w grupie chorych uprzednio leczonych TKI i wyniósł kolejno: 66,7% vs. 33,3%.

Profil bezpieczeństwa w badaniu TRIDENT-1 oceniano u wszystkich pacjentów z guzami litymi NTRK+ łącznie (N=144). U ok. 58% 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. 97% chorych, a u 12,5% pacjentów odnotowano SAEs związane z leczeniem. TEAE o skutku śmiertelnym wystąpiły u 5,6% pacjentów.

Wyniki badania CARE potwierdzają ogólny profil bezpieczeństwa przedstawiony w badaniu TRIDENT-1. Najczęściej zgłaszane TEAEs w badaniu CARE obejmowały natomiast anemię, zmęczenie, wzrost masy ciała, ból głowy i zaparcia.

Podsumowując, interpretacja wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w badaniu TRIDENT-1 jest ograniczona ze względu na brak grupy kontrolnej, niejednorodność populacji oraz potencjalny wpływ wcześniejszych interwencji w obrębie OUN na wynik IC-ORR u pacjentów z przerzutami do mózgu. Należy również podkreślić, że ze względu na niewielką liczebność próby pacjentów pediatricznych z guzami litymi NTRK+ w badaniu CARE oraz brak odrębnych danych dla populacji pacjentów odpowiadającej ocenianemu wskazaniu, tj. chorzy ≥ 12 r. ż., ocena skuteczności i bezpieczeństwa repotrektynibu jest w tej grupie ograniczona.

6. Ocena wpływu na budżet

6.1. Oszacowanie kosztów interwencji i komparatora

6.1.1. Założenia

- Lek jest stosowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionym 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. Ze względu na brak danych dla PFS w kohorcie pacjentów nieleczonych uprzednio TKI, zdecydowano się przedstawić jedynie koszt terapii lekiem Augtyro wśród chorych leczonych uprzednio 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) osiągniętego w populacji chorych leczonych uprzednio TKI w badaniu 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 RIDENT-1 dla chorych uprzednio leczonych TKI (mediana 7,9 miesiąca)

PFS mediana [mies.]	Koszt terapii
7,9	■

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 opcjami alternatywnymi względem leku Augtyro w pierwszej linii leczenia, w warunkach polskich – entrektyribem i larotrektyribem.

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

Założenia dla entrektyribu i larotrektyribu:

- Oszacowanie kosztów entrektyribu wykonano zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Rozlytrek¹² i ceną zawartą w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2025 r.⁵
- Oszacowanie kosztów larotrektyribu wykonano zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Vitrakvi¹³ i ceną zawartą w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2025 r.⁵
- Zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Rozlytrek, zalecana dawka u dorosłych pacjentów wynosi 600 mg entrektyribu, podawana doustnie raz na dobę. Z kolei zalecana dawka u dzieci i młodzieży w wieku > 6 miesięcy jest ustalana w oparciu o powierzchnię ciała. W poniższym oszacowaniu przyjęto maksymalny możliwy wariant, tj. 600 mg entrektyribu stosowane raz na dobę.
- Zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Vitrakvi, zalecana dawka larotrektyribu u osób dorosłych wynosi 100 mg dwa razy na dobę. Z kolei u dzieci i młodzieży zalecana dawka wynosi 100 mg/m² (maksymalnie 100 mg na dawkę) dwa razy na dobę. W poniżej analizie przyjęto maksymalną dawkę leku w ilości 100 mg dla obu grup pacjentów łącznie.
- Obie terapie są refundowane w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)”.
- 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 – entrektyrib

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
entrektyrib	600	1	365	219 000	1,51	330 690

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

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

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.

¹² ChPL Rozlytrek https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 30.10.2025].

¹³ ChPL Vitrakvi https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/vitrakvi-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 30.10.2025].

Tabela 17. Oszacowanie rocznych kosztów komparatora – larotrektynib

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
larotrektynib	100	2	365	73 000	4,04	294 920

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

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

Wariant	Lek [PLN]	Komparator – [PLN]	Różnica [PLN]
Minimalny (-20% ceny Augtyro)	██████	294 920	██████
Średni	██████	294 920	██████
Maksymalny (+20% ceny Augtyro)	██████	294 920	██████

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Roczny koszt terapii entrektynibem wyniósł ok. 330 tys. PLN, a larotrektynibem ok. 295 tys. PLN. Różnica rocznych kosztów pomiędzy ocenianą interwencją a entrektynibem wyniosła ok. ██████
 ██████ Z kolei różnica pomiędzy repotrektynibem a larotrektynibem 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, w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją ocenianej technologii.
- W analizie przyjęto oszacowaną w rozdziale 3. wielkość populacji docelowej.
- Koszty leku przyjęto zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w rozdziale 6.1.

Wszystkie ograniczenia dot. szacowania populacji oraz kosztów terapii stanowią ograniczenia analizy wpływu na budżet Funduszu Medycznego.

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

Parametr	I. rok		
	Wartość podstawowa	Zakres zmienności (min; max)	
Liczebność populacji docelowej	6	min	4
		max	8
Koszt leku	██████	min	██████
		max	██████

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

6.2.2. Wyniki

Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet Funduszu Medycznego

Wariant	I. rok
Minimalny	██████
Podstawowy	██████
Maksymalny	██████

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Według powyższych oszacowań, prognozowany wzrost wydatków Funduszu Medycznego wyniesie ok. ██████ PLN w skali roku.

6.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej leku Augtyro we wskazaniu: w monoterapii, 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, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 30.10.2025 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 9.6.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Augtyro, repotrektyrib, 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.awmsq.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 wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono jedną analizę ekonomiczną z Niemiec (IQWiG). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja kraj, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG, 2025 Niemcy Link	Populacja: Dorośli i pacjenci pediatryczni od 12. roku życia z zaawansowanymi guzami litymi z fuzją genu NTRK. Typ analizy: analiza kosztów terapii. Horizont czasowy: jeden rok; kolejne lata. Źródła danych: • Ustawowe Ubezpieczenie Zdrowotne w Niemczech (niem. Gesetzliche Krankenversicherung, GKV). • Dane z badania klinicznego TRIDENT-1. • Dane dla komparatorów – poprzednie dokumenty IQWiG. • Dane z niemieckiej bazy leków – Lauer-Taxe. • Dokumenty podmiotu odpowiedzialnego i opinia eksperta zewnętrznego.	Komparatory oceniane w analizie: • larotrektyrib, • entrektyrib, • BSC^a	Informacje od firmy: • Populację pacjentów do wyliczenia kosztów terapii ocenianymi interwencjami oszacowano na podstawie: - o danych epidemiologicznych o liczbie pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi z fuzją genu NTRK w Niemczech (chorobowość i zachorowalność), - o udziału pacjentów w stadium zaawansowania choroby (III–IV), - o szacunkowego udziału pacjentów w systemie GKV (87,8%). • Populację oszacowano dla dwóch grup pacjentów (tylko w GKV): - o chorzy bez wcześniejszej terapii NTRK TKI: 332 – 561 pacjentów; - o chorzy po uprzedniej terapii NTRK TKI: 61 – 205 pacjentów. • Koszt repotrektyribu obliczono zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Augtyro. Koszty w przeliczeniu na pacjenta: Koszty w 1. roku terapii: • repotrektyrib – 115 083 EUR; • larotrektyrib: - o dorośli: 66 642 EUR; - o młodzież (od 12 r.ż.): 67 953 EUR; • entrektyrib: - o dorośli: 65 054 EUR;

Organizacja kraj, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
			- o młodzież (od 12 r.ż): 89 364 – 134 046 EUR; • BSC: - o od 0 do 59 331 EUR. <u>Koszty w kolejnych latach:</u> • repotrekty nib – 117 333 EUR. <u>Komentarze do analizy:</u> • Roczne koszty terapii obejmują wyłącznie koszty leków – nie uwzględniono kosztów dodatkowych. • Oszacowania wielkości populacji docelowej obarczone są niepewnością metodologiczną. • Nie przedstawiono danych klinicznych dla wybranych komparatorów, co uniemożliwiło ocenę ich efektu terapeutycznego. <u>Wniosek:</u> • Ze względu na brak danych klinicznych pochodzących z badań RCT, które umożliwiałyby porównanie ocenianej interwencji z wybranymi komparatorami, nie udowodniono dodatkowej korzyści dla repotrekty nibu.

^aBSC – najlepsza opieka wspomagająca (ang. *best-supportive care*)

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

Podsumowanie

W niemieckiej analizie wykonanej przez IQWiG przedstawiono porównanie rocznych kosztów leczenia repotrekty nibem z larotrekty nibem, entrekty nibem i najlepszą opieką wspomagającą (BSC). Przy przyjętych przez firmę założeniach, roczny koszt leczenia technologią Augtyro w ocenianym wskazaniu był wyższy od kosztu leczenia larotrekty nibem oraz BSC i wyniósł kolejno ok. 115 tys. EUR ($\approx$ 488 tys. PLN) vs. ok. 67 tys. EUR ($\approx$ 284 tys. PLN) w przypadku larotrekty nibu oraz vs. maksymalnie ok. 59 tys. EUR ($\approx$ 250 tys. PLN) w przypadku BSC. Koszty leczenia entrekty nibem wahały się od ok. 65 tys. EUR za leczenie dorosłych ($\approx$ 276 tys. PLN) do ok. 89 – 134 tys. EUR za terapię młodzieży ($\approx$ 378 – 568 tys. PLN). Koszt leczenia repotrekty nibem w kolejnych latach oszacowano na ok. 117 tys. EUR ($\approx$ 496 tys. PLN). Ze względu na brak badań klinicznych umożliwiających porównanie ocenianej interwencji z wybranymi komparatorami, dodatkowa korzyści dla repotrekty nibu nie została udowodniona.

6.4. Ograniczenia oceny wpływu na budżet

- Nie uwzględniono ewentualnych mechanizmów RSS dla ocenianej technologii ani przyjętych komparatorów.
- W oszacowaniu rocznych kosztów komparatorów przyjęto maksymalne, dopuszczalne zgodnie z ChPL, dawkowanie produktów leczniczych zalecane dla dorosłych pacjentów. W konsekwencji przedstawione koszty mogą być przeszacowane.
- W kosztach terapii uwzględniono jedynie koszt leku Augtyro, nie uwzględniono natomiast kosztów dodatkowych.
- Liczebność populacji docelowej w skali roku oszacowano w oparciu o liczbę pacjentów, którzy otrzymali larotrekty nib w ramach programu lekowego B.144.FM. – stosowany jedynie u pacjentów wcześniej nieleczonych TKI.
- Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię.

6.5. Podsumowanie oceny wpływu na budżet

Oszacowany, roczny koszt leczenia technologią Augtyro wyniósł ok. [REDACTED]. Roczny koszt terapii entrekty nibem wyniósł ok. 330 tys. PLN, a larotrekty nibem ok. 295 tys. PLN. Różnica rocznych kosztów pomiędzy ocenianą

interwencją a entrektynibem wyniosła ok. [REDAKTOWANO]. Z kolei różnica pomiędzy repotrektynibem a larotrektynibem wyniosła ok. [REDAKTOWANO].

W przypadku podjęcia decyzji o refundacji ocenianej technologii, prognozowany wpływ na budżet Funduszu Medycznego wyniesie ok. [REDAKTOWANO] PLN w skali roku. Należy podkreślić, że brakuje danych na temat liczby pacjentów, którzy ostatecznie skorzystają z leczenia repotrektynibem. Dodatkowo, roczną wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o liczbę pacjentów, którzy otrzymali larotrektynib w ramach programu lekowego B.144.FM. – stosowany jedynie u pacjentów wcześniej nieleczonych TKI. Analizy nie uwzględniały również ewentualnych mechanizmów dzielenia ryzyka (RSS), które mogłyby wpłynąć na rzeczywiste koszty po stronie płatnika.

W niemieckiej analizie wykonanej przez IQWiG przedstawiono porównanie rocznych kosztów leczenia repotrektynibem z innymi stosowanymi w tym wskazaniu TKI tj. larotrektynibem i entrektynibem oraz BSC. Wyniki analizy potwierdziły, że leczenie repotrektynibem dorosłych pacjentów ww. wskazaniu jest droższe niż leczenie alternatywnymi technologiami. IQWiG wskazuje, że obecnie brakuje bezpośrednich badań porównujących skuteczność leczenia repotrektynibem z terapią larotrektynibem i entrektynibem, w związku z czym dodatkowa korzyść ze stosowania ocenianej technologii nie została udowodniona.

7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Augtyro (repotrektynib) we wskazaniu: w monoterapii, 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, 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 29.10.2025 r., a zaktualizowano w dniu 30.01.2026 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Augtyro i repotrektynib. 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 2025 Link	W leczeniu zaawansowanych guzów litych z dodatnim wynikiem fuzji genu NTRK u osób w wieku 12 lat i starszych.	Zawieszona	Firma poinformowała, że w tej chwili nie ubiega się o dopuszczenie do obrotu składanego przez Agencję Regulacyjną ds. Leków i Produktów Opieki Zdrowotnej (ang. <i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i>, MHRA) dla tego wskazania. W związku z tym NICE podjęło decyzję o zawieszeniu tej oceny w swoim obecnym programie prac. Ostatnia aktualizacja: 31.03.2025 r.
Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA Niemcy 2025 Link	Leczenie guzów litych z fuzją genu NTRK u pacjentów w wieku ≥ 12 lat.	Negatywna	Na posiedzeniu w dniu 16 października 2025 r. Wspólny Komitet Federalny (G-BA) wydał opinię, na podstawie której nie stwierdzono dodatkowego efektu terapeutycznego dla żadnej z ocenianych grup pacjentów, tj.: • chorzy ≥ 12 lat z zaawansowanymi guzami litymi z fuzją genu NTRK, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem NTRK; • chorzy ≥ 12 lat z zaawansowanymi guzami litymi z fuzją genu NTRK, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorem NTRK. <u>Jako główne argumenty decyzji podano:</u> • brak porównania z terapią alternatywną, tj. larotrektynibem, entrektynibem i najlepszą opieką wspomagającą (ang. <i>best-supportive care</i>, BSC). Przedstawiono wyłącznie dane z jednoramiennego badania TRIDENT-1; • niewystarczającą ilość danych – brak randomizacji i grupy kontrolnej uniemożliwiają ocenę skuteczności względem standardu leczenia;

Organizacja kraj, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
			- wysoką niepewność co do liczby pacjentów; - brak danych z niemieckich ośrodków klinicznych.

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

Podsumowanie

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Augtyro (repotrektyrib) znaleziono informacje o jednej zawieszona ocenie w Wielkiej Brytanii (NICE) oraz jednej negatywnej rekomendacji z Niemiec (G-BA). W uzasadnieniu swojej decyzji Wspólny Komitet Federalny (G-BA) podkreślił wątpliwości dotyczące dowodów na kliniczną skuteczność repotrektyribu wśród pacjentów w ocenianym wskazaniu. Główne dane pochodzą z jednoramiennego badania TRIDENT-1 – nie przeprowadzono porównania efektywności terapii lekiem Augtyro względem alternatywnych opcji leczenia (tj. larotrektyrib, entrektyrib i BSC). Dodatkowo zwrócono uwagę na wysoką niepewność dotyczącą liczby pacjentów w badaniu oraz brak danych z niemieckich ośrodków klinicznych.

8. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- NCT03093116 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03093116?intr=Repotrectinib&page=1&rank=10> [dostęp: 24.10.2025].
- NCT04094610 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04094610?term=NCT04094610&rank=1> [dostęp: 24.10.2025].

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ESMO 2021 European Society for Medical Oncology (ESMO) 2021, Europa, [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)02184-0/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)02184-0/pdf) [dostęp: 6.11.2025].
- ESMO 2021 European Society for Medical Oncology (ESMO) 2021, Europa, [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04480-X/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04480-X/pdf) [dostęp: 6.11.2025].
- ESMO 2022 European Society for Medical Oncology (ESMO) 2022, Europa, <https://www.esmoopen.com/action/showPdf?pii=S2059-7029%2822%2900232-0> [dostęp: 6.11.2025].
- ESMO 2022 European Society for Medical Oncology (ESMO) 2022, Europa, <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2822%2904192-8> [dostęp: 6.11.2025].
- ESMO 2022 European Society for Medical Oncology (ESMO) 2022, Europa, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753422006949> [dostęp: 6.11.2025].
- ESMO 2023 European Society for Medical Oncology (ESMO) 2023, Europa, <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2822%2904699-3> [dostęp: 6.11.2025].
- ESMO 2023 European Society for Medical Oncology (ESMO) 2023, Europa, [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(23\)00824-4/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(23)00824-4/pdf) [dostęp: 6.11.2025].
- ESMO 2023/2025 European Society for Medical Oncology (ESMO) 2023/2025, Europa, <https://www.esmo.org/guidelines/clinical-practice-guideline-oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer> / [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(25\)00813-0/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(25)00813-0/fulltext) [dostęp: 6.11.2025].
- G-BA 2025 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025, Niemcy, <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1204/#dossier> [dostęp: 30.01.2026].
- NICE 2025 National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2025, Wielka Brytania, <https://www.nice.org.uk/quidance/indevelopment/qid-ta11689> [dostęp: 30.01.2026].
- NCCN 2025 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2025, USA, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf [dostęp: 7.11.2025].
- NCCN 2025 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2025, USA, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf [dostęp: 7.11.2025].
- NCCN 2025 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2025, USA, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf [dostęp: 7.11.2025].
- NCCN 2025 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2025, USA, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf [dostęp: 7.11.2025].
- NCCN 2025 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2025, USA, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf [dostęp: 7.11.2025].
- NCCN 2025 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2025, USA, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf [dostęp: 7.11.2025].
- NCCN 2025 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2025, USA, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf [dostęp: 7.11.2025].
- NCCN 2025 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2025, USA, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf [dostęp: 7.11.2025].
- NCCN 2025 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2025, USA, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/btc.pdf [dostęp: 7.11.2025].
- NCCN 2025 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2025, USA, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hcc.pdf [dostęp: 7.11.2025].
- NCCN 2025 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2025, USA, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf [dostęp: 7.11.2025].
- NCCN 2025 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2025, USA, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf [dostęp: 7.11.2025].
- NCCN 2025 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2025, USA, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf [dostęp: 7.11.2025].
- NCCN 2025 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2025, USA, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf [dostęp: 7.11.2025].
- NCCN 2025 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2025, USA, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf [dostęp: 7.11.2025].
- NCCN 2025 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2025, USA, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gist.pdf [dostęp: 7.11.2025].
- PTOK 2025 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2025, Polska, https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/107249 [dostęp: 6.11.2025].

Pozostałe publikacje

AWA Rozlytrek	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Rozlytrek (entrektytib) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neutrofin (NTRK)”, Analiza weryfikacyjna, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/056/AWA/56_AWA_OT.423.1.20.2023%20Rozlytrek%20BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 27.10.2025].
ChPL Augtyro	Charakterystyka Produktu Leczniczego Augtyro, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/augtyro-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 23.10.2025].
ChPL Rozlytek	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rozlytek https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/rozlytek-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 30.10.2025].
ChPL Vitrakvi	ChPL Vitrakvi https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/vitrakvi-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 30.10.2025].
EPAR Augtyro	European Public Assessment Report Augtyro, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/augtyro-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 23.10.2025].
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 2018	FDA (Food and Drug Administration): <i>Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics</i> , https://www.fda.gov/media/71195/download [dostęp: 29.10.2025].
IQWiG 2025	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2025, Niemcy, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/augtyro-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 30.10.2025].
Krzakowski 2025	M. Krzakowski, J. Jassem, A. Antczak et al, Thoracic neoplasms, <i>Oncol Clin Pract.</i> 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: 30.01.2026].
McDermott 2022	McDermott R.S., van Tilburg C., Lin J.J et al., 463P Efficacy and safety of larotrectinib in a pooled analysis of patients (Pts) with tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion cancer with an extended follow-up, <i>Annals of Oncology</i> 2022. 33: S751-S752.
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa6 [dostęp: 30.01.2026].
WHO, VigiAccess	WHO VigiAccess Database, https://vigiaccess.org/ [dostęp: 30.01.2026].
Zarządzenie Prezesa NFZ	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-dql.pdf [dostęp: 5.11.2025].

9. Załączniki

9.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Tabela 23. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie guzów litych, które wykazują ekspresję genu NTRK

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK 2025 (Polska)	Niedrobnokomórkowy rak płuca (Link) Leczenie w stopniu IV: • U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca wybór metody leczenia zależy od charakterystyki klinicznej i patomorfologicznej, molekularnej oraz stanu chorego (I, A). • Chorzy z rearanżacją genu NTRK w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać larotrectynib lub entrectynib (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 2021 – 2025 (Europa)	Non-small cell lung cancer 2023/2025 (Link/Link) • Larotrectinib and entrectinib are recommended for patients with NSCLC and an NTRK gene fusion and who have no satisfactory treatment options [III, A]. • Repotrectinib is recommended after progression following treatment with an NTRK TKI or for patients who have no satisfactory treatment options [III, A]. Salivary gland cancer 2022 (Link) • In patients with secretory carcinoma and NTRK gene fusions, treatment with a TRK inhibitor (entrectinib or larotrectinib) is recommended [III, A]. Biliary tract cancer 2023 (Link) Second- and later-line treatment: • NTRK inhibitors are recommended in patients with NTRK fusions who have progressed on or are intolerant to prior treatment [III, A]. Colorectal cancer 2022 (Link) Metastatic disease: • In the rare event that an NTRK fusion is detected by IHC and/or comprehensive genomic analysis, treatment with larotrectinib or entrectinib is recommended [III, A].

	Pancreatic cancer 2023 (Link) <u>Metastatic disease:</u> - In patients with an NTRK fusion, larotrectinib or entrectinib is recommended [III, A]. Soft tissue and visceral sarcomas 2021 (Link) - NTRK inhibitors are standard treatment of patients with advanced NTRK-rearranged sarcomas [III, A]. They can be considered also in the preoperative setting, when a cytoreduction can improve morbidity and function [III, A]. Thyroid cancer 2022 (Link) - Larotrectinib is an option for the treatment of adults and paediatric patients with metastatic NTRK fusion-positive solid tumours, not amenable to surgery, that have no satisfactory treatment options [V, B]. - Entrectinib is an option for treating adults and adolescents aged ≥ 12 years with metastatic or unresectable NTRK fusion-positive solid tumours that have progressed in spite of standard-of-care treatment [V, B]. Gastrointestinal stromal tumours (GISTs) 2021 (Link) - NTRK-rearranged GISTs are sensitive to treatment with NTRK inhibitors (e.g. larotrectinib, entrectinib) [III, A]. <i>Levels of evidence:</i> 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. <i>Grades of recommendation:</i> 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.
National Comprehensive Cancer Network, NCCN 2025 (USA)	NON-SMALL CELL LUNG CANCER (Link) NTRK 1/2/3 gene fusion <u>First-line therapy:</u> - entrectinib; - larotrectinib; - repotrectinib. <u>Useful in certain circumstances:</u> - systematic therapy, adenocarcinoma or squamous cell carcinoma <u>Subsequent therapy:</u> - repotrectinib (if not previously given); - systematic therapy, adenocarcinoma or squamous cell carcinoma. <u>Useful in certain circumstances:</u> - entrectinib;

- larotrectinib;
- **repotrectinib.**
- After next progression: systematic therapy, adenocarcinoma or squamous cell carcinoma.

BREAST CANCER ([Link](#))**Therapy for any breast cancer type with NTRK gene fusion (cat. 2A):**

- entrectinib;
- larotrectinib;
- **repotrectinib.**

SALIVARY GLAND TUMORS ([Link](#))**Useful in certain circumstances – therapy for NTRK gene fusion-positive tumors:**

- entrectinib;
- larotrectinib;
- **repotrectinib.**

MELANOMA ([Link](#))**Systematic therapy for metastatic or unresectable melanoma (cutaneous):**Second-line or subsequent therapy

- Useful in certain circumstances – therapy for NTRK gene fusion-positive tumors:
 - larotrectinib, entrectinib.

COLON CANCER ([Link](#))**Systematic therapy for advanced or metastatic colon cancer – second-line and subsequent therapy options (if not previously given)**Biomarker-directed therapy:

- NTRK gene fusion-positive:
 - entrectinib;
 - larotrectinib;
 - **repotrectinib.**

GASTRIC CANCER ([Link](#))**ESOPHAGEAL AND ESOPAGOGASTRIC JUNCTION ([Link](#))****Systemic therapy for unresectable locally advanced, recurrent or metastatic disease (where local therapy is not indicated)**

- Useful in certain circumstances – for gene fusion-positive tumors:
 - entrectinib, larotrectinib or **repotrectinib** (cat. 2B).

PANCREATIC ADENOCARCINOMA ([Link](#))**Locally advanced disease (first-line therapy); metastatic disease (first-line therapy); subsequent therapy for locally advanced/metastatic disease and therapy for recurrent disease – if NTRK gene fusion-positive:**

- entrectinib;
- larotrectinib;

- repotrectinib.

BILIARY TRACT CANCERS ([Link](#))

Primary treatment for unresectable and metastatic disease; subsequent-line therapy for biliary tract cancers if disease progression:

- Useful in certain circumstances – for NTRK gene fusion:
 - entrectinib, larotrectinib or **repotrectinib**.

HEPATOCELLULAR CARCINOMA ([Link](#))

Subsequent-line systemic therapy if disease progression:

- Useful in certain circumstances – for NTRK gene fusion:
 - entrectinib, larotrectinib or **repotrectinib**.

OVARIAN CANCER ([Link](#))

Acceptable recurrence therapies for epithelial ovarian/fallopian tube/peritoneal cancer – for NTRK gene fusion:

- Targeted therapy:
 - entrectinib, larotrectinib or **repotrectinib**.

ENDOMETRIAL CARCINOMA ([Link](#))

Advanced, recurrent/metastatic or inoperable disease:

- Useful in certain circumstances – for NTRK gene fusion:
 - entrectinib, larotrectinib or **repotrectinib**.

THYROID CARCINOMA ([Link](#))

Progressive and/or symptomatic disease:

- Useful in certain circumstances – for NTRK gene fusion:
 - entrectinib, larotrectinib or **repotrectinib**.

CENTRAL NERVOUS SYSTEM CANCERS: GLIOMA/GLIOBLASTOMA ([Link](#))

Systemic therapy options

- Useful in certain circumstances – for NTRK gene fusion:
 - entrectinib;
 - larotrectinib;
 - **repotrectinib (cat. 2B)**.

SOFT TISSUE SARCOMA ([Link](#))

NTRK gene fusion-positive:

- First-Line therapy advanced/metastatic:
 - entrectinib;
 - larotrectinib;
 - **repotrectinib**.
- Subsequent lines of therapy for advanced/metastatic disease:
 - **repotrectinib** (if not previously given).

	GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS (GISTs) (Link) <u>Neoadjuvant therapy for resectable disease with significant morbidity – NTRK gene fusion-positive:</u> • entrectinib; • larotrectinib; • repotrectinib (cat. 2B). <u>Systematic therapy agents and regimens for unresectable, progressive or metastatic disease – NTRK gene fusion-positive:</u> • First-line therapy: ◦ <u>entrectinib</u>; ◦ <u>larotrectinib</u>; ◦ repotrectinib. • <u>Second-line therapy (useful in certain circumstances):</u> ◦ repotrectinib (if not previously given). <i>NCCN Categories of Evidence and Consensus:</i> <i>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.</i> <i>Category 2A – Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus (≥85% support of the Panel) that the intervention is appropriate.</i> <i>Category 2B – Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus (≥50%, but ≥85% support of the Panel) that the intervention is appropriate.</i> <i>Category 3 – Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.</i> <i>All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.</i>
--	---

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 (27.10.2025)	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"	2 328 696	2 367 254
#2	Augtyro OR repotrectinib	88	99
#3	solid tumour OR solid tumours	140 543	143 145
#4	"NTRK" OR "NTRK-positive" OR "NTRK rearrangement" OR "NTRK fusion" OR "NTRK translocation" OR "NTRK alteration" OR "NTRK gene fusion"	1 552	1 634
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	5	6
#6	Filters applied: from 2025/10/27 – 2026/01/30	–	2

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

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

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów (27.10.2025)	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"	1 909 252	1 952 517
#2	Augtyro OR repotrectinib	4	4
#3	"NTRK" OR "NTRK-positive" OR "NTRK rearrangement" OR "NTRK fusion" OR "NTRK translocation" OR "NTRK alteration" OR "NTRK gene fusion"	63	67
#4	#1 AND #2 AND #3	0	0
#5	Filters applied: from 2025/10/27 – 2026/01/30	–	–

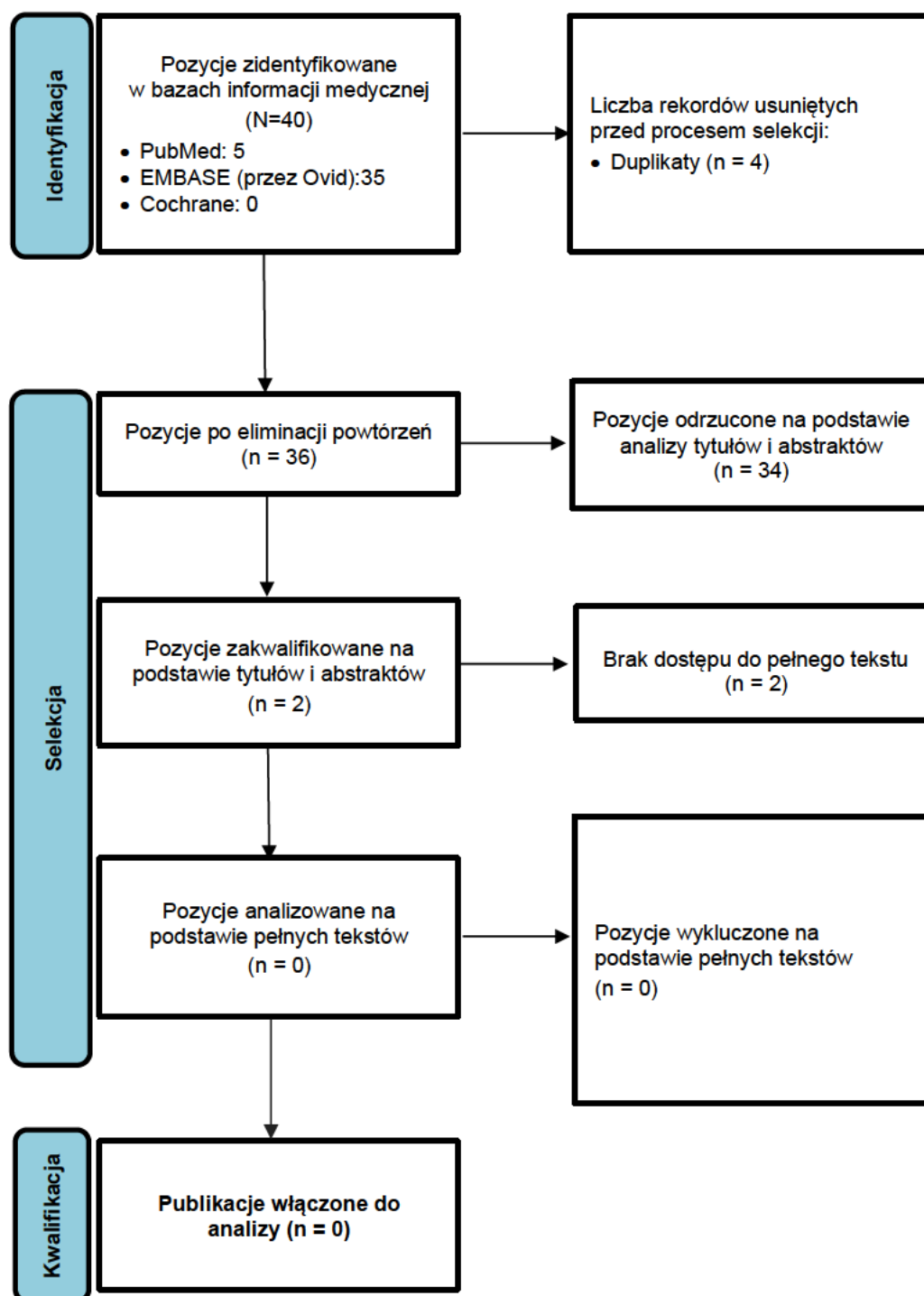
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

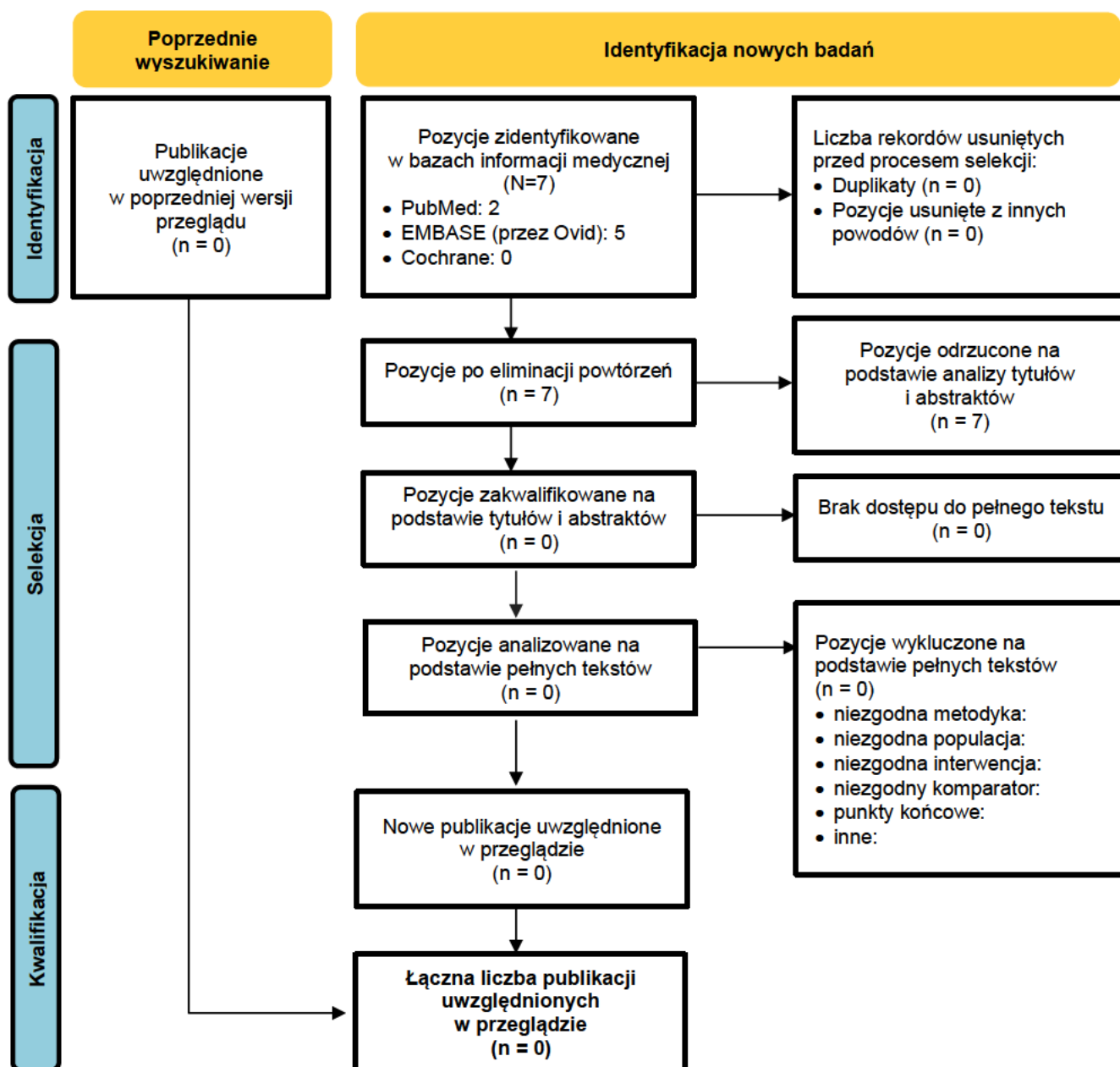
Tabela 26. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Augtyro w bazie Embase via Ovid

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów (27.10.2025)	Aktualizacja (30.01.2026 r.)
#1	"random*".af.	2 838 926	2 903 637
#2	randomized controlled trial.af.	1 434 281	1 466 073
#3	controlled clinical trial.af.	501 905	503 279
#4	placebo.af.	646 791	655 302
#5	clinical trials.af.	1 144 990	1 160 022
#6	(Augtyro OR repotrectinib).af.	416	444
#7	(NTRK OR NTRK-positive OR NTRK rearrangement OR NTRK fusion OR NTRK translocation OR NTRK alteration OR NTRK gene fusion).af.	7 276	3 445
#8	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	3 919 915	3 997 111
#9	6 AND 7 AND 8	35	29
#10	Filters applied: from 2025 to 2026	–	5

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 polykania kapsułek w stanie nienaruszonym (bez żucia, rozgniataania lub otwierania).	4.2 Dawkowanie i sposób podawania <u>Sposób podawania</u> „Produkt leczniczy AUGTYRO jest przeznaczony do stosowania doustnego. Kapsułki należy polykać 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) Wersja 4.03</i> .	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: - o całkowita liczba neutrofilów (ang. <i>absolute neutrophil count</i>, ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{L}$); - o płytki krwi (ang. <i>platelet</i>, PLT) $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ($100 \times 10^9/\text{L}$); - o 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

Badanie rejestracyjne	ChPL
- 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 AIAT, 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>	4.1 Wskazania do stosowania
Histologicznie lub cytologicznie potwierdzona diagnoza miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego guza łitego (w tym pierwotnych guzów OUN), który wykazuje mutacje genów ROS1 lub NTRK1–3.	„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 (...)."
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 łitych 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 łitymi 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	Brak odniesienia w ChPL.

Badanie rejestracyjne	ChPL
recenzję radiologiczną (BICR), wybraną przez Sponsora przed włączeniem do 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 spełnione zostaną 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 repotrekty nibem, 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 repotrekty nibem, 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> <i>Zaburzenia czynności wątroby</i> „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	
<u>Faza I i II:</u>	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	Brak odniesienia w ChPL.

Badanie rejestracyjne	ChPL
raków podstawnokomórkowych skóry, lub jakiegokolwiek raka <i>in situ</i> , który został całkowicie usunięty.	
Poważna operacja chirurgiczna w ciągu czterech tygodni przed rozpoczęciem leczenia repotrektyribem.	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 przeciwaritmicznych, trwające zaburzenia rytmu serca stopnia ≥ 2 NCI CTCAE	Brak odniesienia w ChPL.
Którąkolwiek 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 jakiejkolwiek 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 Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) / stan zapalny płuc „(...) 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: 29.10.2025] oraz <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03093116?intr=Repotrectinib&page=1&rank=10> [dostęp: 29.10.2025].

9.5. Ocena jakości badań

Tabela 28. Ocena jakości głównego badania rejestracyjnego TRIDENT-1 wg 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

Oceniana domena	Wynik oceny
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK
Czy badanie było prospektywne?	TAK
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny?	NIE
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: 30.10.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 981 321
#2	Augtyro OR repotrectinib	88
#3	#1 AND #2	3

9.7. Diagram selekcji publikacji HTA

