

## **ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO**



# **NIWOLUMAB (OPDIVO®) W TERAPII ADIUWANTOWEJ CZERNIAKA W STADIUM ZAAWANSOWANIA IIB I IIC**

Wersja 1.0



## **HTA Consulting**

ul. Starowińska 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
www.hta.pl

Projekt zakończono: 23 kwietnia 2024 roku

[REDACTED]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

## **Bristol-Myers Squibb**

Armii Ludowej 26  
00-609 Warszawa

[REDACTED]

# Spis treści

<b>1. WSTĘP</b>	<b>7</b>
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	7
1.2. Uzasadnienie celu analizy w kontekście niezaspokojonych potrzeb medycznych	7
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY</b>	<b>10</b>
2.1. Definicje i klasyfikacje	10
2.2. Epidemiologia	12
2.2.1. Świat i Europa	12
2.2.2. Polska	13
2.3. Etiologia, patogenezę oraz czynniki ryzyka rozwoju choroby	16
2.4. Rozpoznanie choroby	18
2.4.1. Diagnostyka	18
2.4.1. Ocena stopnia zaawansowania	20
2.5. Obraz kliniczny i przebieg choroby	21
2.6. Rokowanie i czynniki prognostyczne	22
2.7. Obciążenie społeczno-ekonomiczne	24
2.8. Metody postępowania terapeutycznego	27
2.9. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii	31
2.9.1. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe	31
2.9.2. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta	32
<b>3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ</b>	<b>35</b>
<b>4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH</b>	<b>38</b>
4.1. Status refundacyjny w Polsce	38
4.2. Rekomendacje finansowe	41
<b>5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA</b>	<b>43</b>
<b>6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO</b>	<b>44</b>
6.1. Populacja	44
6.2. Interwencja	44
6.3. Komparator	44
6.4. Punkty końcowe	45
6.5. Metodyka	45
<b>7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI ORAZ KOMPparatorÓW</b>	<b>46</b>
7.1. Niwolumab	46

7.2. Obserwacja pacjenta .....	51
<b>8. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>52</b>
<b>9. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW.....</b>	<b>56</b>
<b>ANEKS A. KLASYFIKACJA TNM .....</b>	<b>58</b>

## Indeks skrótów

<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ASR</b>	Standaryzowany wiekiem współczynnik zachorowalności ( <i>Age-standardized ratio</i> )
<b>CADTH</b>	Szkocka agencja HTA ( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CTLA-4</b>	Antygen 4 związany z limfocytym T cytotoksycznym ( <i>Cytotoxic T lymphocyte-associated antygen 4</i> )
<b>DMFS</b>	Przeżycie wolne od przerzutów odległych ( <i>Distant metastasis-free survival</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ( <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Agency</i> )
<b>HAS</b>	Francuska Agencja HTA ( <i>Haute Autorité de Santé</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
<b>IQWiG</b>	Niemiecka Agencja HTA ( <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> )
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>NCCN</b>	A amerykański panel ekspertów onkologicznych ( <i>National Comprehensive Cancer Network</i> )
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja HTA ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
<b>PBAC</b>	Australijska agencja HTA ( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )

<b>PD-1</b>	Receptor programowanej śmierci komórki 1 ( <i>Programmed death receptor 1</i> )
<b>PD-L1</b>	Ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 ( <i>Programmed death-ligand 1</i> )
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>RFS</b>	Przeżycie wolne od nawrotu choroby ( <i>Recurrence-free survival</i> )
<b>SEER</b>	Amerykański program ds. epidemiologii nowotworów ( <i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program</i> )
<b>SMC</b>	Szkocka agencja HTA ( <i>Scottish Medicine Consortium</i> )
<b>TNM</b>	Klasyfikacja zaawansowania nowotworu ( <i>Tumor-node-metastasis</i> )
<b>UV</b>	Promieniowanie ultrafioletowe ( <i>Ultraviolet</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>ZUS</b>	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego było zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®) stosowanego w terapii adiuwantowej czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania IIB i IIC.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania w omawianym wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego opcji terapeutycznych stosowanych w Polsce,
4. analizę rekomendacji dotyczących finansowania wnioskowanej interwencji wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
5. opis aktualnej praktyki klinicznej leczenia czerniaka w Polsce,
6. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać wnioskowaną interwencję w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
7. definiowanie populacji docelowej, interwencji, komparatorów, ocenianych punktów końcowych i metodyki badań (PICOS) dla analiz HTA.

## 1.2. Uzasadnienie celu analizy w kontekście niezaspokojonych potrzeb medycznych

Czerniak jest szczególnym nowotworem skóry, który stanowi 5% tej grupy schorzeń, a jednocześnie odpowiada aż za 80% zgonów wśród chorych na tego rodzaju nowotwory [1–3]. Ponad 90% przypadków czerniaka dotyczy zmian zlokalizowanych w skórze, u około 2% pacjentów choroba rozwija się w obrębie błon śluzowych, natomiast pozostałe lokalizacje czerniaka obejmują spojówkę oka i gałkę oczną oraz centralny układ nerwowy [4]. Czerniak jest nowotworem rozwijającym się z melanocytów znajdujących się w skórze. Istnieje wiele czynników ryzyka, które zwiększają prawdopodobieństwo zachorowania na czerniaka, w tym m.in. występowanie czerniaka w rodzinie, jasna skóra i kolor włosów oraz intensywna lub przewlekła ekspozycja na światło ultrafioletowe [5–7]. W ciągu ostatnich 50 lat przyrost liczby zachorowań na czerniaka był najszybszy spośród niemal

wszystkich nowotworów [8]. Według danych GLOBOCAN w 2022 roku w Polsce zdiagnozowano ponad 3,7 tys. przypadków czerniaka i odnotowano prawie 1,9 tys. zgonów z jego powodu [9].

Zgodnie z klasyfikacją TNM czerniaka w stadium II definiuje się jako zmianę miejscową bez cech rozsiewu do węzłów chłonnych lub odległych przerzutów. Czerniaka w stadium IIB i IIC charakteryzuje ponadto grubość nacieku powyżej 2 mm, z obecnym owrzodzeniem lub bez obecności owrzodzenia [7]. Około 40% pacjentów z czerniakiem w Polsce stanowią pacjenci w stadium II [10].w

Standardowym postępowaniem terapeutycznym u pacjentów z czerniakiem w stadium IIB lub IIC jest leczenie chirurgiczne, polegające na całkowitej resekcji pierwotnego nowotworu z szerokimi marginesami. Ryzyko nawrotu choroby uznawane jest za wysokie, porównywalne do ryzyka nawrotu czerniaka w stadium IIIA i IIIB, dlatego wytyczne praktyki klinicznej u pacjentów po całkowitej resekcji również w stadium II B i IIC zalecają zastosowanie leczenia adiuwantowego, obejmującego immunoterapię z użyciem przeciwciał anti-PD-1: niwolumabu lub pembrolizumabu. Obecnie w Polsce **leczenie adiuwantowe** z wykorzystaniem immunoterapii jest finansowane ze środków publicznych tylko w stadiach III A i IIIB, natomiast **nie podlega refundacji we wcześniejszych stadiach, w tym IIB i IIC**. Po leczeniu chirurgicznym pacjenci poddawani są jedynie rutynowej obserwacji [11–13]. Istnieje zatem niezaspokojona potrzeba refundacji terapii adiuwantowej dla pacjentów ze źle rokującym czerniakiem w stadium IIB lub IIC [13, 14].

Pacjenci po resekcji czerniaka w stadium II doświadczają znacznego obciążenia w obszarze fizycznym, psychicznym i emocjonalnym, co jest związane ze strachem przed nawrotem choroby i lękiem związanym z powodzeniem dalszego leczenia w przypadku nawrotu nowotworu [14]. Obciążenie społeczne przekłada się także na obciążenie ekonomiczne, związane z absencją chorobową oraz przedwczesną śmiertelnością w przypadku nawrotu choroby i progresji do stadium przerzutowego, co generuje tym samym obciążenie budżetu państwa [15].

**Odpowiedzią na wysoce niezaspokojoną potrzebę dostępu do terapii adiuwantowej u pacjentów z czerniakiem w stadium IIB i IIC jest niwolumab** (produkt leczniczy Opdivo®) dopuszczony do stosowania w monoterapii na terenie Unii Europejskiej w sierpniu 2023 roku we wskazaniu leczenie uzupełniającego czerniaka w stadium zaawansowania IIB lub IIC u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej po całkowitej resekcji. Niwolumab jest zalecany przez najnowsze wytyczne praktyki klinicznej w terapii adiuwantowej u pacjentów z czerniakiem w stadium IIB i IIC będących po całkowitej resekcji zmiany nowotworowej [11, 16].

Wysoką skuteczność niwolumabu w terapii adiuwantowej u pacjentów z czerniakiem w stadium IIB i IIC będących po całkowitej resekcji zmiany nowotworowej udowodniono w ramach randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego III fazy CheckMate 76K. Terapia adiuwantowa niwolumabem jest ograniczona w czasie jej trwania – pacjent otrzymuje to leczenie maksymalnie przez 1 rok. W badaniu CheckMate 76K dla mediany okresu obserwacji wynoszącej około 24 mies. wykazano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) w grupie niwolumabu w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo (HR [95%CI] = 0,53 [0,40; 0,71]).



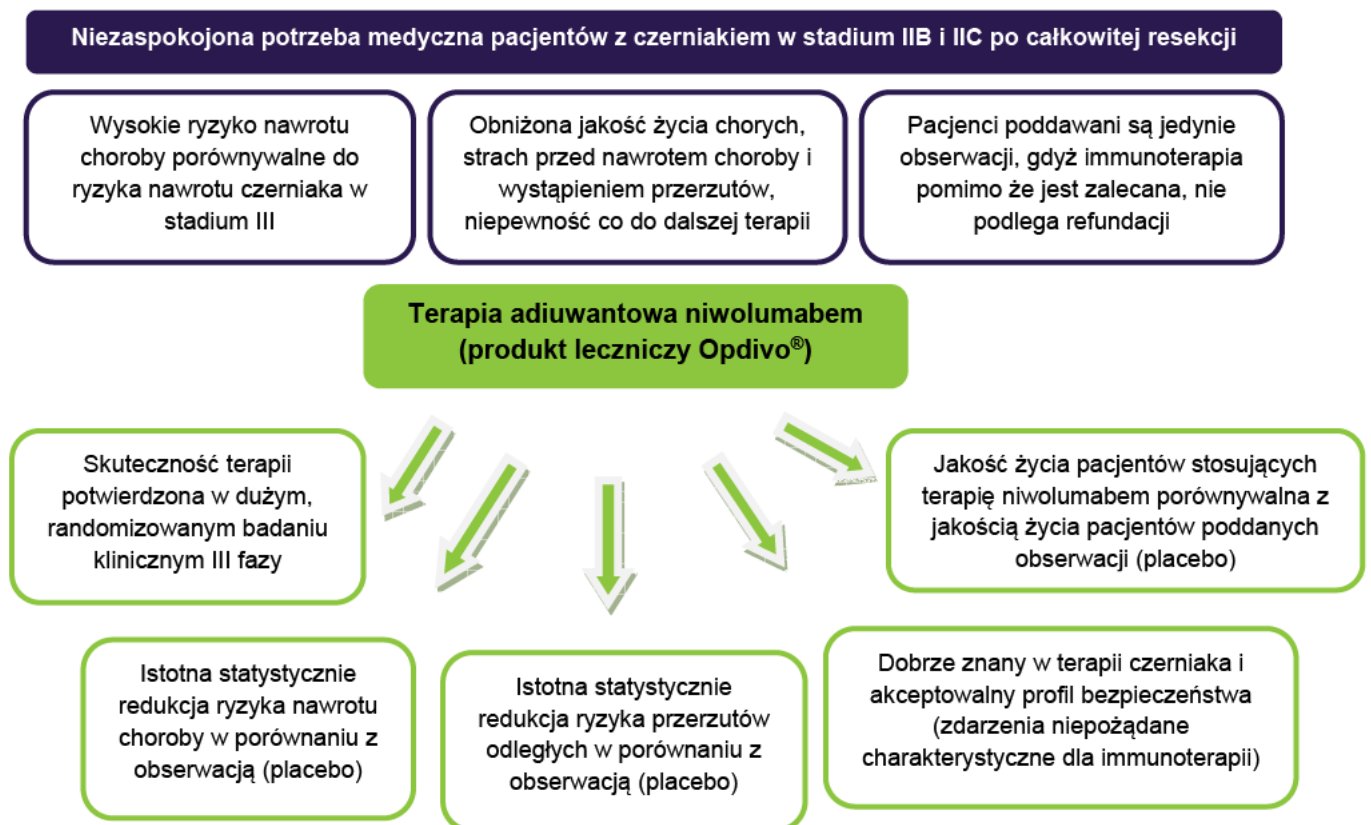
Mimo długiego okresu obserwacji u pacjentów leczonych niwolumabem mediana RFS nie została osiągnięta, podczas gdy u pacjentów objętych obserwacją (placebo) wyniosła 36 mies. W grupie leczonej niwolumabem odsetek pacjentów z nawrotem choroby był dwukrotnie mniejszy niż w grupie kontrolnej (13% vs 26%). W badaniu CheckMate 76K dla mediany okresu obserwacji wynoszącej około 24 mies. w grupie niwolumabu wykazano ponadto istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od przerzutów odległych (DMFS) w porównaniu z grupą placebo (HR [95%CI] = 0,62 [0,43; 0,89]). Odsetek pacjentów z przerzutami odległymi był ponad dwukrotnie mniejszy w grupie leczonej niwolumabem w porównaniu z obserwacją pacjenta (5% vs 12%) [11, 16, 17].

Celem terapii adiuwantowej u pacjentów z czerniakiem w stadium IIB i IIC po całkowitej resekcji zmiany nowotworowej jest zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby oraz progresji do stadium przerzutowego. Warto podkreślić, że dzięki zastosowaniu terapii adiuwantowej niwolumabem, trwającej maksymalnie 12 miesięcy, zmniejszana jest liczba pacjentów wymagających leczenia immunoterapią w dalszych stadiach zaawansowania czerniaka, gdzie koszty mogą być wyższe z uwagi na fakt, że terapia u takich pacjentów prowadzona jest aż do progresji choroby.

Objęcie refundacją terapii adiuwantowej niwolumabem w czerniaku w stadium zaawansowania IIB i IIC po całkowitej resekcji zmiany nowotworowej zapewni pacjentom dostęp do innowacyjnej, skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej, przyczyniając się do poprawy ich rokowania.

#### Rysunek 1.

Odpowiedź terapii niwolumabem na niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów z czerniakiem w stadium IIB i IIC po całkowitej resekcji



## 2. Problem zdrowotny

### 2.1. Definicje i klasyfikacje

Nowotwory złośliwe skóry są najliczniejszą grupą nowotworów złośliwych u ludzi rasy białej. Łącznie stanowią około 10% wszystkich nowotworów złośliwych, przy czym około 75% to raki podstawnocomórkowe, a 20% raki kolczystocomórkowe. Trzecim rodzajem nowotworu złośliwego skóry jest **czerniak (ICD-10: C43)**, nazywany również **czerniakiem złośliwym** (*łac. melanoma malignum*), który mimo iż stanowi jedynie 5% przypadków nowotworów złośliwych skóry, odpowiada jednocześnie aż za 80% zgonów w obrębie tej grupy nowotworów (Rysunek 2) [1–3, 18].

W przypadku czerniaka zazwyczaj zmiana nowotworowa zlokalizowana jest w skórze (około 91% chorych), ale możliwy jest jej rozwój również w innej lokalizacji np. w obrębie błon śluzowych czy oka (Tabela 1) [4, 5, 19, 20].

Rysunek 2.  
Podział nowotworów złośliwych skóry [1–3, 18]



\*Czerniak nie pochodzi z komórek nabłonkowych, w związku z czym nie jest rakiem, a nowotworem.

Tabela 1.  
Odsetek przypadków z poszczególnymi lokalizacjami czerniaka w organizmie (Polska, 1987-2003) [4]

Lokalizacja czerniaka	Odsetek wszystkich przypadków czerniaka
<b>Umiejscowienie skórne</b>	<b>91%</b>
Kończyny dolne	33%
Tułów	32%
Kończyny górne	15%
Głowa i szyja	11%
Inne	10%

Lokalizacja czerniaka	Odsetek wszystkich przypadków czerniaka
<b>Umiejscowienie pozaskórne – błona śluzowa</b>	<b>2%</b>
Okolica anogenitalna	68%
Nosogardło, krtań i zatoki	29%
Żołądek	3%
<b>Umiejscowienie pozaskórne – inne</b>	<b>7%</b>
Spojówka oka i gałka oczna	97%
Centralny układ nerwowy	3%

Czerniaki skóry i błon śluzowych klasyfikowane są w ramach jednej z grup w kodzie ICD-10: C43 (czerniak błon śluzowych jest ujęty w ramach kodu ICD-10: C43.9, Rysunek 3). Klasyfikacja innych lokalizacji pozaskórnych, które nie stanowią populacji docelowej w niniejszej analizie, takich jak np. czerniak tęczówki oka czy czerniak opon mózgowych odbywa się w ramach innych grup ICD-10, tj. odpowiednio C69.3 oraz C70.9 [21–24].

Rysunek 3.  
Klasyfikacja czerniaka skóry wg kodu ICD-10 C43 – populacja docelowa analiz HTA [24]

C43 Czerniak złośliwy skóry
<ul style="list-style-type: none"> <li>•C43.0 Czerniak złośliwy warg</li> <li>•C43.1 Czerniak złośliwy powieki, łącznie z kątem oka</li> <li>•C43.2 Czerniak złośliwy ucha i przewodu słuchowego zewnętrznego</li> <li>•C43.3 Czerniak złośliwy innych i nieokreślonych części twarzy</li> <li>•C43.4 Czerniak złośliwy owłosionej skóry głowy i skóry szyi</li> <li>•C43.5 Czerniak złośliwy tułowia</li> <li>•C43.6 Czerniak złośliwy kończyny górnej, łącznie z barkiem</li> <li>•C43.7 Czerniak złośliwy kończyny dolnej, łącznie z biodrem</li> <li>•C43.8 Czerniak złośliwy skóry przekraczający granice jednego umiejscowienia</li> <li>•C43.9 Czerniak złośliwy skóry, umiejscowienie nieokreślone</li> </ul>

Pod względem histologicznym najczęstszymi podtypami omawianego nowotworu są:

- **czerniak szerzący się powierzchownie** (*ang. superficial spreading melanoma*) – dotyczy skóry, która sporadycznie narażona jest na promieniowanie słoneczne, stanowi około 60-70% wszystkich typów czerniaka,
- **czerniak guzkowy** (*ang. nodular melanoma*) – najcięższa postać, obejmuje około 10-30% wszystkich typów czerniaka,
- **czerniak powstający w złośliwej plamie soczewicowatej** (*ang. lentigo maligna melanoma*) dotyczy skóry, która przewlekłe narażona jest na promieniowanie słoneczne, stanowi około 5-15% wszystkich typów czerniaka [5, 19, 20].

Innymi, rzadszymi podtypami czerniaka są: desmoplastyczny, Spitz, akralny (występujący na dłoniach lub podeszwach stóp), błon śluzowych (lentiginalny lub guzkowy), wywodzący się ze znamienia

błękitnego, wywodzący się z olbrzymiego znamienia wrodzonego, narządu wzroku (błony naczyniowej lub spojówki) lub rzekomoznamieniowy [5].

## 2.2. Epidemiologia

### 2.2.1. Świat i Europa

#### CHOROBOWOŚĆ

Zgodnie z danymi Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zgromadzonymi w bazie danych GLOBOCAN 2022, 5-letnia chorobowość na czerniaka skóry (ICD-10: C43) w 2022 roku wynosiła ponad 1,2 mln przypadków na świecie, z których ponad 500 tys. odnotowano w Europie (Tabela 2) [9]. Z kolei według amerykańskiej bazy danych SEER (*ang. Surveillance, Epidemiology and End Result Program*) w 2020 roku w USA żyło około 1,4 mln. osób z czerniakiem skóry [25].

Tabela 2.  
Rozpowszechnienie czerniaka skóry (ICD-10: C43) w Europie i na świecie (GLOBOCAN 2022) [9]

Region	1-rocza chorobowość		3-letnia chorobowość		5-letnia chorobowość	
	Liczba przypadków ogółem	Liczba przypadków na 100 tys.	Liczba przypadków ogółem	Liczba przypadków na 100 tys.	Liczba przypadków ogółem	Liczba przypadków na 100 tys.
Europa	136 248	18,2	374 773	50,1	571 712	76,5
Świat	302 570	3,8	829 731	10,5	1 262 756	16,0

#### ZAPADALNOŚĆ

Według danych GLOBOCAN czerniak skóry pod względem zapadalności znajduje się na 17. miejscu najczęściej rozpoznawanych nowotworów. Zgodnie z danymi GLOBOCAN w 2022 roku na świecie rozpoznano ponad 330 tys. przypadków czerniaka skóry, a w Europie zachorowało blisko 150 tys. osób (Tabela 3) [9]. Według danych pochodzących z bazy danych SEER w 2023 roku w USA rozpoznano ponad 97 tys. przypadków czerniaka skóry (wartość estymowana) [25]. Czerniak jest bardzo rzadką chorobą u dzieci i młodzieży. Każdego roku w USA diagnozuje się około 300 przypadków czerniaka u osób poniżej 20 roku życia [26].

Pod względem stadium zaawansowania czerniaka zdecydowaną większość stanowią nowotwory lokalne, czyli w I lub II stadium zaawansowania. Zgodnie z danymi z bazy danych SEER z lat 2013–2019 wśród nowo diagnozowanych pacjentów z czerniakiem 78% stanowili chorzy w stadium I lub II [25]. Zdecydowaną większość stanowią chorzy w stadium I, natomiast szacuje się, że za około 15% nowo diagnozowanych czerniaków na świecie odpowiadają nowotwory w stadium II, w tym około 7% czerniaki w stadium IIB lub IIC [27].

Tabela 3.  
Zapadalność na czerniaka skóry (ICD-10: C43) w Europie i na świecie (GLOBOCAN 2022) [9]

Region	Kobiety		Mężczyźni		Ogółem	
	Liczba przypadków	ASR	Liczba przypadków	ASR	Liczba przypadków	ASR
Europa	72 957	10,1	73 364	11,0	146 321	10,4
Świat	151 769	2,9	179 953	3,7	331 722	3,2

ASR – standaryzowany wiekiem współczynnik zachorowalności (ang. age-standardized ratio)

## UMIERALNOŚĆ

Według danych pochodzących z bazy GLOBOCAN w 2022 roku z powodu czerniaka skóry na świecie zmarło ponad 58 tys. osób, w tym ponad 26 tys. w Europie. Standaryzowane wiekiem współczynniki umieralności były wyższe w Europie niż na świecie (Tabela 4) [9]. Zgodnie z danymi SEER w 2023 roku w USA z powodu czerniaka zmarło prawie 8 tys. osób (wartość estymowana) [28].

Tabela 4.  
Umieralność z powodu czerniaka skóry (ICD-10: C43) w Europie i na świecie (GLOBOCAN 2022) [9]

Region	Kobiety		Mężczyźni		Ogółem	
	Liczba przypadków	ASR	Liczba przypadków	ASR	Liczba przypadków	ASR
Europa	11 561	1,2	14 619	1,9	26 180	1,5
Świat	25 507	0,43	33 160	0,65	58 667	0,53

ASR – standaryzowany wiekiem współczynnik zachorowalności (ang. age-standardized ratio)

## 2.2.2. Polska

### CHOROBOWOŚĆ

Zgodnie z danymi GLOBOCAN w 2022 roku 5-letnie rozpowszechnienie czerniaka skóry w Polsce wynosiło ponad 13 tys. Chorobowość była nieco wyższa u kobiet niż u mężczyzn (Tabela 5) [9].

Tabela 5.  
Rozpowszechnienie czerniaka skóry (ICD-10: C43) w Polsce (GLOBOCAN 2022) [9]

Płeć	1-rocznia chorobowość		3-letnia chorobowość		5-letnia chorobowość	
	Liczba przypadków	Liczba przypadków na 100 tys.	Liczba przypadków	Liczba przypadków na 100 tys.	Liczba przypadków	Liczba przypadków na 100 tys.
Kobiety	1 716	8,8	4 674	24,0	7 062	36,3
Mężczyźni	1 662	9,1	4 505	24,6	6 768	37,0
Ogółem	3 378	9,0	9 179	24,3	13 830	36,7

Na stronie internetowej KRN (<https://onkologia.org.pl/pl/raporty>) opublikowane są dane dotyczące chorobowości pacjentów, jednak z przyczyn technicznych niemożliwe jest wygenerowanie raportu i przedstawienie danych dotyczących chorobowości dla czerniaka skóry (ICD-10: C43). Chorobowość na czerniaka skóry w Polsce przedstawiono zatem wyłącznie na podstawie danych GLOBOCAN.

## ZAPADALNOŚĆ

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w 2021 roku rozpoznano w Polsce ponad 4 tys. przypadków czerniaka skóry (Tabela 6) [29]. Z kolei szacowana przez GLOBOCAN zapadalność w 2022 roku w Polsce wynosiła nieco ponad 3,7 tys. przypadków (Tabela 6) [9]. Najczęściej na czerniaka zapadają osoby po 6. dekadzie życia, a bardzo rzadko dotyczy on populacji pediatrycznej – dane KRN wskazują, że wśród dzieci i młodzieży do 19 r.ż. w 2021 roku odnotowano tylko 16 przypadków czerniaka (<1%; Wykres 1) [29].

Tabela 6.  
Zapadalność na czerniaka skóry (ICD-10: C43) w Polsce (GLOBOCAN 2022, KRN 2021) [9, 29]

Źródło	Kobiety		Mężczyźni		Ogółem	
	Liczba przypadków	ASR / ASE	Liczba przypadków	ASR / ASE	Liczba przypadków	ASR / ASE
GLOBOCAN 2022	1 902	4,1	1 849	5,4	3 751	4,7
KRN 2021	2 218	10,76	1 876	11,95	4 094	11,01

ASR – standaryzowany wiekiem współczynnik (*ang. age-standardized ratio*) – dla danych z GLOBOCAN; ASE – współczynnik standaryzowany na populację europejską – dla danych z KRN

## UMIERALNOŚĆ

Dane KRN wskazują, że w 2021 roku czerniak skóry był przyczyną prawie 1,3 tys. zgonów w Polsce (Tabela 7) [29]. Wszystkie zgony dotyczyły osób w wieku 20 lat lub starszych (Wykres 1) [29]. Z kolei GLOBOCAN szacował, że w 2022 roku w Polsce wystąpiło 1,9 tys. zgonów z powodu czerniaka (Tabela 7) [9].

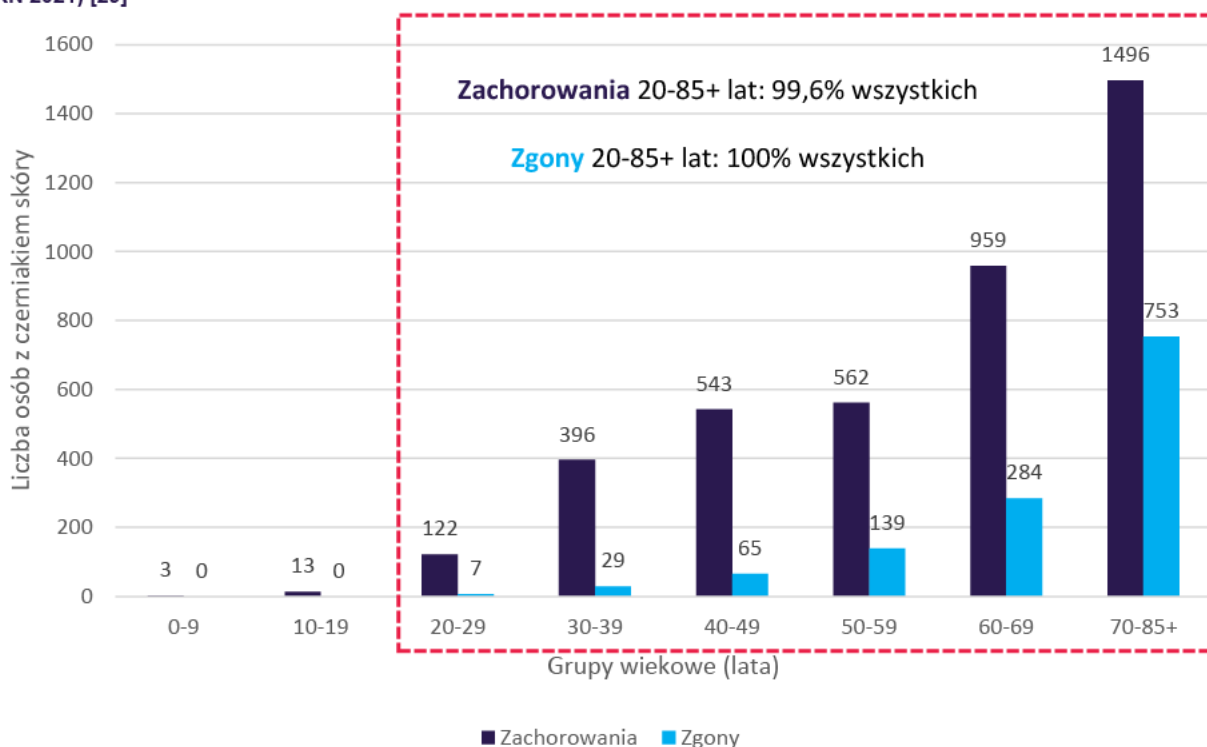
Tabela 7.  
Umieralność z powodu czerniaka skóry (ICD-10: C43) w Polsce (GLOBOCAN 2022, KRN 2019) [9, 29]

Źródło	Kobiety		Mężczyźni		Ogółem	
	Liczba przypadków	ASR / ASE	Liczba przypadków	ASR / ASE	Liczba przypadków	ASR / ASE
GLOBOCAN 2022	868	1,4	1 014	2,6	1 882	1,9
KRN 2021	616	2,90	661	4,90	1 277	3,63

ASR – standaryzowany wiekiem współczynnik na 100 tys. (*ang. age-standardized ratio*) – dla danych z GLOBOCAN; ASE – współczynnik standaryzowany na populację europejską – dla danych z KRN

## Wykres 1.

Liczba zachorowań i zgonów z powodu czerniaka skóry (ICD-10: C43) w Polsce w poszczególnych grupach wiekowych (KRN 2021) [29]



#### DANE EPIDEMIOLOGICZNE DLA PACJENTÓW Z CZERNIAKIEM W STADIUM ZAAWANSOWANIA IIB I IIC

Według badania ankietowego przeprowadzonego w latach 2010–2012 (Ługowska 2012) w czterech ośrodkach szpitalnych w Polsce, 40% pacjentów z czerniakiem diagnozowanych jest w stadium zaawansowania II. Z kolei zgodnie z analizą danych epidemiologicznych chorych na czerniaka leczonych w latach 1996–2007 w Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie (Kuciel-Lisieska 2011) 21% pacjentów w momencie diagnozy czerniaka było w stadium zaawansowania II. Należy jednak zwrócić uwagę, że publikacja Kuciel-Lisieska 2011 przedstawia dane z lat 1996–2007, które mogą bardzo odbiegać od aktualnego rozkładu stadiów czerniaka w momencie diagnozy. Nie odnaleziono ponadto żadnych innych źródeł przedstawiających odsetek pacjentów z czerniakiem diagnozowanych w II stadium zaawansowania w Polsce [10, 30].

W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym, do którego włączono około 2,5 tys. pacjentów z czerniakiem skóry leczonych operacyjnie w Narodowym Instytucie Onkologii w Warszawie w latach 1998–2014 (Teterycz 2019) wśród pacjentów zdiagnozowanych w stadium zaawansowania II odsetek pacjentów w stadium zaawansowania IIB wynosił 36%, a w stadium zaawansowania IIC 20%. Wśród wszystkich pacjentów włączonych do badania, czyli diagnozowanych w operacyjnym stadium zaawansowania I–III, odsetek pacjentów w stadium zaawansowania IIB wynosił 10%, natomiast w stadium zaawansowania IIC 6% [31].

## 2.3. Etiologia, patogenezą oraz czynniki ryzyka rozwoju choroby

### ETIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA

Głównym kancerogenem odpowiedzialnym za rozwój czerniaka skóry jest nadmierna ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe (UV, *ang. ultraviolet*) prowadząca do uszkodzeń materiału genetycznego, licznych mutacji, stresu oksydacyjnego oraz stanu zapalnego w skórze [33]. Wśród innych czynników zwiększających ryzyko zachorowania wymienić można m.in. niską zawartość barwnika w skórze, stałe drażnienie mechaniczne lub chemiczne oraz predyspozycje genetyczne (np. rodzinny zespół znamion atypowych, Rysunek 4) [5–7].

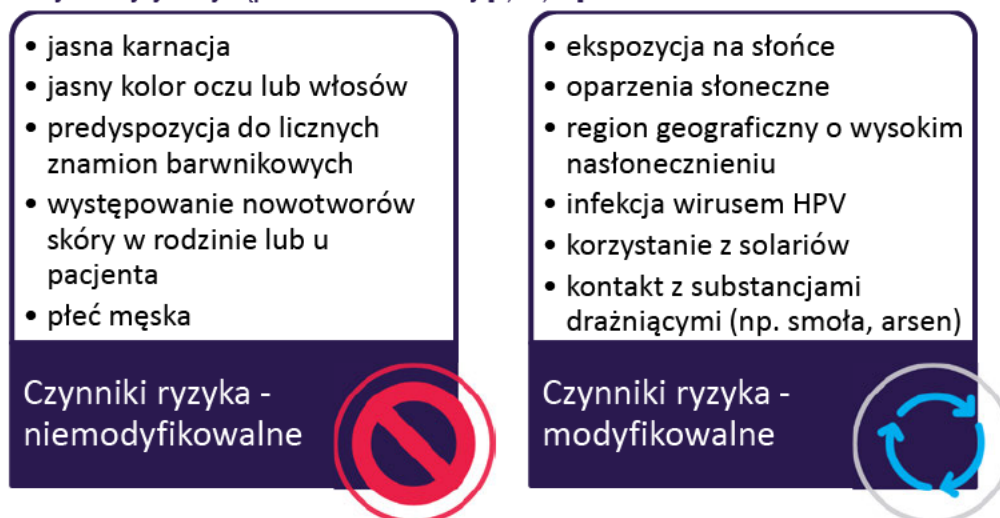
Do lat 70. XX w. czerniaki były rzadkim rodzajem nowotworu złośliwego, ale na przestrzeni ostatnich 50 lat przyrost liczby zachorowań był niemal najszybszy ze wszystkich nowotworów [8]. Od 1990 do 2019 roku nastąpił wzrost o 170% liczby nowo diagnozowanych przypadków [34].

Obserwowany jest związek między pigmentacją skóry, a ryzykiem wystąpienia czerniaka – rasa kaukaska wykazuje największe, a afroamerykańska najmniejsze narażenie na rozwój tej choroby. Istotny jest również region geograficzny miejsca zamieszkania – niższe szerokości geograficzne (o



intensywniejszej ekspozycji słonecznej) zazwyczaj wiążą się z większym narażeniem na wystąpienie czerniaka skóry. Odwrotna sytuacja jest w Europie, która w regionie północnym (na większej szerokości geograficznej) zamieszkaana jest głównie przez osoby o jasnej karnacji, a w regionie południowym (na mniejszej szerokości geograficznej) o ciemniejszej karnacji – w tym przypadku mieszkańcy krajów skandynawskich wykazują większe ryzyko zachorowania na czerniaka skóry aniżeli osoby mieszkające w krajach śródziemnomorskich, co niewątpliwie wiąże się z silniejszą pigmentacją skóry w przypadku tych drugich [8].

Rysunek 4.  
Wybrane czynniki ryzyka wystąpienia czerniaka skóry [7, 11, 35]



HPV - wirus brodawczaka ludzkiego (ang. *human papilloma virus*)

## PATOGENEZA

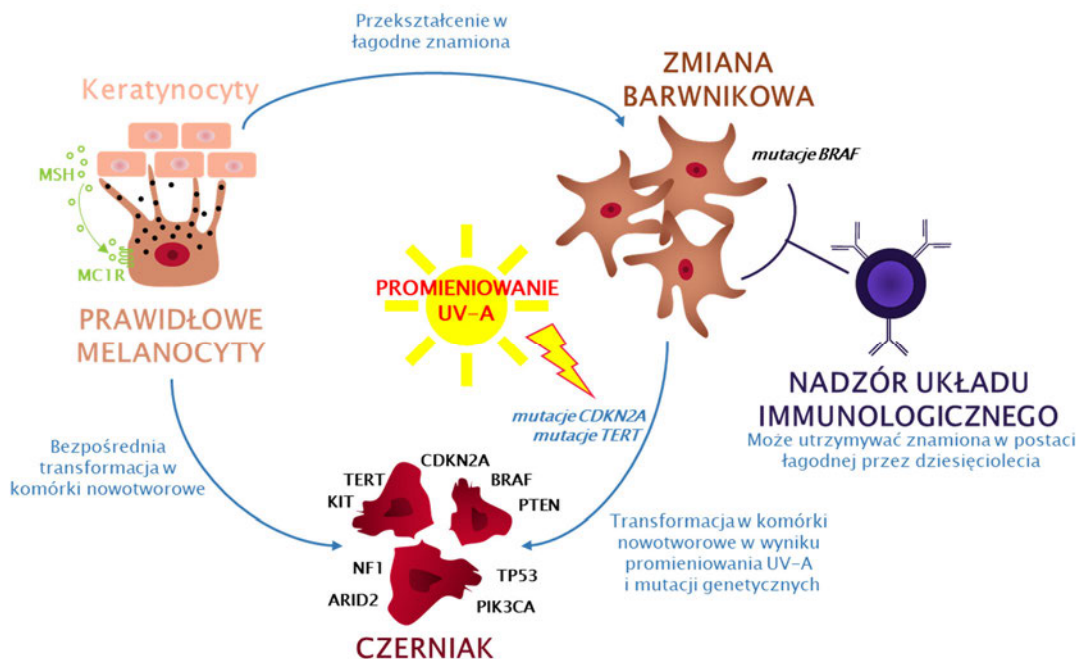
Melanocyty to komórki wywodzące się z grzebienia nerwowego, które można znaleźć m.in. w warstwie podstawnej naskórka, wzdłuż powierzchni błony śluzowej oraz w naczyniówce oka. W warunkach fizjologicznych, w odpowiedzi na uszkodzenie DNA wywołane promieniowaniem UV, keratynocyty wytwarzają hormon melanotropowy (MSH, ang. *melanocyte stimulating hormone*), który wiąże się z obecnym na melanocytach receptorem melanokortyny 1 (MC1R, ang. *melanocortin receptor 1*), prowadząc do produkcji i uwalniania melaniny. Pigment ten działa jako osłona przed UV, zapobiegając w ten sposób dalszym uszkodzeniom DNA [36].

Napromieniowanie UV-A indukuje złośliwą transformację melanocytów poprzez dwa różne mechanizmy:

- bezpośrednią transformację prawidłowych melanocytów w komórki nowotworowe na skutek pojawienia się kilku mutacji wpływających zarówno na protoonkogeny, jak i geny supresorowe (np. TP53, NF1, PTEN),
- przekształcenie melanocytów w łagodne znamiona, które w 80% przypadków posiadają mutację BRAF V600. Z powodu nadzoru immunologicznego znamiona te mogą pozostawać łagodne przez dziesięciolecia, jednakże promieniowanie UV może indukować dodatkowe mutacje

genetyczne (np. TERT i CDKN2A), które prowadzą do złośliwej transformacji znamion (Rysunek 5) [36].

**Rysunek 5.**  
**Schemat złośliwej transformacji melanocytów [36]**



Źródło grafiki: [36]

ARID2 – gen bogatej w AT interaktywnej domeny 2 (ang. *AT-rich interaction domain 2*); BRAF – ludzki gen, który koduje białko B-Raf; CDKN2A – gen inhibitora kinazy cyklinozależnej 2A (ang. *cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*); KIT – gen receptora kinazy tyrozynowej (ang. *KIT proto-oncogene receptor tyrosine kinase*); MC1R – receptor melanokortyny 1 (ang. *melanocortin receptor 1*), MSH – hormon melanotropowy (ang. *melanocyte stimulating hormone*); NF1 – gen neurofibrominy 1 (ang. *neurofibromin 1*); PTEN – gen dla homologu fosfatazy i tensyny (ang. *phosphatase and tensin homolog*); TERT – telomeraza o aktywności odwrotnej transkryptazy (ang. *telomerase reverse transcriptase*); TP53 – gen białka p53 (ang. *tumor protein p53*), UV-A – promieniowanie ultrafioletowe A (ang. *ultraviolet A radiation*)

## 2.4. Rozpoznanie choroby











### 2.4.1. Diagnostyka

Zmiany skóry, które powstały *de novo* lub na podłożu znamienia barwnikowego mogą świadczyć o rozwoju czerniaka skóry. W trakcie wywiadu lekarskiego uwzględnione powinny być informacje o zaobserwowanych zmianach w obrębie istniejących znamion barwnikowych lub pojawieniu się nowych, towarzyszących objawach (np. świąd) oraz przebytych narażeniach na czynniki zwiększające ryzyko zachorowania (m.in. oparzenia słoneczne, występowanie nowotworów skóry w rodzinie, korzystanie z solarium). W celu łatwiejszej identyfikacji zmian czerniakowych zarówno profesjonalistom opieki medycznej jak i społeczeństwu w ramach samokontroli, objawy kliniczne są grupowane. Najpopularniejszym systemem do grupowania objawów czerniaka jest system ABCDE (Tabela 9). System ten pozwala na właściwą identyfikację około 50% czerniaków, w tym przede wszystkim zmian szerzących się powierzchownie i w stopniu lokalnie zaawansowanym [5, 37].

Badaniem zalecanym w ramach wstępnej nieinwazyjnej diagnostyki czerniaka jest dermoskopia (dermatoskopia). Polega ona na obejrzeniu wszystkich zmian za pomocą dermoskopu (dermatoskopu) ręcznego w powiększeniu 10-krotnym, co pozwala na 30% poprawę czułości diagnostycznej [5].

Podstawową metodą rozpoznania czerniaka skóry jest badanie histopatologiczne wyciętej chirurgicznie zmiany. Badanie to składa się z oceny makro- i mikroskopowej uzyskanego materiału wraz z uwzględnieniem szeregu cech, w tym m.in. wielkości zmiany, grubości nacieku, obecności lub braku owrzodzenia, stopnia zaawansowania oraz fazy wzrostu [5].

**Tabela 9.**  
System ABCDE pozwalający na wstępną identyfikację czerniaków skóry (opracowanie własne na podstawie [5, 37, 38])

	Cechy znamienia	Zmiana łagodna	Zmiana potencjalnie złośliwa
A	<b>Asymetria</b> (ang. <i>assymetry</i> ) asymetryczność zmiany względem każdej osi		
B	<b>Brzegi</b> (ang. <i>borders</i> ) poszarpane i nierównomierne brzegi zmiany		
C	<b>Kolor</b> (ang. <i>color</i> ) nierównomierny i różnorodny kolor zmiany (np. czerwony, czarny)		
D	<b>Rozmiar</b> (ang. <i>diameter</i> ) średnica zmiany >5 mm lub dynamika zmian morfologicznych		
E	<b>Ewolucja</b> (ang. <i>evolution</i> ) zmiany zachodzące w znamieniu, w tym dotyczące jego koloru, kształtu, wielkości lub wypukłości		

Źródło grafiki: [5, 37, 38].

W przypadku rozpoznania czerniaka w badaniu histopatologicznym dalsza diagnostyka obejmuje badanie ultrasonograficzne regionalnego obszaru chłonnego w kierunku wykrycia powiększonych węzłów chłonnych, a także biopsję węzła wartowniczego (czyli pierwszego węzła chłonnego na drodze spływu chłonki z ogniska nowotworowego) w kierunku identyfikacji potencjalnych przerzutów. Po potwierdzeniu obecności przerzutów w węzłach wartowniczych dalsza diagnostyka obejmuje badania ultrasonograficzne pozostałych węzłów chłonnych. W przypadku obecności przerzutów do węzłów chłonnych wykonywana jest limfadenektomia (czyli zabieg chirurgiczny, podczas którego usuwane są węzły chłonne). Z kolei po potwierdzeniu przerzutów odległych do rozważenia jest metastazektomia (czyli zabieg operacyjny polegający na usunięciu przerzutów nowotworowych) [5, 19].

## BADANIA BIOMARKERÓW NOWOTWOROWYCH – MUTACJA BRAF V600 ORAZ EKSPRESJA PD-L1

W Polsce pacjenci z czerniakiem w stadium zaawansowania III oraz IV mają dostęp do leczenia terapią celowaną oraz immunoterapią. W celu określenia obecności ww. mutacji w celach diagnostycznych wykonywany jest zwalidowany test na obecność mutacji genu BRAF V600 w materiale tkankowym [19, 39]. Z kolei pacjenci z czerniakiem w stadium zaawansowania III nieoperacyjnym lub IV mają dostęp do immunoterapii z użyciem niwolumabu skojarzonego z relatlimabem, a przy kwalifikacji do tego leczenia konieczne jest potwierdzenie ekspresji PD-L1 <1% w komórkach nowotworu. Ocenę ekspresji PD-L1 wyrażonej jako odsetek dodatnich komórek nowotworowych przeprowadza się na podstawie barwienia immunohistochemicznego pobranego materiału z wykorzystaniem panelu przeciwciał anti-PD-L1 [40–42].

### 2.4.1. Ocena stopnia zaawansowania

Do oceny stopnia zaawansowania czerniaka powszechnie używana jest klasyfikacja TNM, opracowana przez Międzynarodową Unię do Walki z Rakiem (UICC, ang. *Union for International Cancer Control*). Obecnie obowiązująca jest 8 edycja klasyfikacji TNM (Aneks A) [7].

Zgodnie z klasyfikacją TNM, aby określić stopień zaawansowania czerniaka ocenie poddaje się stopień zaawansowania miejscowego (grubość nacieku), obecność owrzodzenia w obrębie czerniaka, liczbę regionalnych węzłów chłonnych z przerzutami, obecność przerzutu *in-transit* (tj. zajęcia skóry pomiędzy zmianą pierwotną a regionalnymi węzłami chłonnymi), ognisk satelitarnych lub mikrosatelitarnych, obecność przerzutów odległych oraz aktywność LDH w surowicy [7].

**Czerniak w stopniu zaawansowania IIB** charakteryzuje się grubością nacieku >2,0–4,0 mm z owrzodzeniem lub >4,0 mm bez owrzodzenia oraz brakiem przerzutów – zarówno regionalnych, jak i odległych. Z kolei **czerniak w stopniu zaawansowania IIC** charakteryzuje się grubością nacieku >4,0 mm z owrzodzeniem oraz brakiem przerzutów (zarówno regionalnych, jak i odległych, Aneks A) [7].

W toku kwalifikacji do terapii przeprowadza się także ocenę stanu sprawności pacjenta, wykorzystując do tego skalę ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) nazywaną też skalą WHO-Zubroda (Tabela 10) [43].

Tabela 10.  
Skala ECOG (inaczej nazywana WHO-Zubroda) do oceny stanu sprawności pacjenta chorego na nowotwór [43]

Stopień sprawności	Charakterystyka
0	Prawidłowa sprawność, zdolność wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń
1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy
2	Zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku lub fotelu mniej niż połowy dnia

Stopień sprawności	Charakterystyka
3	Ograniczona zdolność do wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku lub fotelu więcej niż połowy dnia
4	Konieczność stałej opieki osoby drugiej z powodu choroby, konieczność spędzania w łóżku lub fotelu całego dnia
5	Zgon

## 2.5. Obraz kliniczny i przebieg choroby

Czerniak we wczesnym stadium może powstawać w ramach istniejących zmian barwnikowych (40% przypadków) lub *de novo* (60% przypadków). Objawem świadczącym o możliwej transformacji nowotworowej znamienia są wszelkie zmiany zachodzące w jego obrębie (asymetria, nierówne brzegi, niejednolity kolor, powiększony rozmiar). Znamię może również swędzieć, krwawić lub być zaczerwienione. Kancerogenezie towarzyszyć może również powiększenie okolicznych węzłów chłonnych w regionie rozwoju czerniaka. Wczesna postać czerniaka najczęściej charakteryzuje się płaskimi, wielobarwnymi zmianami [7, 20].

Czerniak błon śluzowych najczęściej zlokalizowany jest w obrębie głowy i szyi, przewodu pokarmowego lub narządów moczowo-płciowych. Około 20% czerniaków błon śluzowych ma charakter wielogniskowy, podczas gdy cecha ta dotyczy mniej niż 5% czerniaków skóry. Bezbarwne zmiany dotyczą 40% czerniaków błon śluzowych i mniej niż 10% czerniaków skóry [5].

Czerniak w stadium zaawansowania IIB oraz IIC jest chorobą o charakterze nawrotowym. Prócz zmiany nowotworowej w obrębie skóry charakteryzuje się pojawianiem przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych lub przerzutów odległych (progresja do stadium zaawansowania III lub IV). W stadium zaawansowania III lub IV czerniaka zmiana w obrębie skóry jest wypukłona, owrzodziła, z sączącym się krwisto-surowiczym płynem. W przypadku czerniaka skóry w stadium zaawansowania III i IV wystąpieniu przerzutów towarzyszą objawy właściwe dla ich lokalizacji. Ze względu na fakt, że rozsiew czerniaka najczęściej dotyczy węzłów chłonnych, płuc, wątroby, kości, brzucha oraz mózgu objawy metastazy mogą obejmować m.in.:

- twarde lub powiększone węzły chłonne,
- twarde guzki na skórze,
- uczucie zmęczenia lub złego samopoczucia,
- niewyjaśnioną utratę wagi,
- żółtaczkę,
- ból brzucha,
- wodobrzusze [7, 20, 44, 45].

## 2.6. Rokowanie i czynniki prognostyczne

### ROKOWANIE

Co istotne, u pacjentów z czerniakiem w stadium zaawansowania IIB lub IIC ryzyko nawrotu choroby po całkowitej resekcji jest wysokie. Szacuje się, że u około jednej trzeciej pacjentów w stadium IIB oraz połowy pacjentów w stadium IIC w ciągu 5 lat od resekcji nastąpi nawrót choroby. Ryzyko nawrotu czerniaka w stadium IIB i IIC jest podobne do ryzyka nawrotu czerniaka w stadium IIIA i IIIB, w przypadku którego w Polsce jest już obecnie refundowana terapia adiuwantowa obejmująca immunoterapię (niwolumab lub pembrolizumab) lub terapię celowaną (dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem u pacjentów z mutacją BRAF V600) [14, 46].

W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym Samlowski 2022, w którym brało udział 567 pacjentów z USA z czerniakiem skóry w stadium IIB lub IIC, u których w latach 2008–2017 wykonano całkowitą resekcję zmiany, u 44% pacjentów stwierdzono nawrót choroby lub zgon, natomiast u 30% pacjentów stwierdzono przerzuty odległe [46, 47].

Wskaźnik 5-letniego przeżycia z czerniakiem skóry jest najwyższy u osób będących w stadium zaawansowania I lub II, gorzej rokują natomiast pacjenci w dalszych stadiach zaawansowania nowotworu [25]. Wskaźniki 5-letniego przeżycia wynoszą 65–82% oraz 69–71% odpowiednio dla chorych w stadium zaawansowania IIB oraz IIC (Tabela 11). [48, 49] Rokowanie pacjentów w stadium zaawansowania IIB i IIC jest gorsze od rokowania chorych w stadium IA–B (5-letnie przeżycie około 95%), IIA (około 88%) oraz IIIA (około 84%; Rysunek 6, Rysunek 7) [48–50].

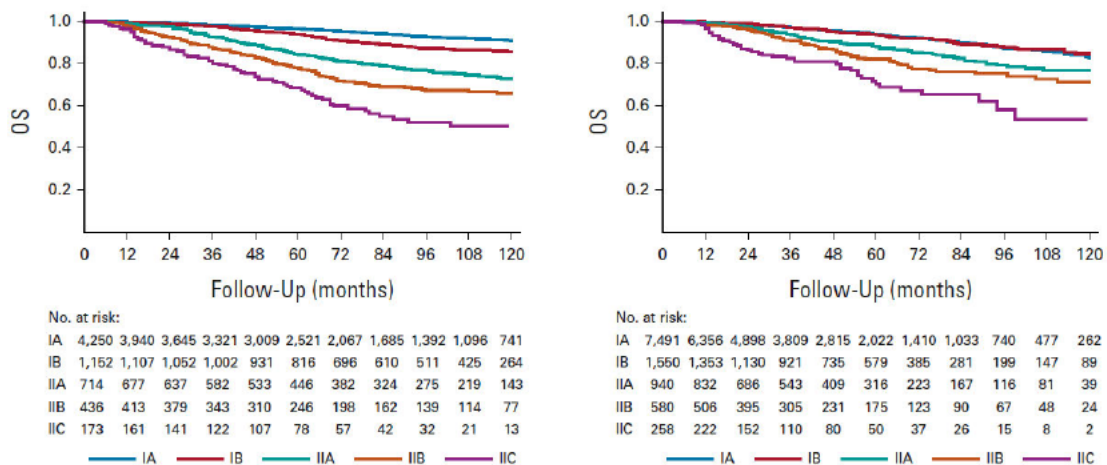
U młodzieży ze zdiagnozowanym czerniakiem rokowanie jest na ogół dobre. Wskaźniki 5-letniego przeżycia w USA na podstawie danych gromadzonych w latach 2013–2019 wśród chorych z czerniakiem niezależnie od stadium zaawansowania nowotworu wynoszą 95% u młodzieży w wieku 10–14 lat oraz 97% u młodzieży w wieku 15–19 lat. Należy jednak uwzględnić fakt, że czerniak w populacji pediatrycznej nie odbiega przebiegiem od czerniaka w populacji dorosłych, zatem można zakładać, że rokowanie podobnie jak u dorosłych jest zależne od stadium zaawansowania nowotworu. U około 75% pacjentów pediatrycznych czerniak ma charakter lokalny (I lub II stadium zaawansowania) [26, 51].

Czerniaki błon śluzowych stanowią niewielki odsetek wśród czerniaków, jednak charakteryzują się agresywnym przebiegiem i złym rokowaniem. W przypadku czerniaka błon śluzowych 5-letnie przeżycie wynosi około 20% – jest to związane z zazwyczaj dość późnym rozpoznaniem choroby oraz tendencją tych zmian do nawrotów miejscowych i przerzutów odległych [52].

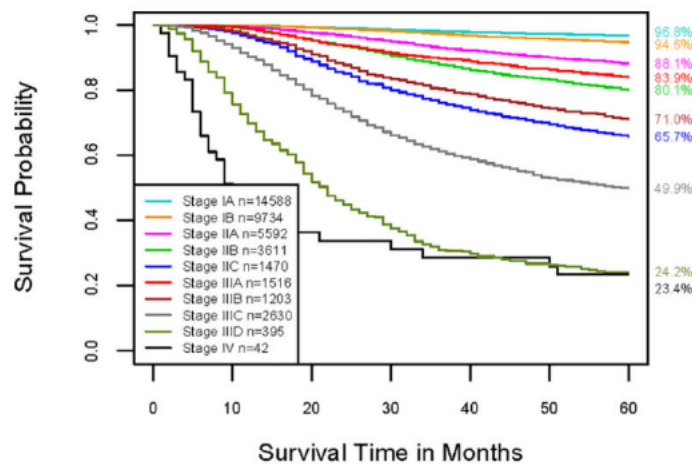
Tabela 11. Odsetki 5-letnich oraz 10-letnich przeżyć dla czerniaka skóry w stadium zaawansowania IIB i IIC [48, 49]

Stadium zaawansowania czerniaka	Centrum Dermatookologii Uniwersytetu w Tybindze (Niemcy 2000–2015)	Central Malignant Melanoma Registry (Niemcy 2000–2015)	Cancer Registry of Norway (Norwegia 2008–2018)
	6 725 pacjentów z czerniakiem w stadium IA–IIC	10 819 pacjentów z czerniakiem w stadium IA–IIC	1551 pacjentów w stadium IIB
<b>5-letnie przeżycie</b>			
IIB	78%	82%	65%
IIC	69%	71%	bd
<b>10-letnie przeżycie</b>			
IIB	66%	71%	53%
IIC	50%	54%	bd

Rysunek 6. Przeżycie całkowite pacjentów z czerniakiem skóry w stadium zaawansowania IA–IIC – Centrum Dermatookologii Uniwersytetu w Tybindze (Niemcy 2000–2015, wykres po lewej stronie) oraz Central Malignant Melanoma Registry (Niemcy 2000–2015, wykres po prawej stronie) [48]



Rysunek 7. 5-letnie przeżycie pacjentów z czerniakiem skóry w zależności od stadium zaawansowania choroby – dane American Joint Committee on Cancer [50]

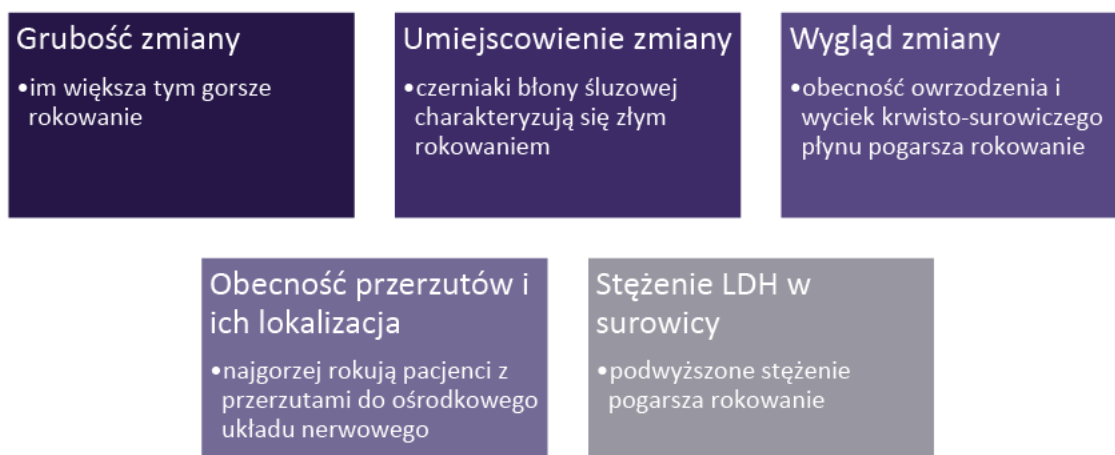


## CZYNNIKI PROGNOSTYCZNE

Rokowanie pacjentów ze zlokalizowanym miejscowo czerniakiem skóry uzależnione jest od grubości, umiejscowienia i wyglądu zmiany oraz obecności przerzutów do węzłów chłonnych i/lub innych organów (Rysunek 8). Obecność owrzodzenia oraz sączącego się krwisto-surowiczego płynu także są czynnikami pogarszającymi rokowanie [5, 7, 44, 53, 54].

W chorobie przerzutowej istotne znaczenie dla rokowania mają lokalizacja przerzutów, stan sprawności i stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH, ang. *lactate dehydrogenase*) w surowicy. Najgorzej rokują pacjenci z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego oraz z podwyższonym poziomem LDH. Inne czynniki kliniczne i patologiczne, takie jak płeć czy unaczynienie zmiany pierwotnej pozostają dyskusyjne [5, 7, 44, 53, 54].

Rysunek 8.  
Czynniki prognostyczne terapii czerniaka [5]



## 2.7. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

### WPLYW CHOROBY NA JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW

W przypadku pacjentów z czerniakiem w stadium IIB i IIC po całkowitej resekcji warto zwrócić szczególną uwagę na aspekt psychiczny oraz emocjonalny, z jakim mierzą się chorzy. Dużą rolę odgrywa niepokój lub strach przed nawrotem choroby, jak i niepewność związana z wynikami potencjalnego leczenia w przypadku nawrotu nowotworu [14].

Biorąc pod uwagę wysokie ryzyko nawrotu choroby u pacjentów w stadiach IIB i IIC, jak również ryzyko rozwoju przerzutów regionalnych i odległych, istotny jest także wpływ zaawansowanej choroby na jakość życia pacjentów z czerniakiem. W przypadku zaawansowanego czerniaka wśród objawów wpływających na jakość życia pojawić się mogą m.in. poczucie zmęczenia, objawy grypopodobne oraz problemy żołądkowo-jelitowe [55]. Zgodnie z badaniem obejmującym około tysiąca chorych z czerniakiem w różnych stadiach zaawansowania w momencie diagnozy, u których przez okres 3 mies.



mierzonej jakości życia wyższe stadium zaawansowania czerniaka w chwili rozpoznania korelowało z większym spadkiem ogólnej jakości życia ( $p = 0,001$ ) oraz spadkiem jakości życia związanej z objawami specyficznymi dla nowotworu ( $p < 0,001$ ) [56].

## **OBCIĄŻENIE EKONOMICZNE**

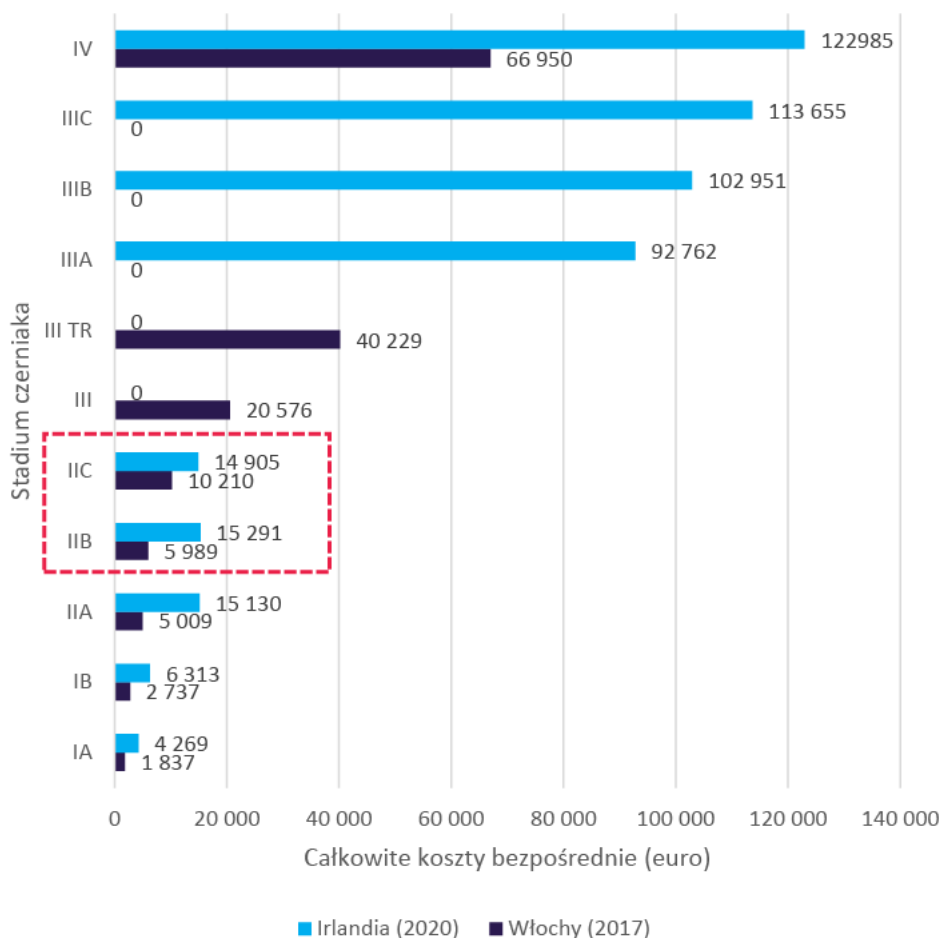
### ***Koszty bezpośrednie***

Bezpośrednie koszty terapii czerniaka różnią się w zależności od stopnia zaawansowania choroby, etapu diagnozy czy zastosowanego leczenia. Na całkowity koszt terapii składają się procedury związane z diagnozą i oceną stopnia zaawansowania, zabiegi szpitalne i ambulatoryjne, leczenie chirurgiczne, systemowe oraz wspomagające. Przeprowadzone w 2017 roku we Włoszech oraz w 2020 roku w Irlandii analizy kosztów bezpośrednich związanych z czerniakiem wykazały, że całkowite koszty rosną wraz ze stopniem zaawansowania czerniaka. U chorych z czerniakiem w stadium IIB oraz IIC bezpośrednie koszty wynosiły odpowiednio około 6 tys. euro oraz ponad 10 tys. euro we Włoszech i około 15 tys. zarówno dla stadium IIB jak i IIC w Irlandii (Wykres 2) [57, 58].

Na wczesnych etapach rozwoju choroby koszty bezpośrednie dotyczą głównie leczenia chirurgicznego. Z kolei w przypadku czerniaka w stadium zaawansowanym znaczącą część kosztów bezpośrednich stanowią wydatki na leki. Niezależnie od stadium zaawansowania czerniaka koszty pośrednie w przypadku tej choroby znacząco przewyższają koszty bezpośrednie [59–61].

## Wykres 2.

Koszty bezpośrednie związane z czerniakiem w zależności od stadium zaawansowania choroby (Włochy 2017, Irlandia 2020) [57, 58]



TR – przerzuty *in-transit* (zlokalizowane pomiędzy ogniskiem pierwotnym czerniaka a węzłem chłonnym)

### Koszty pośrednie

Obciążenie ekonomiczne towarzyszące wystąpieniu choroby dotyczy nie tylko kosztów terapii, ale również kosztów utraconej produktywności ze względu na przedwczesny zgon i absencję chorobową.

Polskie dane dotyczące utraconej produktywności pochodzą z bazy Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) i dotyczą czerniaka niezależnie od stadium zaawansowania. Nie odnaleziono danych dotyczących kosztów pośrednich dla czerniaka w stadium zaawansowania IIB i IIC. [REDACTED]

(Rozdz. 2.2.2.) [32].

Zgodnie z opublikowanymi informacjami z powodu czerniaka skóry tylko w 2023 roku wydano ponad 8 tys. zaświadczeń dotyczących absencji chorobowej (9. miejsce wśród nowotworów) na prawie 109 tys. dni (14. miejsce wśród nowotworów, Tabela 12) [62].

Przeprowadzona w 2020 roku analiza na podstawie danych ZUS z 2018 roku wykazała, że szacowane roczne koszty pośrednie (związane z niewykorzystaniem lub utratą kapitału ludzkiego z powodu choroby) wynikające z absencji chorobowej oraz przedwczesnej śmiertelności z powodu czerniaka skóry wynosiły około 380 mln zł bez dyskontowania. Po uwzględnieniu dyskontowania, czyli mniejszej wartości bieżącej przyszłych kosztów, kwota zmniejszyła się do 250 mln zł. W przeliczeniu na jedną chorą osobę był to koszt 103 tys. zł bez dyskontowania lub 68 tys. zł z dyskontowaniem [15].

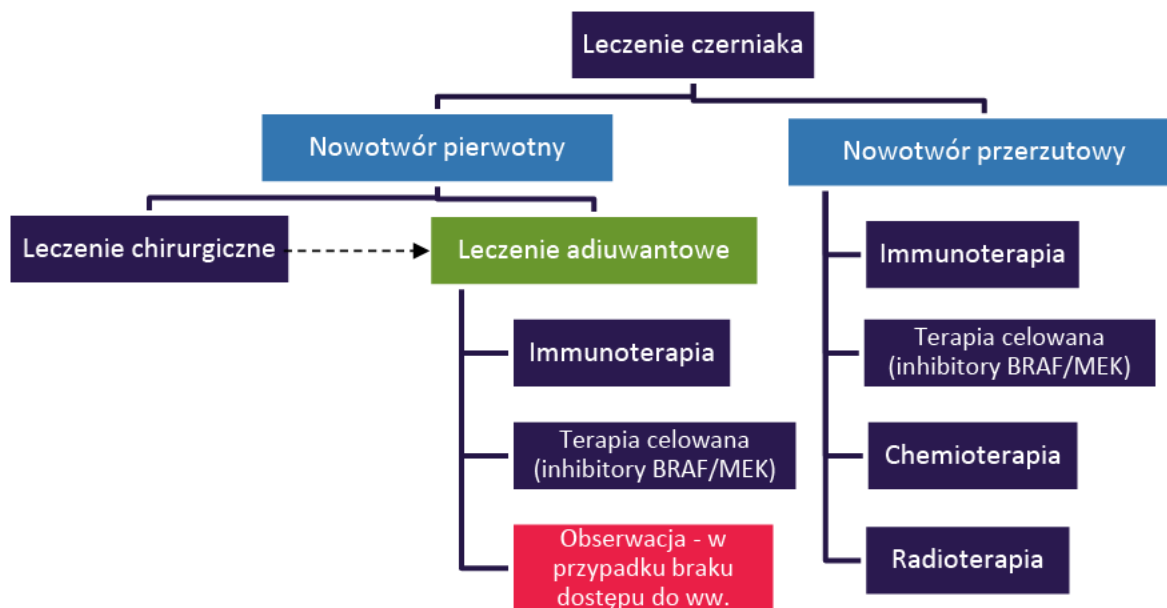
Tabela 12.  
Świadczenia ZUS wydane z powodu czerniaka skóry (ICD-10: C43) w latach 2020–2023 [62]

Rodzaj świadczenia ZUS		Liczba wydanych zaświadczeń			
		2020	2021	2022	2023
Absencja chorobowa	Liczba zaświadczeń lekarskich	6 021	6 437	6 981	8 148
	Liczba dni absencji chorobowej	105 059	100 910	100 181	108 943
Orzeczenie rentowe (pierwszorazowe)		107	110	113	102
Orzeczenie rentowe (ponowne)		181	175	177	186

## 2.8. Metody postępowania terapeutycznego

W postępowaniu terapeutycznym ogniska pierwotnego czerniaka skóry zastosowanie mają zabiegi chirurgiczne oraz leczenie adiuwantowe z wykorzystaniem immunoterapii lub terapii celowanej (dla pacjentów z obecną mutacją BRAF V600), natomiast przy obecności zmian przerzutowych leczenie obejmuje immunoterapię, terapię celowaną, chemioterapię i radioterapię (Rysunek 9). Wybór odpowiedniej metody uzależniony jest od stadium zaawansowania nowotworu, obecności markerów nowotworowych (np. mutacje), lokalizacji zmiany i ewentualnych przerzutów oraz ogólnego stanu chorego [5–7, 11].

Rysunek 9.  
Dostępne opcje terapeutyczne dla pacjentów z czerniakiem [5]



## LECZENIE OPERACYJNE

Postępowaniem z wyboru w terapii ogniska pierwotnego czerniaka jest leczenie chirurgiczne. Radykalne leczenie ogniska pierwotnego czerniaka skóry polega na doszczętnym (z odpowiednimi marginesami) chirurgicznym wycięciu blizny pozostałej po wykonanej do celów diagnostycznych biopsji wycinającej zmiany barwnikowe. W celu oceny obecności ewentualnych mikroprzerzutów w węzłach chłonnych przeprowadzana jest biopsja węzła wartowniczego, a wszystkie pobrane węzły poddawane są badaniu patomorfologicznemu [5].

Przy stwierdzeniu obecności przerzutów w węzłach wartowniczych preferowane jest obserwowanie chorego pod kontrolą badań ultrasonograficznych sływu chłonnego przeprowadzanych co 3–4 miesiące, ale opcjonalnie możliwe jest rozważenie radykalnej limfadenektomii (zabiegu chirurgicznego polegającego na usunięciu węzłów chłonnych), ponieważ w około 20% przypadków przerzuty występują również w pozostałych węzłach chłonnych. W przypadku choroby z obecnymi przerzutami odległymi przy stwierdzeniu izolowanych ognisk przerzutowych (np. do płuc), w miarę możliwości wykonywana jest również chirurgiczna resekcja zmian [5].

## LECZENIE ADIUWANTOWE

Po wykonaniu całkowitej resekcji ogniska pierwotnego czerniaka stosuje się leczenie uzupełniające/okołooperacyjne adiuwantowe<sup>1</sup>. Leczenie adiuwantowe nowotworu jest uzupełnieniem

<sup>1</sup> Innym rodzajem leczenia okołooperacyjnego jest leczenie neoadiuwantowe, stosowane przed leczeniem operacyjnym, mające na celu przygotowanie pacjenta do chirurgicznego wycięcia zmiany nowotworowej. Leczenie neoadiuwantowe nie jest stosowane w przypadku terapii czerniaka, ale znajduje zastosowanie głównie w przypadku nowotworów, których resekcja nie jest możliwa od razu po zdiagnozowaniu nowotworu.

terapii zasadniczej, jaką jest chirurgiczne wycięcie zmiany. Pozwala to na wyeliminowanie ryzyka mikroprzerzutów, nawrotu miejscowego lub przerzutów odległych. Celem leczenia adiuwantowego jest wydłużenie czasu wolnego od choroby [5, 63].

Do terapii adiuwantowych wykorzystywanych po całkowitej resekcji czerniaka należą immunoterapia (monoterapia niwolumabem lub pembrolizumabem) oraz terapia celowana (dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem u pacjentów z obecną mutacją BRAF V600), opisywane szerzej w dalszych częściach rozdziału [11].

## IMMUNOTERAPIA

Immunoterapia w czerniakach skóry polega na zastosowaniu:

- inhibitorów punktów kontrolnych PD-1 (ang. *programmed death receptor-1*), którego połączenie z ligandem (PD-L1) zmniejsza proliferację i wytwarzanie cytokin przez limfocyty T w tkankach obwodowych; do tej grupy leków należą niwolumab oraz pembrolizumab,
- inhibitora punktów kontrolnych CTLA-4 (ang. *cytotoxic T cell antigen 4*), działający głównie w fazie aktywacji limfocytów T w obrębie węzłów chłonnych i zmniejszający ich aktywność; do tej grupy leków należy ipilimumab,
- inhibitora genu aktywacji limfocytów-3 (LAG-3, ang. *lymphocyte-activation gene 3*), zmniejszającego hamowanie odpowiedzi immunologicznej za pośrednictwem szlaku LAG-3; do tej grupy leków należy relatlimab [11, 64, 65].

Immunoterapię czerniaka w stadium zaawansowania III nieoperacyjnym lub IV można stosować w monoterapii (niwolumab, pembrolizumab) lub w terapii skojarzonej obejmującej niwolumab z ipilimumabem lub niwolumab z relatlimabem [5, 11].

Z kolei u chorych z czerniakiem po leczeniu chirurgicznym stosuje się immunoterapię niwolumabem lub pembrolizumabem w monoterapii. W Polsce immunoterapia w leczeniu adiuwantowym jest refundowana tylko dla wybranej grupy chorych, tzn. pacjentów z czerniakiem w stadium III po resekcji zmiany nowotworowej (niwolumab lub pembrolizumab) oraz w stadium IV po resekcji przerzutów nowotworowych (niwolumab). W ostatnim czasie klinicyści zwracają coraz większą uwagę na potrzebę stosowania terapii adiuwantowej nie tylko u pacjentów w III i IV stadium zaawansowania czerniaka, ale już wcześniej, w stadiach IIB oraz IIC, m. in. z uwagi na duże ryzyko nawrotu choroby u pacjentów w tych stadiach. Obecnie zarejestrowanymi terapiami w leczeniu adiuwantowym u pacjentów z czerniakiem w stadium zaawansowania IIB i IIC po całkowitej resekcji zmiany nowotworowej są przeciwciała anty-PD-1: niwolumab oraz pembrolizumab. Jeden z wymienionych leków (pembrolizumab) jest aktualnie w toku oceny AOTMiT o objęciu refundacją w leczeniu adiuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stadium IIB i IIC po całkowitej resekcji [66].

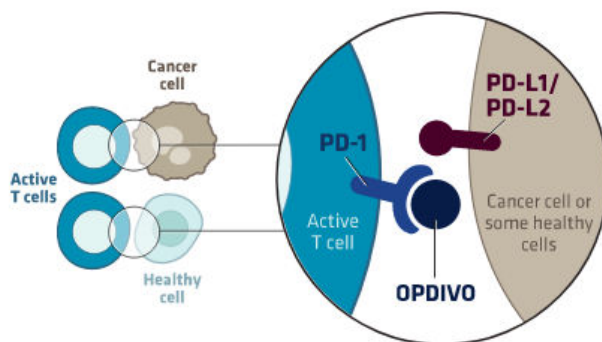
Niwolumab (produkt leczniczy Opdivo®) stosowany w monoterapii jest lekiem zarejestrowanym na terenie Unii Europejskiej w sierpniu 2023 roku we wskazaniu dotyczącym leczenia uzupełniającego czerniaka w stadium zaawansowania IIB lub IIC u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej po

całkowitej resekcji. Jest lekiem należącym do grupy przeciwciał anty-PD-1. Warto podkreślić, że terapia adiuwantowa niwolumabem jest ograniczona w czasie – jej stosowanie może trwać przez maksymalnie 12 miesięcy [11, 16].

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem PD-1 i blokuje jego oddziaływanie z ligandami PD-L1 oraz PD-L2. Receptor PD-1, będąc ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T, uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Ligandy PD-L1 i PD-L2 obecne na komórkach prezentujących przeciwiacta mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza. Po ich przyłączeniu do receptora PD-1 następuje zahamowanie proliferacji limfocytów T i wydzielania cytokin. Niwolumab, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1 nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, tym samym powodując zmniejszenie wzrostu guza (Rysunek 10) [16, 67].

Celem terapii adiuwantowej u pacjentów z czerniakiem w stadium IIB i IIC po całkowitej resekcji zmiany nowotworowej jest zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby oraz progresji do stadium przerzutowego. Warto podkreślić, że dzięki zastosowaniu terapii adiuwantowej niwolumabem, trwającej maksymalnie 12 miesięcy, zmniejszana jest liczba pacjentów wymagających leczenia immunoterapią w dalszych stadiach zaawansowania czerniaka, gdzie koszty mogą być wyższe z uwagi na fakt, że terapia u takich pacjentów prowadzona jest aż do progresji choroby.

**Rysunek 10.**  
**Mechanizm działania niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®) [67]**



## TERAPIA CELOWANA

W przypadku obecności mutacji BRAF V600 w czerniaku skóry zastosowanie mają terapie ukierunkowane na kinazy BRAF i MEK (dabrafenib + trametynib, enkorafenib + binimetynib, wemurafenib + kobimetynib), których celem jest przerwanie szlaku MAPK/ERK i obniżenie proliferacji komórek nowotworowych [5, 6, 11].

Terapia celowana znajduje zastosowanie w leczeniu adiuwantowym u pacjentów z czerniakiem w stadium zaawansowania III po całkowitej resekcji zmiany nowotworowej z obecnością mutacji BRAF V600 (dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem), a także w terapii czerniaka w stadium zaawansowania III nieoperacyjnym lub IV z obecnością mutacji BRAF V600 (wemurafenib w

skojarzeniu z kobimetynibem, enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem, dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem) [5, 6, 11].

## CHEMIOTERAPIA

Chemioterapia znajduje zastosowanie wyłącznie w leczeniu czerniaka w stadium III nieresekcyjnym oraz w stadium IV. Stosowana jest w celu złagodzenia objawów nowotworu jedynie w przypadku, gdy inne metody leczenia czerniaka w stadium nieresekcyjnym nie są możliwe do wykorzystania [5, 11, 19].

## RADIOTERAPIA

Radioterapia znajduje zastosowanie przede wszystkim w leczeniu paliatywnym zmian pierwotnych i przerzutowych o charakterze bolesnym lub krwawiącym, nieoperacyjnym oraz niepoddającym się leczeniu systemowemu [5].

## 2.9. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii

### 2.9.1. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe

W celu oceny skuteczności terapii onkologicznych wykorzystuje się różne punkty końcowe, w tym te związane z czasem oraz uzyskaniem odpowiedzi na leczenie. W ocenie skuteczności terapii adiuwantowych, których celem jest opóźnienie lub redukcja nawrotu choroby dużą rolę odgrywają punkty końcowe związane z oceną dalszego przebiegu choroby.

Wśród ocenianych punktów końcowych wykorzystywanych w ocenie skuteczności leczenia adiuwantowego znajdują się:

- OS (ang. *overall survival*) – przeżycie całkowite (czas od randomizacji do zgonu),
- RFS (ang. *recurrence-free survival*) – przeżycie wolne od nawrotu choroby (czas od momentu randomizacji do wystąpienia pierwszego nawrotu choroby (tj. choroby lokalnej, przerzutów regionalnych lub odległych), nowego pierwotnego ogniska choroby (w tym nowotworu *in situ*) lub zgonu),
- DMFS (ang. *disease-free survival*) – przeżycie wolne od przerzutów odległych (czas od momentu randomizacji do wystąpienia pierwszego przerzutu odległego lub zgonu),
- PFS2 (ang. *progression-free survival 2*) – przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (czas od momentu randomizacji do wystąpienia drugiego nawrotu lub obiektywnej progresji choroby po rozpoczęciu terapii systemowej stosowanej jako pierwsza linia po leczeniu adiuwantowym (po randomizacji, jeśli pacjent nie zdążył przyjąć pierwszej dawki leku w ramach terapii adiuwantowej) lub do rozpoczęcia drugiej linii terapii systemowej po leczeniu adiuwantowym lub do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny),

- odpowiedź na leczenie w kolejnej linii terapii oraz czas trwania kolejnej terapii [17].

Większość badań klinicznych dotyczących terapii nowotworowych do oceny odpowiedzi na leczenie stosuje kryteria RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*), klasyfikujące skuteczność terapii w oparciu o tempo przyrostu lub regresji zmian nowotworowych. Ich zastosowanie możliwe jest wyłącznie u pacjentów, u których przeprowadzono badanie obrazowe, umożliwiające ocenę rozmiaru guza. W badaniu rejestracyjnym dla wnioskowanej terapii w ocenianym wskazaniu (CheckMate 76K) użyto kryteriów RECIST w wersji 1.1. [17, 68].

W ramach oceny bezpieczeństwa terapii stosuje się następujące punkty końcowe:

- zdarzenie niepożądane (AE, *ang. adverse event*) – każde niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjenta lub osoby uczestniczącej w badaniu, otrzymującej produkt farmaceutyczny, niezależnie od istnienia lub braku związku przyczynowo-skutkowego z otrzymywanym leczeniem;
- ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE, *ang. serious adverse event*) – każde niepożądane zdarzenie natury medycznej bez względu na zastosowaną dawkę leku, które powoduje: zgon pacjenta, zagrożenie życia, konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie, trwałe lub znaczne uszczerbek na zdrowiu, wadę wrodzoną/uszkodzenie okołoporodowe;
- zdarzenie niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE, *ang. treatment-related adverse event*) – każde niepożądane zdarzenie natury medycznej uznane za związane ze stosowanym leczeniem [69].

Do oceny bezpieczeństwa terapii służą powszechne kryteria dla zdarzeń niepożądanych (CTCAE, *ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Kryteria te umożliwiają klasyfikację oraz stosowanie właściwych, ujednoliconych nazw zdarzeń niepożądanych. Wersja kryteriów CTCAE v 5.0, używana również w badaniu CheckMate 76K, pochodzi z 2017 roku (aktualnie najnowszą wersją kryteriów jest v 6.0 pochodząca z 2020 roku) [17, 69].

## 2.9.2. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta

Pierwszorzędowym punktem końcowym stosowanym w badaniach klinicznych do oceny efektywności terapii, szczególnie w badaniach klinicznych związanych z terapią nowotworów złośliwych, jest przeżycie całkowite (OS, *ang. overall survival*), definiowane jako czas od momentu randomizacji pacjenta lub rozpoczęcia leczenia do jego zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Ten punkt końcowy posiada wiele zalet, cechuje się wysoką istotnością kliniczną, obiektywnością oraz prostotą pomiaru. Jednakże ma również znaczące ograniczenia, ponieważ w badaniach klinicznych generuje potrzebę odpowiednio długiego okresu obserwacji oraz konieczność włączenia dużej liczby pacjentów do badania. Dodatkowo w przypadku terapii adiuwantowej ocenianej w stadium miejscowym nowotworu do nawrotu choroby i rozsiewu do stadium przerzutowego może dojść po długim okresie czasu, co generuje potrzebę bardzo długiego okresu obserwacji. Poza tym na przeżycie całkowite mają wpływ



kolejno stosowane linie terapii, jak również zmiana terapii w trakcie badania, jeżeli nastąpi progresja (procedura *cross-over*).

W związku z powyższym do oceny skuteczności stosuje się zastępcze punkty końcowe (surogaty), które wykazują silną korelację z OS oraz pozwalają na uzyskanie wyników w krótszym okresie obserwacji [70].

W ocenie badań nad terapią adiuwantową czerniaka zastępczym punktem końcowym dla przeżycia całkowitego może być przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS), czyli czas od momentu randomizacji do wystąpienia pierwszego nawrotu choroby (tj. choroby lokalnej, przerzutów regionalnych lub odległych), nowego pierwotnego ogniska choroby (w tym nowotworu *in situ*) lub zgonu. W związku z tym poszukiwano opracowań oceniających korelację pomiędzy OS a RFS w leczeniu adiuwantowym czerniaka.

W przeglądzie systematycznym Li 2023 oceniającym zależność pomiędzy RFS a OS w badaniach nad immunoterapią stosowaną w leczeniu uzupełniającym różnych nowotworów (w tym czerniaka) w analizie podstawowej wykazano umiarkowaną korelację pomiędzy RFS i OS ( $R^2 = 0,63$ ). Do przeglądu włączono 15 wysokiej jakości randomizowanych badań klinicznych z udziałem blisko 14 tys. pacjentów, z których 7 badań dotyczyło czerniaka. Spójne wyniki potwierdzono w kilku analizach wrażliwości, opartych m.in. na typach nowotworów. Korelacja pomiędzy RFS i OS w badaniach dla czerniaka wynosiła  $R^2 = 0,67$  (Tabela 13) [71].

W przeglądzie systematycznym Li 2023 podkreślono także, że w ostatnich latach agencje FDA oraz EMA w coraz większym stopniu popierają zasadność stosowania RFS jako surogatowego punktu końcowego dla OS w badaniach klinicznych dla terapii adiuwantowych z uwagi na fakt, że użycie RFS zmniejsza konieczność włączania do badania klinicznego dużej liczby pacjentów, pozwala na ocenę efektywności leczenia w krótszym okresie obserwacji oraz zmniejsza ryzyko zakłóceń we wnioskowaniu wynikających ze stosowania kolejnych terapii oraz ze zgonów nie związanych z nowotworem [71].

Opisywany wyżej przegląd systematyczny Li 2023, w którym wykazano umiarkowaną korelację między RFS i OS, obejmował populację pacjentów z różnymi nowotworami. Z kolei w przeglądzie systematycznym Suciū 2018, którego celem była ocena zależności między RFS a OS **w terapii adiuwantowej czerniaka w II i III stadium zaawansowania wykazano silną korelację między RFS i OS** ( $R^2 = 0,91$ ). Podobne wyniki, świadczące o silnej korelacji pomiędzy RFS i OS otrzymano w publikacji Coart 2020, która jest poszerzeniem przeglądu systematycznego Suciū 2018 o dane pochodzące z jedyne go badania klinicznego, w którym osiągnięto dojrzałe wyniki dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów. W publikacji Coart 2020 wykazano silną korelację między RFS i OS ( $R^2 = 0,84$ ). W wyżej wymienionych przeglądach udowodniono zatem zasadność przyjmowania punktu końcowego RFS jako surogatu OS w ocenie terapii adiuwantowej czerniaka (Tabela 13) [72, 73].

W raporcie oceniającym niwolumab w omawianym wskazaniu EMA uznała RFS jako akceptowalny pierwszorzędowy punkt końcowy w przypadku leczenia uzupełniającego, pod warunkiem że dane są wystarczająco dojrzałe, a także poparte wynikami innych punktów końcowych, na podstawie których można wyciągnąć obiektywne wnioski na temat skuteczności leczenia. W badaniu CheckMate 76K wnioskowanie na podstawie pierwszorzędowego punktu końcowego jest poparte dodatkowo wynikami dotyczącymi przeżycia wolnego od przerzutów odległych (DMFS), które w opinii EMA jest klinicznie istotnym punktem końcowym [46]. Co więcej, RFS został uznany za akceptowalny pierwszorzędowy punkt końcowy przez EMA oraz przez brytyjską agencję NICE w raportach dotyczących oceny pembrolizumabu w terapii adiuwantowej czerniaka w stadium IIB i IIC. Ponadto w ocenach niwolumabu i pembrolizumabu jako terapii adiuwantowych w czerniaku w stadium III lub IV wnioskowano również na podstawie wyników dotyczących przeżycia wolnego od nawrotu oraz przeżycia wolnego od przerzutów odległych, co zostało przez AOTMiT uznane jako zasadne, a leki te dostały pozytywną rekomendację i są obecnie refundowane w Polsce [14, 74].

**Tabela 13.**  
Charakterystyka i wnioski z opracowań oceniających zależność pomiędzy RFS a OS w badaniach nad immunoterapią stosowaną w leczeniu uzupełniającym czerniaka [71–73]

Kryterium		Szczegóły		
Publikacja	Li 2023	Coart 2020	Suci 2018	
<b>Cel</b>	Analiza zależności pomiędzy RFS a OS w badaniach nad immunoterapią stosowaną w leczeniu uzupełniającym nowotworów (w tym czerniaka)	Analiza zależności pomiędzy RFS a OS w terapii adiuwantowej czerniaka	Analiza zależności pomiędzy RFS a OS w terapii adiuwantowej czerniaka w stadium II lub III	
<b>Źródła informacji</b>	PubMed, Web of Science, Embase Data przeszukania: maj 2023	Dane poszczególnych pacjentów pochodzące z badania EORTC 18071 dla ipilimumabu (według autorów jedyne badanie kliniczne z dojrzałymi danymi RFS oraz OS) oraz dane pochodzące z przeglądu systematycznego Suci 2018	The Cochrane Controlled Trials Register, MEDLINE, EMBASE, PubMed, Web of Science Data przeszukania: bd	
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	RFS, OS	RFS, OS	RFS, OS	
<b>Liczba badań (liczba pacjentów)</b>	15 RCT, w tym 7 RCT dla czerniaka (13 715 pacjentów)	bd	13 RCT (6 815 pacjentów)	
<b>Wnioski</b>	Umiarkowana korelacja pomiędzy RFS i OS na poziomie badań ogółem, $R^2 = 0,67$ dla czerniaka).	Silna korelacja pomiędzy RFS i OS na poziomie pacjenta ( $R^2 = 0,84$ ) oraz umiarkowana korelacja na poziomie badań ( $R^2 = 0,59$ ).	Silna korelacja pomiędzy RFS i OS ( $R^2 = 0,91$ ).	

$R^2$  – współczynnik korelacji

### 3. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad postępowania terapeutycznego w leczeniu czerniaka, w szczególności leczenia adiuwantowego czerniaka w stadium IIB i IIC po całkowitej resekcji przeszukano najważniejsze bazy informacji medycznej oraz strony towarzystw naukowych i organizacji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Zidentyfikowano 8 opracowań z lat 2015–2024 zawierających zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów z czerniakiem. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji oraz wskazaniem poruszanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 14).

Tabela 14.  
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu czerniaka skóry lub błon śluzowych

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
<b>PTOK</b> (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dla pacjentów z czerniakiem	2022	[5]
<b>NCCN</b> ( <i>National Comprehensive Cancer Network</i> )	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dla pacjentów z czerniakiem skóry	2024	[11]
	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dla pacjentów z czerniakiem błon śluzowych	2023	[75]
<b>ASCO</b> ( <i>American Society of Clinical Oncology</i> )	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dla pacjentów z czerniakiem skóry	2020 (2023)	[12, 76]
<b>ESMO</b> ( <i>European Society for Medical Oncology</i> )	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dla pacjentów z czerniakiem skóry	2019	[6]
<b>NICE</b> ( <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dla pacjentów z czerniakiem	2015 (2022)	[77]
	Ocena dotycząca stosowania pembrolizumabu w terapii adiuwantowej u pacjentów z czerniakiem w stadium IIB i IIC po całkowitej resekcji*	2022	[14]

\*W analizie przedstawiono wyłącznie ocenę agencji NICE dotyczącą wnioskowanej populacji. Nie przedstawiono dokumentów dotyczących oceny poszczególnych terapii systemowych stosowanych w zaawansowanym czerniaku lub terapii uzupełniającej skierowanej do pacjentów po resekcji czerniaka w stadium III i IV, nie będących przedmiotem niniejszej analizy.

#### CEL TERAPII I OGÓLNE ZASADY POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNEGO W CZERNIAKU OPERACYJNYM

Celem leczenia czerniaka jest, o ile to możliwe, całkowite wyleczenie pacjenta z choroby lub zapobieganie jej nawrotowi oraz wydłużenie przeżycia i poprawa jego jakości. U pacjentów, u których całkowite wyleczenie nie jest możliwe, celem postępowania terapeutycznego jest wydłużenie przeżycia oraz poprawa jego jakości, a także łagodzenie objawów choroby [5, 6, 11].

Standardową opcją terapeutyczną dla pacjentów z operacyjnym czerniakiem jest doszczętne wycięcie blizny po wykonanej biopsji wycinającej zmianę pierwotną z odpowiednimi marginesami, a także wykonanie biopsji węzła wartowniczego. W przypadku obecności przerzutów czerniaka w węzłach chłonnych zalecana jest limfadenektomia, czyli ich usunięcie. Przy stwierdzonej obecności przerzutów odległych do rozważenia jest metastazektomia, czyli usunięcie przerzutów nowotworowych z określonego narządu. Leczenie adiuwantowe jest wskazane u wszystkich chorych po resekcji zmiany nowotworowej czerniaka w stadium IIB, IIC, III oraz IV [5, 6, 11, 12].

## POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE W CZERNIAKU W STADIUM ZAAWANSOWANIA IIB I IIC

Według najnowszych wytycznych praktyki klinicznej zalecanymi opcjami terapeutycznymi w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium IIB i IIC po całkowitej resekcji zmiany nowotworowej są przeciwciała anty-PD-1: niwolumab lub pembrolizumab w monoterapii (Tabela 15). Zgodnie z wytycznymi ASCO 2023 oraz NCCN 2024 podczas podejmowania decyzji o terapii adiuwantowej należy indywidualnie omówić z pacjentem stosunek korzyści odnoszonych z leczenia do ryzyka ewentualnych powikłań, głównie spowodowanych występowaniem potencjalnych zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym [11, 12, 14].

Inne formy leczenia nie są zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej w terapii adiuwantowej czerniaka w stadium zaawansowania IIB i IIC [11, 12, 14].

Tabela 15.

Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej w terapii adiuwantowej czerniaka w stadium IIB i IIC po całkowitej resekcji [11, 12, 14]

Wytyczne	Opcje terapeutyczne	Zalecenia
ASCO 2023	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niwolumab</li> <li>Pembrolizumab</li> </ul>	Należy wziąć pod uwagę ryzyko ciężkich powikłań, ostrych oraz długotrwałych, spowodowanych zdarzeniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym, a także wziąć pod uwagę brak danych dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów poddanych takiemu leczeniu. Leczenie należy indywidualnie omówić z pacjentem, biorąc pod uwagę stosunek korzyści do ryzyka. Silna rekomendacja oparta na dowodach naukowych o umiarkowanej jakości.
NCCN 2024	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niwolumab</li> <li>Pembrolizumab</li> </ul>	Przed rozważeniem zastosowania leczenia uzupełniającego zalecane jest wykonanie biopsji węzła wartowniczego w celu dokładnej oceny stopnia zaawansowania czerniaka. Należy omówić z pacjentem zalety i wady leczenia, biorąc pod uwagę ryzyko długo trwających zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym.
NICE 2022*	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pembrolizumab</li> </ul>	Zalecany w leczeniu adiuwantowym u pacjentów w wieku $\geq 12$ lat.

\* NICE jest ponadto w trakcie procesu oceny niwolumabu w terapii adiuwantowej czerniaka po całkowitej resekcji u pacjentów w wieku  $\geq 12$  lat z wysokim ryzykiem nawrotu choroby (nie podano planowanej daty opublikowania rekomendacji i nieznane pozostaje stadium zaawansowania czerniaka w ocenianym wskazaniu) [78].

## POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE W CZERNIAKU W STADIUM ZAAWANSOWANYM

Wytyczne praktyki klinicznej w zaawansowanych stadiach czerniaka jako podstawę leczenia systemowego wskazują immunoterapię. Do terapii immunologicznych zalecanych przez wytyczne należą niwolumab, pembrolizumab oraz terapie skojarzone niwolumabu z ipilimumabem lub z relatlimabem [5, 11, 12, 77].

W przypadku stwierdzenia obecności mutacji BRAF V600 rekomendowane jest włączenie terapii celowanej z zastosowaniem inhibitorów BRAF/MEK. Do takich terapii należą terapie skojarzone dabrafenibu z trametynibem, enkorafenibu z binimetynibem lub wemurafenibu z kobimetynibem. Zastosowanie tych terapii jest wskazywane przez wytyczne po niepowodzeniu immunoterapii, chyba że u pacjentów występuje przeciwwskazanie do zastosowania immunoterapii, szybka progresja choroby lub zagrożenie funkcjonowania narządów (wtedy leczenie celowane jest zalecane już od pierwszej linii leczenia) [5, 6, 11, 12, 77]. Wytyczne praktyki klinicznej wskazują na zastosowanie chemioterapii w szczególnych przypadkach, wyłącznie wtedy gdy żadna z innych metod leczenia nie może być zastosowana, a u pacjenta występuje choroba objawowa. Z kolei radioterapia zalecana jest wyłącznie jako leczenie paliatywne w pojedynczych przypadkach niepoddających się leczeniu systemowemu [5, 11, 12, 45].

## 4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

### 4.1. Status refundacyjny w Polsce

#### CZERNIAK W STADIUM ZAAWANSOWANIA IIB I IIC (POPULACJA DOCELOWA ANALIZ)

Wytyczne praktyki klinicznej w terapii adiuwantowej czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium IIB i IIC u pacjentów w wieku  $\geq 12$  lat będących po całkowitej resekcji zmiany nowotworowej zalecają immunoterapię niwolumabem lub pembrolizumabem. Żaden z wymienionych leków nie jest aktualnie refundowany w Polsce w terapii adiuwantowej czerniaka w stadium IIB i IIC [13]. Pacjenci nie są zatem poddawani aktywnemu leczeniu, pozostając pod obserwacją i regularną kontrolą lekarza.

#### CZERNIAK W STADIUM ZAAWANSOWANIA III I IV

U pacjentów w dalszych stadiach zaawansowania choroby, nie będących populacją docelową niniejszej analizy, to znaczy z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III lub IV zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 kwietnia 2024 roku w Polsce pacjenci mają dostęp do leczenia w ramach programu lekowego B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”.

W ramach ww. programu lekowego aktualnie refundowane są:

- immunoterapia:
  - niwolumab – w leczeniu adiuwantowym u pacjentów z czerniakiem po całkowitym wycięciu w stopniu zaawansowania III lub z przerzutami odległymi (w monoterapii) oraz w leczeniu ogólnoustrojowym w pierwszej linii leczenia u pacjentów z czerniakiem w stadium zaawansowania III nieoperacyjnym lub IV (w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem lub relatlimabem),
  - pembrolizumab – w leczeniu adiuwantowym u pacjentów z czerniakiem po całkowitym wycięciu w stopniu zaawansowania III (w monoterapii) oraz w leczeniu ogólnoustrojowym w pierwszej linii leczenia u pacjentów z czerniakiem w stadium zaawansowania III nieoperacyjnym lub IV (w monoterapii),

- terapie celowane u pacjentów z potwierdzoną mutacją BRAF V600 w komórkach nowotworowych:
  - dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem – w leczeniu adiuwantowym u pacjentów z czerniakiem po całkowitym wycięciu w stopniu zaawansowania III oraz w leczeniu ogólnoustrojowym u pacjentów z czerniakiem w stadium zaawansowania III nieoperacyjnym lub IV, w pierwszej lub kolejnych liniach leczenia,
  - wemurafenib w skojarzeniu z kobimetynibem oraz enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem – w leczeniu ogólnoustrojowym u pacjentów z czerniakiem w stadium zaawansowania III nieoperacyjnym lub IV, w pierwszej lub kolejnych liniach leczenia (Tabela 16) [13].

Ponadto dla pacjentów z czerniakiem w stadium zaawansowania III nieoperacyjnym lub IV w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C obwieszczenia refundacyjnego) we wskazaniu czerniak złośliwy skóry (ICD-10: C43) w Polsce finansowany jest szereg leków zestawionych w poniższej tabeli (Tabela 17) [13].

Tabela 16.  
Refundacja terapii w ramach programu lekowego B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)” [13]

Substancja czynna	Preparat	Główne kryteria kwalifikacji
<b>Choroba miejscowa</b>		
Niwolumab	Opdivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• po całkowitym wycięciu w stopniu zaawansowania III lub z przerzutami odległymi,</li> <li>• brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego</li> </ul>
Pembrolizumab	Keytruda	<ul style="list-style-type: none"> <li>• po całkowitym wycięciu w stopniu zaawansowania III,</li> <li>• brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego</li> </ul>
Dabrafenib + trametynib	Tafinlar + Mekinist	<ul style="list-style-type: none"> <li>• po całkowitym wycięciu w stopniu zaawansowania III,</li> <li>• obecna mutacja BRAF V600</li> </ul>
<b>Choroba w stadium zaawansowania III nieoperacyjnym lub IV</b>		
Niwolumab	Opdivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak wcześniejszego leczenia anty-PD-1 (z wyjątkiem skojarzenia z ipilimumabem, gdy leczenie zakończono z powodu toksyczności ipilimumabu),</li> <li>• brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego czerniaka skóry – za farmakologiczne leczenie systemowe nie uznaje się uzupełniającego leczenia pooperacyjnego</li> </ul>
Pembrolizumab	Keytruda	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak wcześniejszego leczenia anty-PD-1 (z wyjątkiem skojarzenia z ipilimumabem, gdy leczenie zakończono z powodu toksyczności ipilimumabu),</li> <li>• brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego czerniaka skóry – za farmakologiczne leczenie systemowe nie uznaje się uzupełniającego leczenia pooperacyjnego</li> </ul>
Niwolumab + ipilimumab	Opdivo + Yervoy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak wcześniejszego leczenia anty-PD-1 (z wyjątkiem skojarzenia z ipilimumabem, gdy leczenie zakończono z powodu toksyczności ipilimumabu),</li> <li>• brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego czerniaka skóry – za farmakologiczne leczenie systemowe nie uznaje się uzupełniającego leczenia pooperacyjnego</li> </ul>

Substancja czynna	Preparat	Główne kryteria kwalifikacji
Niwolumab + relatlimab	Opdualag	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak wcześniejszego leczenia anty-PD-1 (z wyjątkiem skojarzenia z ipilimumabem, gdy leczenie zakończono z powodu toksyczności ipilimumabu),</li> <li>• brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego czerniaka skóry – za farmakologiczne leczenie systemowe nie uznaje się uzupełniającego leczenia pooperacyjnego,</li> <li>• potwierdzenie ekspresji PDL &lt;1% w komórkach nowotworu</li> </ul>
Wemurafenib + kobimetynib	Zelboraf + Cotellic	<ul style="list-style-type: none"> <li>• potwierdzenie mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych,</li> <li>• wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii</li> </ul>
Enkorafenib + binimetynib	Braftovi + Mektovi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• potwierdzenie mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych,</li> <li>• wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii</li> </ul>
Dabrafenib + trametynib	Tafinlar + Mekinist	<ul style="list-style-type: none"> <li>• potwierdzenie mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych,</li> <li>• wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii</li> </ul>

Tabela 17.

Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu czerniak złośliwy skóry (ICD-10: C43) [13, 79]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją	Kat. dost.	OD
Bleomycyna	Bleomedac	Lz	B
Cisplatyna	Cisplatin-Ebewe	Rpz	B
	Cisplatinum Accord	Rp	B
Cyklofosfamid	Endoxan (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań)	Lz	B
	Endoxan (tabletki drażowane)	Rp	B
Dakarbazyne	Detimedac	Rp	B
Doksorubicyna	Adriblastina PFS, Doxorubicinum Accord	Lz	B
	Doxorubicin - Ebewe	Rp	B
Etopozyd	Etoposid – Ebewe	Rp	B
	Etopozyd Accord	Lz	B
Ifosfamid	Holoxan	Lz	B
Karboplatyna	Carbomedac, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer	Lz	B
	Carboplatin – Ebewe	Rp	B
Melfalan	Alkeran	Rp	B
Paklitaksel	Paclitaxel Kabi, Paclitaxel-Ebewe	Rp	B
	Paclitaxelum Accord	Lz	B
Tamoksyfen	Tamoxifen-EGIS	Rp	B
Winkrystyna	Vincristine Teva	Rp	B
Winorelbina	Navelbine, Navirel, Neocitec Vinorelbine Accord, Vinorelbine Zentiva	Rp	B

B – bezpłatnie dla pacjenta; LZ – lecnictwo zamknięte; OD – odpłatność; Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania



## 4.2. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA odnośnie do finansowania ze środków publicznych niwolumabu w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium IIB i IIC. W tym celu przeszukano strony uznanych agencji HTA działających na terenie Polski (AOTMiT), Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Niemiec (IQWiG), Australii (PBAC), Kanady (CADTH) oraz Francji (HAS; Tabela 18).

Francuska agencja HAS w grudniu 2023 roku opublikowała pozytywną rekomendację w sprawie finansowania niwolumabu w leczeniu adiuwantowym dorosłych oraz młodzieży w wieku  $\geq 12$  lat z czerniakiem w stadium IIB i IIC po całkowitej resekcji zmiany nowotworowej. Agencja podkreśliła, że w randomizowanym badaniu klinicznym udowodniono istotną statystycznie przewagę niwolumabu nad obserwacją pacjenta (placebo) odnośnie do przeżycia wolnego od nawrotu choroby. Uznano także, że dane dotyczące skuteczności w populacji dorosłych pacjentów można ekstrapolować na populację młodzieży w wieku  $\geq 12$  lat [80].

Niemiecka agencja IQWiG w styczniu 2024 roku opublikowała rekomendację dotyczącą terapii adiuwantowej niwolumabem u pacjentów z czerniakiem w stadium IIB i IIC po całkowitej resekcji zmiany nowotworowej. W dokumentach zaznaczono, że terapia niwolumabem w wyżej wymienionym wskazaniu w populacji dorosłych pacjentów wykazuje korzyść kliniczną. Agencja podkreśla, że do badania włączono wyłącznie pacjentów ze stanem sprawności ECOG 0 lub 1 i niejasnym jest, czy zaobserwowane efekty można przekładać na chorych ze stanem sprawności ECOG  $\geq 2$ . Agencja jednocześnie uznała, że w populacji młodzieży w wieku  $\geq 12$  lat nie udowodniono korzyści klinicznej, ponieważ w randomizowanym badaniu klinicznym nie uczestniczył żaden pacjent w wieku 12–18 lat. Warto jednak podkreślić, że kryteria włączenia w badaniu CheckMate 76K obejmowały pacjentów w wieku  $\geq 12$  lat. Brak udziału w badaniu pacjentów w wieku  $< 19$  lat może być spowodowany faktem, że dane epidemiologiczne wskazują na bardzo rzadkie występowanie czerniaka w populacji dzieci i młodzieży (Rozdz.2.2.2) [81].

Kanadyjska agencja CADTH jest w trakcie procesu oceny niwolumabu w terapii adiuwantowej dorosłych z czerniakiem w stadium IIB lub IIC, jednak nie podano planowanej daty opublikowania rekomendacji [82]. Brytyjska agencja NICE również jest w trakcie procesu oceny niwolumabu w terapii adiuwantowej czerniaka po całkowitej resekcji u pacjentów w wieku  $\geq 12$  lat z wysokim ryzykiem nawrotu choroby (nie podano planowanej daty opublikowania rekomendacji i nieznane pozostaje stadium zaawansowania czerniaka w ocenianym wskazaniu) [78].

Tabela 18.  
 Rekomendacje finansowe dotyczące finansowania niwolumabu w czerniaku w stadium zaawansowania IIB/IIC

Agencja HTA	Rekomendacja	Wskazanie
HAS	Pozytywna rekomendacja [80]	Leczenie adiuwantowe czerniaka w stadium IIB lub IIC po całkowitej resekcji w populacji dorosłych oraz młodzieży w wieku $\geq 12$ lat
IQWiG	Populacja dorosłych: korzyść kliniczna (ang. <i>hint of minor added benefit</i> ) Populacja młodzieży w wieku $\geq 12$ lat: niepotwierdzona korzyść kliniczna (ang. <i>added benefit not proven</i> ) <sup>a</sup> [81]	Leczenie adiuwantowe czerniaka w stadium IIB lub IIC po całkowitej resekcji w populacji dorosłych oraz młodzieży w wieku $\geq 12$ lat
CADTH	W toku [82]	Leczenie adiuwantowe czerniaka w stadium IIB lub IIC po całkowitej resekcji w populacji dorosłych
NICE	W toku [78]	Leczenie adiuwantowe czerniaka po całkowitej resekcji u pacjentów w wieku $\geq 12$ lat z wysokim ryzykiem nawrotu choroby (brak informacji o stadium zaawansowania czerniaka)
AOTMiT	BR	x
SMC	BR	x
PBAC	BR	x

a) Agencja uznała, że w populacji młodzieży w wieku  $\geq 12$  lat nie udowodniono korzyści klinicznej, ponieważ w randomizowanym badaniu klinicznym nie uczestniczył żaden pacjent w wieku 12–18 lat. Należy jednak podkreślić, że kryteria włączenia w badaniu CheckMate 76K obejmowały pacjentów w wieku  $\geq 12$  lat, jednak ostatecznie do badania nie zakwalifikowano żadnego pacjenta w wieku poniżej 19 lat, co może być spowodowane faktem, że dane epidemiologiczne wskazują na bardzo rzadkie występowanie czerniaka w populacji dzieci i młodzieży.

## 5. Aktualna praktyka kliniczna

Żaden z leków nie jest aktualnie refundowany w Polsce w terapii adiuwantowej czerniaka w stadium zaawansowania IIB i IIC, a praktyka kliniczna u chorych z czerniakiem w stadium zaawansowania IIB i IIC po całkowitej resekcji zmiany nowotworowej obejmuje jedynie obserwację pacjenta [13].

U pacjentów w dalszych stadiach zaawansowania choroby tj. stadium III oraz IV, nie będących populacją docelową niniejszej analizy, aktualnie w Polsce stosowane są immunoterapie z użyciem niwolumabu i pembrolizumabu oraz leki celowane. Obecnie w leczeniu pacjentów z czerniakiem najczęściej wykorzystuje się niwolumab (prawie 1700 pacjentów leczonych w 2023 roku), który jest stosowany (podobnie jak pembrolizumab oraz dabrafenib i trametynib) zarówno w terapii adiuwantowej u chorych w stadium III po resekcji zmiany nowotworowej, jak i leczeniu ogólnoustrojowym pacjentów z czerniakiem w stadium III nieresekcyjnym i IV (Tabela 19) [83].

Tabela 19.  
Liczba pacjentów biorących udział w poszczególnych programach lekowych dedykowanych leczeniu czerniaka [83]

Substancja czynna	Liczba pacjentów otrzymujących konkretny preparat						
	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
<b>B.59 Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)</b>							
Binimetynib	-	-	-	25	222	291	399
Dabrafenib	0	0	0	365	585	669	721
Enkorafenib	-	-	-	25	222	294	399
Ipilimumab	93	120	173	218	344	507	542
Kobimetynib	0	0	0	91	80	52	38
Niwolumab	397	541	623	731	1 182	1 515	1 692
Pembrolizumab*	355	352	134	2	-	-	-
Pembrolizumab**	-	223	523	576	727	800	797
Trametynib	0	0	0	356	578	662	714
Wemurafenib	0	0	0	116	103	74	55
<b>B.48 Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43)</b>							
Kobimetynib	121	181	180	152	-	-	-
Wemurafenib	207	210	207	178	-	-	-
<b>B.72 Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)</b>							
Dabrafenib	325	387	507	500	-	-	-
Trametynib	257	380	493	487	-	-	-

- oznacza brak świadczenia w danej uchwale

\* Pembrolizumab w ramach kodu substancji czynnej 5.08.09.0000112, kod EAN 05901549325003 – postać farmaceutyczna: proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 50 mg.

\*\* Pembrolizumab w ramach kodu substancji czynnej 5.08.09.0000148, kod EAN 05901549325126 – postać farmaceutyczna: koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml.

## 6. Definiowanie problemu decyzyjnego

### 6.1. Populacja

- Pacjenci w wieku  $\geq 12$  lat z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania IIB i IIC po całkowitej resekcji zmiany nowotworowej, kwalifikujący się do terapii adiuwantowej i spełniający kryteria wnioskowanego programu lekowego.

Populacja będąca przedmiotem wniosku o refundację w Polsce jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym w Unii Europejskiej [16]. Pacjentów z czerniakiem w stadium IIB i IIC będących po całkowitej resekcji zmiany nowotworowej charakteryzuje wysokie ryzyko nawrotu choroby. Obecnie pacjenci nie mają w Polsce dostępu do żadnego leczenia adiuwantowego, dlatego w tej grupie istnieje wysoka niezaspokojona potrzeba zdrowotna (Rozdz. 1.2).

### 6.2. Interwencja

- Niwolumab (produkt leczniczy Opdivo®) w monoterapii w ramach leczenia adiuwantowego, stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem [16].

### 6.3. Komparator

- Obserwacja pacjenta (odpowiadająca stosowaniu placebo w badaniu klinicznym).

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje stanowiące istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej (NCCN 2024, ASCO 2023) w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium zaawansowania IIB i IIC po całkowitej resekcji zmiany nowotworowej zaleca się stosowanie niwolumabu (będącego przedmiotem wniosku w niniejszej analizie i stanowiącego ocenianą interwencję) lub pembrolizumabu (nierefundowanego w Polsce w tym wskazaniu) [11–13]. Żadne inne rodzaje terapii nie są zalecane w terapii adiuwantowej w stadium IIB lub IIC.

W związku z brakiem refundacji terapii adiuwantowej dla pacjentów z czerniakiem w stadium zaawansowania IIB i IIC po całkowitej resekcji zmiany nowotworowej standardowym postępowaniem w Polsce jest obserwacja pacjenta i to ona stanowi komparator dla ocenianej interwencji.

## 6.4. Punkty końcowe

- Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS),
- przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS),
- przeżycie całkowite (OS),
- przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2),
- bezpieczeństwo terapii,
- jakość życia pacjentów.

## 6.5. Metodyka

- Badania kliniczne z randomizacją,
- badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej),
- przeglądy systematyczne.

## 7. Charakterystyka interwencji oraz komparatorów

### 7.1. Niwolumab

#### **GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA:**

Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inhibitory PD-1/PDL-1 (Białko programowanej śmierci 1/ligand śmierci 1), kod ATC: L01FF01 [16].

#### **MECHANIZM DZIAŁANIA:**

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodkowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza [16].

Skojarzone działanie hamujące niwolumabu (anty-PD-1) i ipilimumabu (anty-CTLA-4) powoduje lepszą odpowiedź przeciwnowotworową w czerniaku z przerzutami. W mysich syngenicznych modelach nowotworów podwójna blokada PD-1 i CTLA-4 skutkowałą synergistycznym działaniem przeciwnowotworowym [16].

#### **POSTAĆ FARMACEUTYCZNA:**

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy) [16].

Przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego płyn, który może zawierać nieliczne jasne cząstki. Roztwór ma pH około 6,0 i osmolalność około 340 mOsm/kg [16].

Każdy ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 10 mg niwolumabu:

- jedna fiolka 4 ml zawiera 40 mg niwolumabu,
- jedna fiolka 10 ml zawiera 100 mg niwolumabu,
- jedna fiolka 12 ml zawiera 120 mg niwolumabu,
- jedna fiolka 24 ml zawiera 240 mg niwolumabu [16].

Niwolumab jest wytwarzany przez komórki jajnika chomika chińskiego z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA [16].

## **WSKAZANIA DO STOSOWANIA:**

### Czerniak

Opdivo® w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej [16].

W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza [16].

### Leczenie uzupełniające czerniaka

Opdivo® w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka w stopniu zaawansowania IIB lub IIC oraz czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej po całkowitej resekcji [16].

Pozostałe wskazania dla stosowania niwolumabu obejmują leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (w tym leczenie neoadiuwantowe), złośliwego międzybłoniaka opłucnej, raka nerkowokomórkowego, klasycznego chłoniaka Hodgkina, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, raka urotelialnego (w tym leczenie uzupełniające), raka jelita grubego (w tym odbytnicy), raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (leczenie uzupełniające), płaskonabłonkowego raka przełyku, gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku (szczegóły dostępne w ChPL) [16].

## **PRZECIWWSKAZANIA:**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą [16].

## **DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA:**

Terapię niwolumabem powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze, doświadczeni w leczeniu nowotworów [16].

### Dawkowanie w monoterapii

Zalecana dawka produktu leczniczego Opdivo® wynosi, w zależności od wskazania i populacji, albo 240 mg niwolumabu podawanego co 2 tygodnie albo 480 mg niwolumabu podawanego co 4 tygodnie [16].

*Czerniak (zaawansowany czerniak lub leczenie uzupełniające, pozostałe wskazania opisane w ChPL):*

Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i powyżej oraz o masie ciała co najmniej 50 kg):

- 240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub
- 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut lub w ciągu 30 minut.

Młodzież (w wieku 12 lat i powyżej oraz o masie ciała poniżej 50 kg):

- 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub
- 6 mg/kg mc. co 4 tygodnie w ciągu 60 minut [16].

Jeśli u pacjenta z czerniakiem (lub w innych wskazaniach, szczegóły w ChPL) jest konieczna zmiana schematu dawkowania z 240 mg podawanych co 2 tygodnie na schemat 480 mg podawanych co 4 tygodnie, pierwszą dawkę 480 mg należy podać dwa tygodnie po podaniu ostatniej dawki 240 mg. Odwrotnie, jeśli u pacjenta jest konieczna zmiana schematu dawkowania z 480 mg podawanych co 4 tygodnie na schemat 240 mg podawanych co 2 tygodnie, pierwszą dawkę 240 mg należy podać cztery tygodnie po podaniu ostatniej dawki 480 mg [16].

### Czas trwania leczenia

Leczenie produktem Opdivo® w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem lub innymi produktami leczniczymi należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne lub dopóki leczenie jest tolerowane przez pacjenta (i do maksymalnego czasu trwania leczenia, jeśli jest to określone dla wskazania) [16].

W przypadku leczenia uzupełniającego maksymalny czas leczenia produktem leczniczym Opdivo® wynosi 12 miesięcy [16].

Obserwowano atypowe odpowiedzi (tj. początkowe, przemijające zwiększenie wielkości guza lub niewielkie, nowe zmiany w ciągu pierwszych kilku miesięcy, po których następowało zmniejszenie się guza). Zaleca się, aby kontynuować leczenie niwolumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem u pacjentów w stabilnym stanie klinicznym, u których wystąpią początkowe objawy progresji choroby, do czasu potwierdzenia takiej progresji [16].

Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki produktu Opdivo® stosowanego w monoterapii oraz w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. W zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne opóźnienie podania leku lub przerwanie leczenia (szczegóły dostępne w ChPL) [16].



Dawkowanie w innych wskazaniach i w szczególnych populacjach dostępne jest w ChPL [16].

### Sposób podawania

Produkt leczniczy Opdivo® jest przeznaczony tylko do stosowania dożylnego. Należy go podawać we wlewie dożylnym w czasie 30 lub 60 minut w zależności od dawki. Wlew należy podawać w linii infuzyjnej przez sterylne, niepirogenny filtr o małym stopniu wiązania białka, o średnicy porów 0,2–1,2 µm [16].

Nie można podawać produktu leczniczego Opdivo® w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie [16].

Całkowitą wymaganą dawkę produktu leczniczego Opdivo® można podać bezpośrednio w postaci roztworu 10 mg/ml lub roztwór ten można rozcieńczyć roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%) (patrz punkt 6.6) [16].

W czasie podawania w skojarzeniu z ipilimumabem i (lub) chemioterapią, produkt Opdivo® należy podawać jako pierwszy, ipilimumab (jeśli dotyczy) należy podawać po nim, a następnie chemioterapię tego samego dnia. Do każdego wlewu należy stosować osobne worki infuzyjne i filtry [16].

### **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE:**

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Opdivo® w monoterapii (Tabela 20). Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) są dostępne w ChPL [16].

Tabela 20.

Częste i bardzo częste działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Opdivo® w monoterapii [16]

Częstość	Działania niepożądane
<b>Często</b> (≥1/100 do <1/10)	zapalenie płuc <sup>a</sup> , zapalenie oskrzeli, reakcja związana z wlewem dożylnym (w tym zespół uwalniania cytokin), nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna), niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy, odwodnienie, zmniejszenie masy ciała, hipoglikemia <sup>b</sup> , neuropatia obwodowa, zawroty głowy, niewyraźne widzenie, zespół suchego oka, częstoskurcz, migotanie przedsionków, nadciśnienie, zapalenie płuc <sup>a</sup> , wysięk opłucnowy, zapalenie jelita grubego <sup>a</sup> , zapalenie jamy ustnej, suchość w ustach, bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie, zapalenie stawów, niewydolność nerek (w tym ostre uszkodzenie nerek) <sup>a</sup> , ból, ból w klatce piersiowej, obrzęk (obejmuje: obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy, obrzmienie obwodowe i obrzmienie), zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej <sup>b</sup> , hipernatremia <sup>a</sup> , hipermagnezemia <sup>b</sup>
<b>Bardzo często</b> (>1/10)	zakażenie górnych dróg oddechowych, limfocytopenia <sup>b</sup> , niedokrwistość (obejmuje: niedokrwistość hemolityczną i niedokrwistość autoimmunologiczną, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, niedokrwistość z niedoboru żelaza, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek) <sup>b</sup> , leukopenia <sup>b</sup> , neutropenia <sup>a,b</sup> , małopłytkowość <sup>b</sup> , zmniejszenie łaknienia, hiperglikemia <sup>b</sup> , ból głowy, duszność <sup>a</sup> , kaszel, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie, wysypka (obejmuje: wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę rumieniową, wysypkę świądową, wysypkę okołomieszkową, wysypkę plamistą, wysypkę odropodobną, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę pęcherzykową, wysypkę złuszczącą, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, złuszczące zapalenie skóry, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypkę polekową i pemfigoid), świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe (obejmuje: bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle mięśni międzyżebrowych, bóle szyi, bóle kończyn i bóle kręgosłupa), ból stawów, uczucie zmęczenia, gorączka, zwiększenie aktywności AspAT <sup>b</sup> , hiponatremia <sup>b</sup> , hipoalbuminemia <sup>b</sup> , zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej <sup>b</sup> , zwiększenie stężenia kreatyniny <sup>b</sup> , zwiększenie aktywności AIAT <sup>b</sup> , zwiększenie aktywności lipazy <sup>b</sup> , hiperkaliemia <sup>b</sup> , zwiększenie aktywności amylazy <sup>b</sup> , hipokalcemia <sup>b</sup> , hipomagnezemia <sup>b</sup> , hipokaliemia <sup>b</sup> , hiperkalcemia <sup>b</sup>

AIAT – aminotransferaza alaninowa; AspAT – aminotransferaza asparaginianowa

a) Notowano przypadki śmiertelne w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych.

b) Częstość wyników laboratoryjnych odzwierciedla liczbę pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego.

#### STATUS REJESTRACYJNY:

Niwolumab (produkt leczniczy Opdivo®, podmiot odpowiedzialny Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG) otrzymał w dniu 19 czerwca 2015 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 23 kwietnia 2020 roku [16].

#### STATUS REFUNDACYJNY:

Niwolumab (produkt leczniczy Opdivo®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programów lekowych:

- B.4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”,
- B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”,
- B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”,
- B.52 „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”,
- B.58 „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”,
- B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”,
- B.77 „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”,
- B.141.FM. „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” [13].

#### **WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE:**

Jedynym preparatem jest Opdivo®, którego wytwórcą jest Swards Laboratories t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics, Bristol-Myers Squibb S.R.L. [84].

## **7.2. Obserwacja pacjenta**

Komparator w analizach stanowi obserwacja pacjenta (odpowiadająca stosowaniu placebo w badaniu klinicznym CheckMate 76K).

## 8. Bibliografia

- Urban K, Mehrmal S, Uppal P, Giese RL, Delost GR. (2021) The global burden of skin cancer: A longitudinal analysis from the Global Burden of Disease Study, 1990–2017. *JAAD International* 2:98–108.
- NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY SKÓRY - Powiatowa Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Ostrowie Wielkopolskim - Portal Gov.pl. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/psse-ostrow-wielkopolski/nowotwor-zlosliwy-skory> (31.8.2022).
- Raki skóry (nowotwory złośliwe skóry): przyczyny, objawy i leczenie. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/74462> (31.8.2022).
- Michalska-Jakubus M, Jakubus T, Krasowska D. (2006) Malignant melanoma – epidemiology, etiopathogenesis and prognosis. *Medycyna Rodzinna* 2:45–53.
- Rutkowski P, Wysocki PJ, Kozak K, Nasierowska-Guttmejer A, Jeziorski A, Wysocki WM, Kalinka E, Świtaj T, Kamińska-Winciorek G, Czarna AM, Koseła-Paterczyk H, Cybulska-Stopa B, Wiśniewski P, Szumera-Ciećkiewicz A, Zdzienicki M, i in. (2022) Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na czerniaki – zalecenia ekspertów. *Oncology in Clinical Practice* 18(6):357–392.
- Michielin O, Akkooi ACJ van, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U. (2019) Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up †. *Annals of Oncology* 30(12):1884–1901.
- Rutkowski RP, Wysocki PJ. (2019) Czerniaki skóry. *Onkologia w Praktyce Klinicznej - Edukacja* 5(1):1–20.
- Matthews NH, Li W-Q, Qureshi AA, Weinstock MA, Cho E. Chapter 1. Epidemiology of Melanoma William H. Ward, Jeffrey M. Farma. *Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy* Brisbane (AU) 2017.
- WHO. GLOBOCAN 2022. Dostęp: <https://gco.iarc.fr/en> (19.3.2024).
- Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozańska-Solak A. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Jurnal od Health Policy & Outcomes Research* Dostęp: <https://www.jhpor.com/article/1209-stage-iiiv-melanoma-in-poland-epidemiology-standard-of-care-and-treatment-related-costs> (9.4.2024).
- NCCN. (2024) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Melanoma: Cutaneous Version 1.2024 — February 12, 2024. Dostęp: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cutaneous\\_melanoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf) (19.3.2024).
- Seth R, Agarwala SS, Messersmith H, Alluri KC, Ascierto PA, Atkins MB, Bollin K, Chacon M, Davis N, Faries MB, Funchain P, Gold JS, Guild S, Gyorki DE, Kaur V, i in. (2023) Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline Update. *JCO* 41(30):4794–4820.
- MZ. (2024) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 kwietnia 2024 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/4e3ffc56-5f22-4f08-ba6e-95a655843239> (21.3.2024).
- NICE. (2022) Pembrolizumab for adjuvant treatment of resected stage 2B or 2C melanoma. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta837/resources/pembrolizumab-for-adjuvant-treatment-of-resected-stage-2b-or-2c-melanoma-pdf-82613436326341> (14.3.2024).
- Marszałek D, Jakubczyk M, Wrona W, Niewada M. (2020) Leczenie czerniaka w Polsce. Krok od standardów terapeutycznych. HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k. Dostęp: <https://www.akademiaczerniaka.pl/pliki/artykuly/2020-01-31-raport-leczenie-czerniaka-w-polsce/raport-leczenie-czerniaka-w-polsce-2020-01-30.pdf>.
- EMA. (2024) ChPL Opdivo (nivolumab). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf) (25.3.2024).
- Kirkwood JM, Del Vecchio M, Weber J, Hoeller C, Grob J-J, Mohr P, Loquai C, Dutriaux C, Chiarion-Sileni V, Mackiewicz J, Rutkowski P, Arenberger P, Quereux G, Meniawy TM, Ascierto PA, i in. (2023) Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial. *Nat Med* 29(11):2835–2843.
- Powiatowa Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Krotoszynie. Profilaktyka nowotworów skóry – „ABCDE samokontroli znamion” projekt Wielkopolskiego Centrum Onkologicznego - Powiatowa Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Krotoszynie. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/psse-krotoszyn/profilaktyka-nowotworow-skory--abcde-samokontroli-znamion-projekt-wielkopolskiego-centrum-onkologicznego> (28.2.2023).
- Czerniak złośliwy skóry - objawy, diagnostyka i leczenie czerniaka - dla pacjentów. Dostęp: [https://www.onkonet.pl/dp\\_czerniakzs.php](https://www.onkonet.pl/dp_czerniakzs.php) (29.8.2022).

20. Czerniak - jak wygląda, jakie są objawy czerniaka i jak się go leczy. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/74371> (29.8.2022).
21. orpha.net. Orphanet: Uveal melanoma. Dostęp: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=10453&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=melanoma&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Uveal-melanoma&title=Uveal%20melanoma&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10453&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=melanoma&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Uveal-melanoma&title=Uveal%20melanoma&search=Disease_Search_Simple) (23.9.2022).
22. orpha.net. Orphanet: Primary melanoma of the central nervous system. Dostęp: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=en&Expert=252050](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=252050) (23.9.2022).
23. orpha.net. Orphanet: Malignant melanoma of the mucosa. Dostęp: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=17811&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=melanoma&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Malignant-melanoma-of-the-mucosa&title=Malignant%20melanoma%20of%20the%20mucosa&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=17811&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=melanoma&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Malignant-melanoma-of-the-mucosa&title=Malignant%20melanoma%20of%20the%20mucosa&search=Disease_Search_Simple) (23.9.2022).
24. ICD-10 Version:2016. Dostęp: <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/C43-C44> (23.9.2022).
25. National Cancer Institute. (2024) Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER). Melanoma of the skin - cancer stat facts. Dostęp: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html> (20.3.2024).
26. National Cancer Institute. Childhood Melanoma Treatment – Health Professional Version. Dostęp: <https://www.cancer.gov/types/skin/hp/child-melanoma-treatment-pdq> (22.3.2024).
27. Poklepovic AS, Luke JJ. (2020) Considering adjuvant therapy for stage II melanoma. *Cancer* 126(6):1166–1174.
28. SEER. Melanoma of the Skin Stage Distribution of SEER Incidence Cases, 2010-2019. Dostęp: [https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=53&data\\_type=1&graph\\_type=4&compareBy=sex&chk\\_sex\\_1=1&race=1&age\\_range=1&advopt\\_precision=1&hdn\\_view=0#graphArea](https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=53&data_type=1&graph_type=4&compareBy=sex&chk_sex_1=1&race=1&age_range=1&advopt_precision=1&hdn_view=0#graphArea) (30.8.2022).
29. KRN. Krajowy Rejestr Nowotworów - raporty. Dostęp: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> (21.2.2024).
30. Kuciel-Lisieska G, Godlewski J, Lisieska-Tyszko S, Lachowski A, Licznerska G. (2011) Analiza danych epidemiologicznych chorych na czerniaka leczonych w latach 1996-2007 w Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie. *Nowotwory. Journal of Oncology* 61(4):344–344.
31. Teterycz P, Ługowska I, Kosela-Paterczyk H, Rutkowski P. (2019) Comparison of seventh and eighth edition of AJCC staging system in melanomas at locoregional stage. *World J Surg Oncol* 17(1):129.
32. [REDACTED]
33. Sample A, He Y-Y. (2018) Mechanisms and prevention of UV-induced melanoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 34(1):13–24.
34. Li Z, Fang Y, Chen H, Zhang T, Yin X, Man J, Yang X, Lu M. (2022) Spatiotemporal trends of the global burden of melanoma in 204 countries and territories from 1990 to 2019: Results from the 2019 global burden of disease study. *Neoplasia* 24(1):12–21.
35. Aman A, Khan K, Khanyousafzai S, Qureshi W. (2022) Melanoma Risk Factors and Prevention. *US Pharm* 47(5):23–28.
36. Leonardi GC, Falzone L, Salemi R, Zanghi A, Spandidos DA, Mccubrey JA, Candido S, Libra M. (2018) Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy (Review). *International Journal of Oncology* 52(4):1071–1080.
37. ABCDE CZERNIAKA - Powiatowa Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Pleszewie - Portal Gov.pl. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/psse-pleszew/abcde-czerniaka> (6.9.2022).
38. Online FCG. (2021) What is Melanoma? Learn the ABCDE of Moles. Dostęp: <https://familycaregiversonline.net/what-is-melanoma-learn-the-abcde-of-moles/> (6.9.2022).
39. Termedia, Kurier Medyczny. (2021) Ewolucja inhibitorów BRAF i MEK w leczeniu zaawansowanego czerniaka. Dostęp: <https://www.termedia.pl/mz/Ewolucja-inhibitorow-BRAF-i-MEK-w-leczeniu-zaawansowanego-czerniaka,44632.html> (20.3.2024).
40. Xu J, Wang F, Yan Y, Zhang Y, Du Y, Sun G. (2020) Prognostic and Clinicopathological Value of PD-L1 in Melanoma: A Meta-Analysis. *Am J Med Sci* 359(6):339–346.
41. Yang J, Dong M, Shui Y, Zhang Y, Zhang Z, Mi Y, Zuo X, Jiang L, Liu K, Liu Z, Gu X, Shi Y. (2020) A pooled analysis of the prognostic value of PD-L1 in melanoma: evidence from 1062 patients. *Cancer Cell Int* 20:96.
42. Sunshine JC, Nguyen PL, Kaunitz GJ, Cottrell TR, Berry S, Esandrio J, Xu H, Ogurtsova A, Bleich KB, Cornish TC, Lipson EJ, Anders RA, Taube JM. (2017) PD-L1 Expression in Melanoma: A Quantitative Immunohistochemical Antibody Comparison. *Clinical Cancer Research* 23(16):4938–4944.
43. mp.pl. Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Dostęp: [https://www.mp.pl/interna/table/016\\_8031](https://www.mp.pl/interna/table/016_8031) (1.3.2023).

44. Symptoms of advanced melanoma | Melanoma | Cancer Research UK. Dostęp: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/melanoma/advanced-melanoma/symptoms-advanced-melanoma> (7.9.2022).
45. Cancer Treatment Centers of America. (2019) Metastatic Melanoma Stage 3 & 4 Symptoms, Sites, Prognosis. Dostęp: <https://www.cancercenter.com/cancer-types/melanoma/types/metastatic-melanoma> (7.9.2022).
46. EMA. (2023) Opdivo. Assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0130. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-003985-ii-0130-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-003985-ii-0130-epar-assessment-report-variation_en.pdf) (18.12.2023).
47. Samlowski W, Silver MA, Hohlbauch A, Zhang S, Scherrer E, Fukunaga-Kalabis M, Krepler C, Jiang R. (2022) Real-world clinical outcomes of patients with stage IIB or IIC cutaneous melanoma treated at US community oncology clinics. *Future Oncol* 18(33):3755–3767.
48. Garbe C, Keim U, Amaral T, Berking C, Eigentler TK, Flatz L, Gesierich A, Leiter U, Stadler R, Sunderkötter C, Tüting T, Utikal J, Wollina U, Zimmer L, Zouboulis CC, i in. (2022) Prognosis of Patients With Primary Melanoma Stage I and II According to American Joint Committee on Cancer Version 8 Validated in Two Independent Cohorts: Implications for Adjuvant Treatment. *J Clin Oncol* 40(32):3741–3749.
49. Winge-Main A, Robsahm TE, Nyakas M, Festervoll G, Torkilseng E, Thybo S, Pati S, Carroll R. (2023) Long-term outcomes of stage IIB–IV melanoma patients: nationwide data from Norway. *Future Oncology* 19(3):205–215.
50. Yang CQ, Wang H, Liu Z, Hueman MT, Bhaskaran A, Henson DE, Sheng L, Chen D. (2021) Integrating additional factors into the TNM staging for cutaneous melanoma by machine learning. *PLOS ONE* 16(9):e0257949.
51. Wong JR, Harris JK, Rodriguez-Galindo C, Johnson KJ. (2013) Incidence of Childhood and Adolescent Melanoma in the United States: 1973–2009. *Pediatrics* 131(5):846–854.
52. Trepka S, Rutkowski P, Nowecki, Słuszniak. (2010) Chirurgia w leczeniu czerniaków. *Nowotwory. Journal of Oncology* 60(1):1–14.
53. Cherobin ACFP, Wainstein AJA, Colosimo EA, Goulart EMA, Bittencourt FV. (2018) Prognostic factors for metastasis in cutaneous melanoma. *An Bras Dermatol* 93(1):19–26.
54. Homsy J, Kashani-Sabet M, Messina JL, Daud A. (2005) Cutaneous melanoma: prognostic factors. *Cancer Control* 12(4):223–229.
55. Cheung WY, Bayliss MS, White MK, Stroupe A, Lovley A, King-Kallimanis BL, Lasch K. (2018) Humanistic burden of disease for patients with advanced melanoma in Canada. *Support Care Cancer* 26(6):1985–1991.
56. Young JN, Griffith-Bauer K, Hill E, Latour E, Samatham R, Leachman S. (2023) The benefit of early-stage diagnosis: A registry-based survey evaluating the quality of life in patients with melanoma. *Skin Health Dis* 3(4):e237.
57. Buja A, Sartor G, Scioni M, Vecchiato A, Bolzan M, Rebba V, Sileni VC, Palozzo AC, Montesco M, Del Fiore P, Baldo V, Rossi CR. (2018) Estimation of Direct Melanoma-related Costs by Disease Stage and by Phase of Diagnosis and Treatment According to Clinical Guidelines. *Acta Derm Venereol* 98(2):218–224.
58. Crealey GE, Hackett C, Harkin K, Heckmann P, Kelleher F, Lyng Á, McCarthy T, McEnery M, Meaney C, Roche D, Tobin A-M. (2023) Melanoma-related costs by disease stage and phase of management in Ireland. *Journal of Public Health* 45(3):714–722.
59. Morris S, Cox B, Bosanquet N. (2009) Cost of skin cancer in England. *Eur J Health Econ* 10(3):267–273.
60. Tinghög G, Carlsson P, Synnerstad I, Rosdahl I. (2008) Societal cost of skin cancer in Sweden in 2005. *Acta Derm Venereol* 88(5):467–473.
61. Doran CM, Ling R, Byrnes J, Crane M, Searles A, Perez D, Shakeshaft A. (2015) Estimating the economic costs of skin cancer in New South Wales, Australia. *BMC Public Health* 15(1):952.
62. Portal Statystyczny ZUS - zus.pl. Dostęp: <https://psz.zus.pl> (22.3.2024).
63. Onkofundacja Alivia. (2022) Leczenie systemowe, adjuwantowe i neoadjuwantowe - co to znaczy? Dostęp: <https://alivia.org.pl/wiedza-o-raku/slovník-terminow-onkologicznych-leczenie-systemowe-adjuwantowe-i-neoadjuwantowe/> (9.4.2024).
64. (2018) Blokada punktów kontrolnych układu odpornościowego. Dostęp: <https://immuno-onkologia.pl/blokada-punktow-kontrolnych-ukladu-odpornosciowego/> (9.3.2023).
65. EMA. (2022) ChPL Opdualag (niwolumab i relatlimab). Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdualag> (14.10.2022).
66. AOTMiT. (2024) Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8335-15-2024-zlc> (23.4.2024).
67. opdivo.com. (2024) How Opdivo works with your immune system - detailed information on how Opdivo works. Dostęp: <https://www.opdivo.com/about-opdivo/how-opdivo-works-monotherapy> (11.4.2024).

68. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, i in. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45(2):228–247.
69. (2017) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Dostęp: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf).
70. Władysiuk M, Szmurło D, Wojciechowski P. (2014) Rola surogatów w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych w onkologii - analiza rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 10(3):138–145.
71. Li Y, Yuan S, Chen Y, Nie M, Li J, Chen G, Chen X, Zhang R, Zheng Z, Wei C, Zhou Z, Nie R, Wang Y. (2023) Evaluating relapse-free survival as an endpoint for overall survival in adjuvant immunotherapy trials. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 115(9):1085–1091.
72. Suciú S, Eggermont AMM, Lorigan P, Kirkwood JM, Markovic SN, Garbe C, Cameron D, Kotapati S, Chen T-T, Wheatley K, Ives N, de Schaetzen G, Efendi A, Buyse M. (2018) Relapse-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in the Evaluation of Stage II–III Melanoma Adjuvant Therapy. *J Natl Cancer Inst* 110(1):87–96.
73. Coart E, Suciú S, Squifflet P, Saad ED, Moshyk A, de Schaetzen G, Buyse M, Weber JS, Eggermont A, Kotapati S. (2020) Evaluating the potential of relapse-free survival as a surrogate for overall survival in the adjuvant therapy of melanoma with checkpoint inhibitors. *European Journal of Cancer* 137:171–174.
74. EMA. (2022) EMEA/H/C/003820/II/011. Assessment report for Keytruda (pembrolizumab). Extension of indication to include the adjuvant treatment of adults and adolescents aged 12 years and older with stage IIB, stage IIC or stage III melanoma and to include the treatment of adolescents aged 12 years and older with advanced melanoma for Keytruda. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0111-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0111-epar-assessment-report-variation_en.pdf) (14.3.2024).
75. NCCN. (2023) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines ©) Melanoma: Uveal Version 1.2023 — May 4, 2023. Dostęp: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uveal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uveal.pdf) (19.3.2024).
76. Seth R, Messersmith H, Kaur V, Kirkwood JM, Kudchadkar R, McQuade JL, Provenzano A, Swami U, Weber J, Alluri KC, Agarwala S, Ascierto PA, Atkins MB, Davis N, Ernstoff MS, i in. (2020) Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*.
77. NICE. (2022) Melanoma: assessment and management. NICE guideline. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng14/resources/melanoma-assessment-and-management-pdf-1837271432149> (19.3.2024).
78. NICE. (2023) Nivolumab for adjuvant treatment of completely resected melanoma at high risk of recurrence in people aged 12 and over [ID6189]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11138> (9.4.2024).
79. URPL. (2023) obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 grudnia 2023 w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: [https://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2023/115/akt.pdf](https://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2023/115/akt.pdf) (29.3.2024).
80. HAS. (2023) HAS Opdivo (nivolumab) - reimbursement opinion. Dostęp: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3486116/fr/opdivo-nivolumab-melanome](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3486116/fr/opdivo-nivolumab-melanome) (21.3.2024).
81. IQWiG. (2024) [A23-94] Nivolumab (melanoma, adjuvant, stage IIB or IIC) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Dostęp: <https://www.iqwig.de/en/projects/a23-94.html> (21.3.2024).
82. CADTH. (2024) Nivolumab, as monotherapy, for the adjuvant treatment of adult patients with Stage IIB or IIC melanoma following complete resection. Reimbursement review. Dostęp: <https://www.cadth.ca/nivolumab-3> (21.3.2024).
83. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (26.3.2024).
84. URPL. (2023) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 grudnia 2023 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: [https://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2023/115/akt.pdf](https://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2023/115/akt.pdf) (26.3.2024).

## 9. Spis tabel, rysunków i wykresów

### SPIS TABEL

Tabela 1.	Odsetek przypadków z poszczególnymi lokalizacjami czerniaka w organizmie (Polska, 1987-2003) [4].....	10
Tabela 2.	Rozpowszechnienie czerniaka skóry (ICD-10: C43) w Europie i na świecie (GLOBOCAN 2022) [9].....	12
Tabela 3.	Zapadalność na czerniaka skóry (ICD-10: C43) w Europie i na świecie (GLOBOCAN 2022) [9].....	13
Tabela 4.	Umieralność z powodu czerniaka skóry (ICD-10: C43) w Europie i na świecie (GLOBOCAN 2022) [9].....	13
Tabela 5.	Rozpowszechnienie czerniaka skóry (ICD-10: C43) w Polsce (GLOBOCAN 2022) [9].....	13
Tabela 6.	Zapadalność na czerniaka skóry (ICD-10: C43) w Polsce (GLOBOCAN 2022, KRN 2021) [9, 29].....	14
Tabela 7.	Umieralność z powodu czerniaka skóry (ICD-10: C43) w Polsce (GLOBOCAN 2022, KRN 2019) [9, 29].....	14
<b>[REDAKOWANA]</b>		
Tabela 9.	System ABCDE pozwalający na wstępną identyfikację czerniaków skóry (opracowanie własne na podstawie [5, 37, 38]).....	19
Tabela 10.	Skala ECOG (inaczej nazywana WHO-Zubroda) do oceny stanu sprawności pacjenta chorego na nowotwór [43].....	20
Tabela 11.	Odsetki 5-letnich oraz 10-letnich przeżyć dla czerniaka skóry w stadium zaawansowania IIB i IIC [48, 49].....	23
Tabela 12.	Świadczenia ZUS wydane z powodu czerniaka skóry (ICD-10: C43) w latach 2020–2023 [62].....	27
Tabela 13.	Charakterystyka i wnioski z opracowań oceniających zależność pomiędzy RFS a OS w badaniach nad immunoterapią stosowaną w leczeniu uzupełniającym czerniaka [71–73].....	34
Tabela 14.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu czerniaka skóry lub błon śluzowych.....	35
Tabela 15.	Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej w terapii adiuwantowej czerniaka w stadium IIB i IIC po całkowitej resekcji [11, 12, 14].....	36
Tabela 16.	Refundacja terapii w ramach programu lekowego B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)” [13].....	39
Tabela 17.	Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu czerniak złośliwy skóry (ICD-10: C43) [13, 79].....	40
Tabela 18.	Rekomendacje finansowe dotyczące finansowania niwolumabu w czerniaku w stadium zaawansowania IIB/IIC.....	42
Tabela 19.	Liczba pacjentów biorących udział w poszczególnych programach lekowych dedykowanych leczeniu czerniaka [83].....	43
Tabela 20.	Częste i bardzo częste działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Opdivo® w monoterapii [16].....	50
Tabela 21.	Klasyfikacja TNM 8 edycja AJCC/UICC dla czerniaka skóry [7].....	58
Tabela 22.	Klasyfikacja zaawansowania klinicznego dla czerniaka skóry wg 8 edycji AJCC/UICC – stopniowanie kliniczne [7].....	59
Tabela 23.	Klasyfikacja zaawansowania klinicznego dla czerniaka skóry wg 8 edycji AJCC/UICC – stopniowanie patologiczne [7].....	60

### SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1.	Odpowiedź terapii niwolumabem na niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów z czerniakiem w stadium IIB i IIC po całkowitej resekcji.....	9
------------	---	---



Rysunek 2. Podział nowotworów złośliwych skóry [1–3, 18] .....	10
Rysunek 3. Klasyfikacja czerniaka skóry wg kodu ICD-10 C43 – populacja docelowa analiz HTA [24].....	11
Rysunek 4. Wybrane czynniki ryzyka wystąpienia czerniaka skóry [7, 11, 35].....	17
Rysunek 5. Schemat złośliwej transformacji melanocytów [36].....	18
Rysunek 6. Przeżycie całkowite pacjentów z czerniakiem skóry w stadium zaawansowania IA–IIC – Centrum Dermatookologii Uniwersytetu w Tybindze (Niemcy 2000–2015, wykres po lewej stronie) oraz Central Malignant Melanoma Registry (Niemcy 2000–2015, wykres po prawej stronie) [48].....	23
Rysunek 7. 5-letnie przeżycie pacjentów z czerniakiem skóry w zależności od stadium zaawansowania choroby – dane American Joint Committee on Cancer [50].....	23
Rysunek 8. Czynniki prognostyczne terapii czerniaka [5].....	24
Rysunek 9. Dostępne opcje terapeutyczne dla pacjentów z czerniakiem [5] .....	28
Rysunek 10. Mechanizm działania niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®) [67].....	30

## SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Liczba zachorowań i zgonów z powodu czerniaka skóry (ICD-10: C43) w Polsce w poszczególnych grupach wiekowych (KRN 2021) [29].....	15
Wykres 2. Koszty bezpośrednie związane z czerniakiem w zależności od stadium zaawansowania choroby (Włochy 2017, Irlandia 2020) [57, 58].....	26

## Aneks A. Klasyfikacja TNM

Tabela 21.  
Klasyfikacja TNM 8 edycja AJCC/UICC dla czerniaka skóry [7]

Klasyfikacja TNM		
Cecha T	Grubość nacieku [mm]	(Mikro-)owrzodzenie
<b>pTis (<i>in situ</i>)</b>		
T1	≤ 1,0	
T1a	< 0,8	Bez owrzodzenia
T1b	< 0,8 0,8–1,0	Z owrzodzeniem lub bez owrzodzenia
T2		
T2a	> 1,0–2,00	Nieznane lub nieokreślone a) Bez owrzodzenia b) Z owrzodzeniem
T2b		
T3		
T3a	> 2,0–4,0	Nieznane lub nieokreślone a) Bez owrzodzenia b) Z owrzodzeniem
T3b		
T4		
T4a	> 4,0	Nieznane lub nieokreślone a) Bez owrzodzenia b) Z owrzodzeniem
T4b		
Cecha N	Liczba regionalnych węzłów chłonnych z przerzutami	Obecność przerzutu <i>in-transit</i> , ognisk satelitarnych i/lub mikrosatelitarnych***
Nx	Nie można ocenić stanu regionalnych węzłów chłonnych	Nie
N0	0	Nie
N1	Jeden zmieniony przerzutowo węzeł chłonny lub obecność przerzutów <i>in-transit</i> , ognisk satelitarnych i/lub mikrosatelitarnych bez zajęcia węzłów chłonnych	
N1a	Przerzut do jednego węzła chłonnego stwierdzony w biopsji węzła wartowniczego (mikroprzerzut*)	Nie
N1b	Przerzut do jednego węzła chłonnego stwierdzonego klinicznie (makroprzerzut**)	Nie
N1c	Bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych	Tak
N2		
N2a	Mikroprzerzuty do 2 lub 3 węzłów chłonnych	Nie

Klasyfikacja TNM		
<b>N2b</b>	Przerzuty do 2 lub 3 węzłów chłonnych, z czego przynajmniej jeden był stwierdzony klinicznie	Nie
<b>N2c</b>	Przerzut do 1 węzła chłonnego (stwierdzony w biopsji węzła wartowniczego lub klinicznie)	Tak
<b>N3</b>	≥ 4 węzłów chłonnych lub pakiet węzłowy lub przerzuty in transit/zmiany satelitarne, z jednoczesnymi przerzutami do minimum 2 węzłów chłonnych	
<b>N3a</b>	Mikroprzerzuty do przynajmniej 4 węzłów chłonnych	Nie
<b>N3b</b>	Przerzuty do przynajmniej 4 węzłów chłonnych, z czego przynajmniej jeden był stwierdzony klinicznie, lub pakiet węzłowy	Nie
<b>N3c</b>	Przerzuty do 2 lub więcej węzłów chłonnych i/lub pakiet węzłowy	Tak
<b>Cecha M</b>	<b>Umiejscowienie przerzutów</b>	<b>Aktywność LDH w surowicy</b>
<b>M0</b>	Bez przerzutów odległych	
<b>M1a</b>		
<b>M1a(0)</b>	Skóra, tkanka podskórna lub pozaregionalne węzły chłonne	Prawidłowa
<b>M1a(1)</b>		Zwiększona
<b>M1b</b>		
<b>M1b(0)</b>	Płuca ± lokalizacje M1a	Prawidłowa
<b>M1b(1)</b>		Zwiększona
<b>M1c</b>		
<b>M1c(0)</b>	Inne niż ww. narządy trzewne z wyłączeniem ośrodkowego układu nerwowego oraz ± lokalizacje M1a lub M1b	Prawidłowa
<b>M1c(1)</b>		Zwiększona
<b>M1d</b>		
<b>M1d(0)</b>	Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego ± lokalizacje M1a, M1b lub M1c	Prawidłowa
<b>M1d(1)</b>		Zwiększona

\*Mikroprzerzut w węzle chłonnym — stwierdzony w badaniu mikroskopowym węzła chłonnego bezobjawowego (niepowiększonego) klinicznie po wykonanej biopsji węzła wartowniczego; \*\*makroprzerzut w węzle chłonnym — potwierdzony w badaniu mikroskopowym węzła chłonnego wyczuwalnego (powiększonego) klinicznie po terapeutycznej limfadenektomii; \*\*\*mikro-/satelitoza — naciek nowotworowy lub guzki (makro- lub mikroskopowo) w odległości do 2 cm od pierwotnego ogniska czerniaka skóry; in transit — przerzuty w skórze lub tkance podskórnej w odległości ponad 2 cm od ogniska pierwotnego czerniaka skóry do poziomu najbliższego regionalnego splotu chłonki; LDH — dehydrogenaza mleczanowa (*ang. lactate dehydrogenase*)

**Tabela 22.**  
Klasyfikacja zaawansowania klinicznego dla czerniaka skóry wg 8 edycji AJCC/UICC – stopniowanie kliniczne [7]

Stopień	Charakterystyka*		
	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0

Stopień	Charakterystyka*		
	T	N	M
IIA	T2b T3a	N0 N0	M0 M0
IIB	T3b T4a	N0 N0	M0 M0
IIC	T4b	N0	M0
III**	Każdy T	N1 N2 N3	M0
IV	Każdy T	Każdy N	Każdy M1

\*Stopniowanie kliniczne obejmuje mikrostopniowanie ogniska pierwotnego i kliniczną/radiologiczną ocenę obecności przerzutów. Z tego powodu z zasady może być zastosowane tylko po całkowitym wycięciu ogniska pierwotnego czerniaka skóry (biopsji wycinającej) i ocenie obecności przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych i narządach odległych.

\*\*W stopniowaniu klinicznym nie ma podgrup w stopniu III.

Tabela 23.

Klasyfikacja zaawansowania klinicznego dla czerniaka skóry wg 8 edycji AJCC/UICC – stopniowanie patologiczne [7]

Stopień	Charakterystyka*		
	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1a/b–T2a	N1a	M0
		N2a	M0
IIIB	T0	N1b/N1c	M0
	T1a/b–T2a T2b/T3a	N1b/c lub N2b	M0
		N1a–N2b	M0
IIIC	T0	N2b, N2c, N3b lub N3c N2c lub N3a/b/c Każdy N ≥ N1 N1a–N2c	M0
	T1a–T3a T3b/T4a T4b		M0
			M0
			M0
IIID	T4b	N3a/b/c	M0
IV	Każdy T	Każdy N	Każdy M1

\* Stopniowanie patologiczne zawiera mikrostopniowanie ogniska pierwotnego i ocenę patologiczną węzłów chłonnych regionalnego spływu: po biopsji węzła wartowniczego lub po radykalnej limfadenektomii (z wyjątkiem stopni 0 i IA, w których nie wykonuje się operacji w obrębie węzłów chłonnych regionalnego spływu).