



# Leczenie czerniaka w Polsce

---

Krok od standardów  
terapeutycznych

**Patronat Akademii Czerniaka – sekcji naukowej  
Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej**



**HealthQuest Spółka z ograniczoną  
odpowiedzialnością Sp. k.**

ul. Mickiewicza 63  
Budynek Megadex A  
01-625 Warszawa  
Tel./fax +48 22 468 05 34  
e-mail: kontakt@healthquest.pl

**Autorzy:**

mgr inż. Dorota Marszałek  
dr hab. Michał Jakubczyk  
dr n. farm., lek. Witold Wrona  
dr hab. n. med. Maciej Niewada

**Raport powstał przy wsparciu firmy:**

Bristol-Myers Squibb  
Armii Ludowej 26  
00-609 Warszawa  
Tel.: +48 22 579 66 66

# Słowo wstępne

---

Czerniaki skóry są złośliwymi nowotworami o największej dynamice przyrostu liczby zachorowań w naszym kraju. U chorych na czerniaki leczenie chirurgiczne jest postępowaniem z wyboru. Jednak rokowanie chorych na czerniaki w stopniach zaawansowania IIC-IV nawet po doszczętnej resekcji zmian jest niezwykle zróżnicowane i w dużej mierze związane z wysokim ryzykiem nawrotu choroby. Niezwykły postęp w terapii uogólnionego czerniaka, który dokonał się w ciągu ostatniej dekady, związany z immunoterapią nieswoistą inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego oraz leczeniem ukierunkowanym molekularnie, przyniósł kilkukrotne wydłużenie przeżyć chorych, co na szczęście, dzięki dostępowi do większości terapii jest również udziałem polskich pacjentów. Te nowoczesne terapie zostały obecnie wprowadzone do leczenia adjuwantowego w celu zwiększenia możliwości trwałego wyleczenia chorych o zwiększonym ryzyku. To kolejny etap w rewolucji, jaka dokonuje się w wynikach leczenia chorych na czerniaki, niestety wciąż dostępnej w ograniczonym zakresie dla pacjentów w Polsce. Obecnie systemowe leczenie uzupełniające po leczeniu chirurgicznym w grupie o wysokim ryzyku nawrotu choroby stało się rekomendowanym standardem postępowania. Z uwagi na skojarzenie metod leczenia chirurgicznego oraz zachowawczego, podstawową i obowiązującą zasadą (zgodną z wytycznymi ECCO, ESMO i PTOK) powinno być postępowanie prowadzone w ramach wielospecjalistycznych zespołów, których członkowie mają doświadczenie w diagnostyce i leczeniu chorych na czerniaka o zaawansowaniu lokoregionalnym i uogólnionym. Niniejsza publikacja koncentruje się na przedstawieniu aktualnych ścieżek terapeutycznych i identyfikacji aktualnych potrzeb klinicznych u chorych na czerniaki z uwzględnieniem polskich uwarunkowań.



## **Prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski**

Kierownik Kliniki Nowotworów Tkank Miękkich, Kości i Czerniaków  
Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej–Curie  
Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie.

---

# Cel raportu

Celem raportu jest analiza danych z zakresu epidemiologii i obciążenia społecznego czerniakiem w Polsce, podsumowanie aktualnych ścieżek terapeutycznych oraz identyfikacja aktualnych potrzeb klinicznych, a także wskazanie korzyści leczenia uzupełniającego (adjuwantowego) jako brakującego elementu kompleksowej terapii chorych z czerniakiem.

## Podsumowanie



Czerniak jest nowotworem o wysokim stopniu złośliwości – może dawać przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych oraz przerzuty odległe (m.in. do innych obszarów skóry, płuc, wątroby).



Obserwowany jest systematyczny wzrost zachorowalności i umieralności na czerniaka w Polsce. W ciągu ostatnich 10 lat odnotowano wzrost liczby nowych przypadków czerniaka o 74%.



Możliwe niedoszacowanie liczby chorych na czerniaka w Polsce powoduje, że jest on na 14 miejscu pod względem zachorowalności na nowotwory, przy średniej europejskiej na 6 miejscu.



Czerniak jest nowotworem o wysokim odsetku wyleczeń, jeśli zaawansowanie choroby ograniczone jest miejscowo do ogniska pierwotnego.



Rokowanie chorych pogarsza się w przypadku zaawansowanych postaci czerniaka – wskaźniki 5-letniego przeżycia chorych w Europie wynoszą, w zależności od źródła, od 41% do 71% w stadium regionalnego zaawansowania oraz od 9% do 28% w stadium uogólnienia.



Wraz z kolejnymi stopniami zaawansowania czerniaka istotnie wzrasta ryzyko nawrotu choroby (stopień III vs stopień I: 12-krotne zwiększenie ryzyka nawrotu choroby, stopień IV vs stopień I: 16-krotne zwiększenie ryzyka nawrotu choroby).



Wśród chorych z czerniakiem stopnia III po resekcji ryzyko nawrotu w ciągu 5 lat wynosi od 48% do aż 85% w zależności od podstopnia zaawansowania (IIIA-C).



Wczesne, kompleksowe leczenie (terapia adjuwantowa bezpośrednio po resekcji) może poprawić rokowanie chorych z wysokim ryzykiem nawrotu czerniaka.



Łączne roczne koszty pośrednie czerniaka (negatywnego wpływu choroby na aktywność zawodową) wynoszą ok. 250 milionów złotych (uwzględniając dyskontowanie tj. mniejszą wartość bieżącą przyszłych kosztów standardowo wyrażaną stopą 5% rocznie) lub ok. 380 milionów złotych (bez dyskontowania). Koszty pośrednie wynikają w zdecydowanej większości z przedwczesnej śmiertelności w okresie przedemerytalnym.



Leki o udowodnionej skuteczności w leczeniu adjuwantowym (leczenie uzupełniające bezpośrednio po resekcji) zaawansowanych postaci czerniaka, zalecane w polskich, europejskich i amerykańskich wytycznych oraz zarejestrowane w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej, nie są powszechnie refundowane w Polsce – dostęp do tych terapii możliwy jest jedynie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie indywidualnego dla każdego pacjenta wniosku złożonego do Ministerstwa.



Wykazana w badaniach klinicznych redukcja ryzyka nawrotu choroby lub zgonu po zastosowaniu terapii adjuwantowych wynosi od 25% do 51%. Wyniki skuteczności analizowanych terapii adjuwantowych są spójne dla poszczególnych stopni zaawansowania czerniaka, co oznacza, że korzyść kliniczną mogą odnieść także chorzy, u których rokowanie jest najgorsze.



**Stosowanie leczenia uzupełniającego (adjuwantowego) czerniaka związane jest z istotnymi korzyściami finansowymi wynikającymi z uniknięcia nawrotu choroby w kolejnych latach.**

# Spis treści

---

Słowo wstępne	1
Indeks skrótów	5
<b>1. Czerniak</b>	6
Epidemiologia	8
Rokowanie	10
Obciążenie chorobą z perspektywy społecznej	12
<b>2. Potrzeba kliniczna</b>	16
<b>3. Nowoczesne leczenie farmakologiczne</b>	17
<b>4. Korzyści zdrowotne terapii adjuwantowej</b>	19
<b>5. Korzyści finansowe z terapii adjuwantowej</b>	25
<b>6. Dostępność nowoczesnego leczenia dla chorego z czerniakiem</b>	28
<b>7. Kompleksowe leczenie czerniaka</b>	33
<b>8. Podsumowanie</b>	36
Spis tabel	37
Spis rycin	37
Piśmiennictwo	38

# Indeks skrótów

---

**AOTMiT** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**DMFS** przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. distant metastasis-free survival)

**EMA** Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)

**ESMO** European Society for Medical Oncology

**KRN** Krajowy Rejestr Nowotworów

**NFZ** Narodowy Fundusz Zdrowia

**OS** przeżycie całkowite (ang. overall survival)

**RDTL** ratunkowy dostęp do terapii lekowych

**RFS** przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. recurrence-free survival/relapse-free survival)

**UE** Unia Europejska

# 1. Czerniak

**Czerniak** jest nowotworem o wysokim stopniu złośliwości – może dawać przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych oraz przerzuty odległe (m.in. do innych obszarów skóry, płuc, wątroby).

Czerniak (ang. *melanoma*) to nowotwór złośliwy wywodzący się z komórek barwnikowych pochodzenia neuroektodermalnego – najczęściej z melanocytów skóry (ok. 90%), rzadziej błon śluzowych lub błony naczyniowej gałki ocznej.<sup>1</sup>



**Wyróżnia się 4 główne stopnie zaawansowania klinicznego czerniaka.**<sup>2,3</sup>

Tab. 1. Stopnie zaawansowania klinicznego czerniaka.<sup>2,3,4,5</sup>

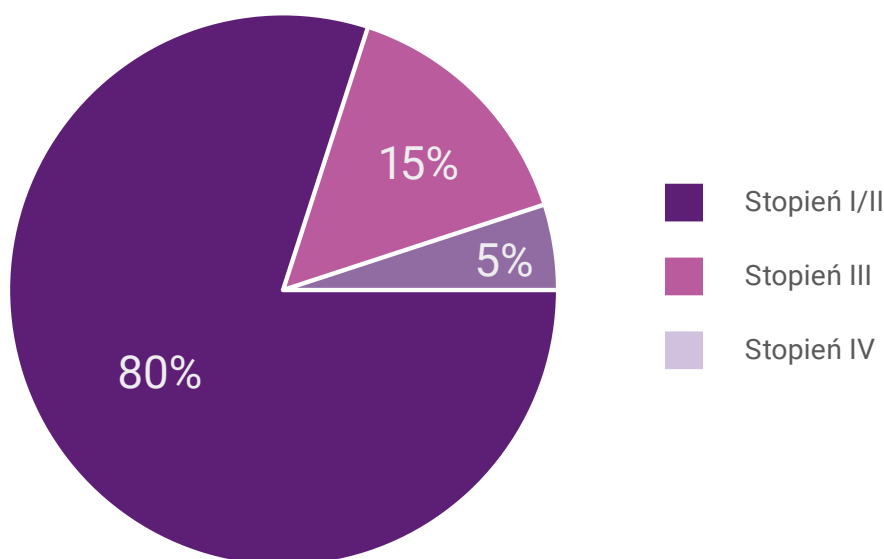
Stopień	Charakterystyka
0	postać nieprzekraczająca naskórka i nienaciekająca, <i>carcinoma in situ</i>
I	brak zajęcia węzłów chłonnych, brak przerzutów, guz z owrzodzeniem nie grubszym niż 1 mm lub bez owrzodzenia <2 mm
II	brak zajęcia węzłów chłonnych, brak przerzutów, wyróżnia się 3 podstopnie (IIA, IIB, IIC), w których cechą decydującą jest grubość zmiany pierwotnej
III	przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych*
IV	przerzuty w odległych narządach, np. płuc i wątroby

\* w stopniowaniu klinicznym nie ma podgrup w stopniu III; w ramach stopni patologicznych wyróżnia się 4 podstopnie (IIIA, IIIB, IIIC, IIID), w których cechą decydującą jest grubość zmiany pierwotnej oraz liczba i rodzaj przerzutów do węzłów chłonnych.



W chwili rozpoznania u około 80% chorych czerniak skóry ma charakter zmiany miejscowej i charakteryzuje się bardzo niskim ryzykiem nawrotu (3-15%). Stadium regionalnego zaawansowania występuje pierwotnie u ok. 15%, natomiast stadium uogólnienia – u ok. 5% chorych.<sup>2,6,7</sup>

Ryc. 1. Stopień czerniaka w chwili rozpoznania.<sup>32</sup>







**Czerniak to nowotwór  
o największej dynamice  
wzrostu liczby zachorowań.**

## Epidemiologia

Prawdopodobne niedoszacowanie liczby chorych na czerniaka w Polsce powoduje, że jest on na 14 miejscu pod względem zachorowalności na nowotwory, przy średniej europejskiej na 6 miejscu.<sup>8,10</sup>

W Polsce czerniak diagnozowany jest stosunkowo rzadko na tle innych nowotworów, jednak jest to nowotwór o największej dynamice wzrostu liczby zachorowań.<sup>8</sup>

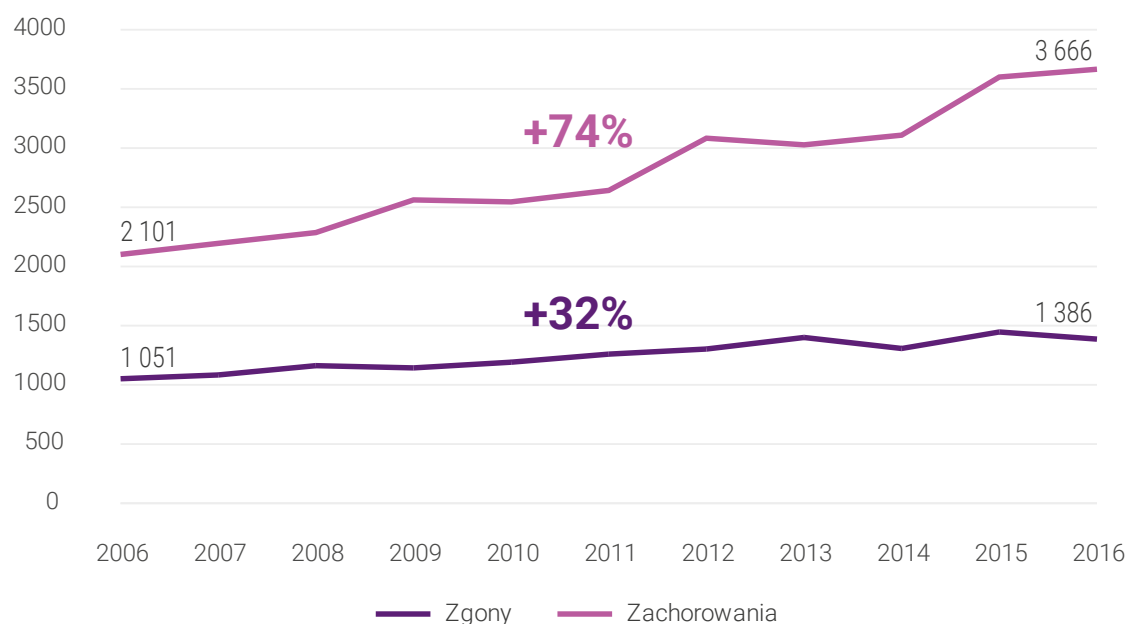


Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2016 r. w Polsce raportowano 3 666 nowych przypadków zachorowań na czerniaka oraz 1 386 zgonów z jego powodu.<sup>8</sup>



Obserwowany jest systematyczny wzrost zachorowalności i umieralności na czerniaka w Polsce. W ciągu ostatnich 10 lat odnotowano wzrost liczby nowych przypadków czerniaka o 74%.

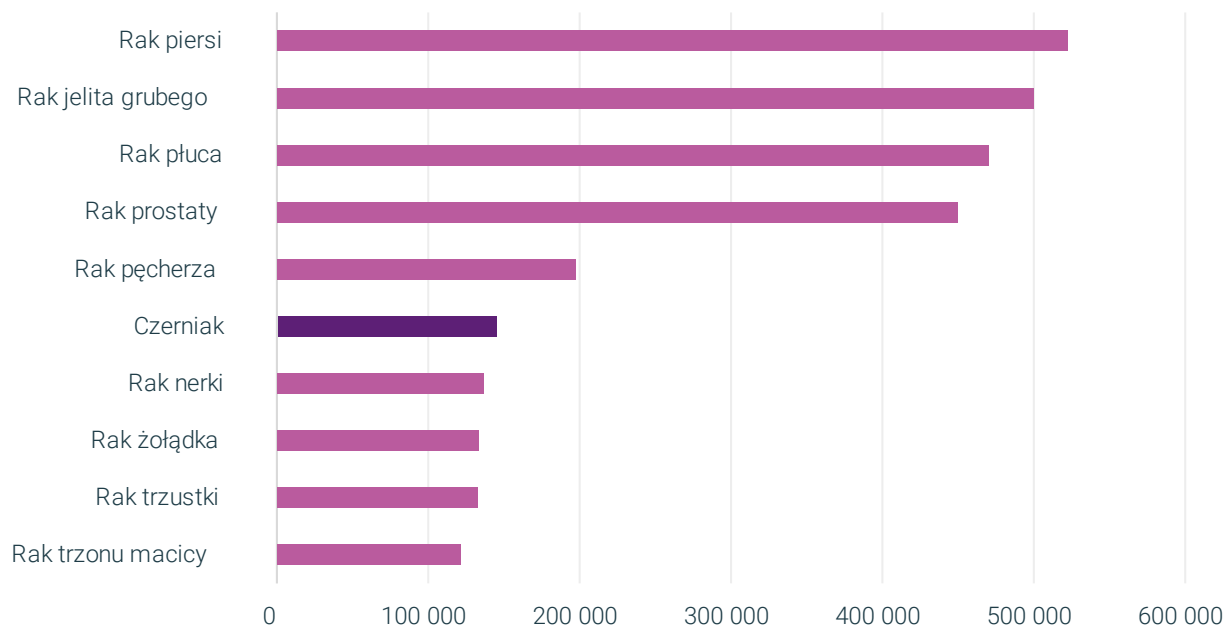
Ryc. 2. Zachorowalność i umieralność na czerniaka w Polsce w latach 2006-2016.<sup>8</sup>



Dane NFZ wskazują na jeszcze większą liczbę chorych na czerniaka.<sup>4,9</sup>

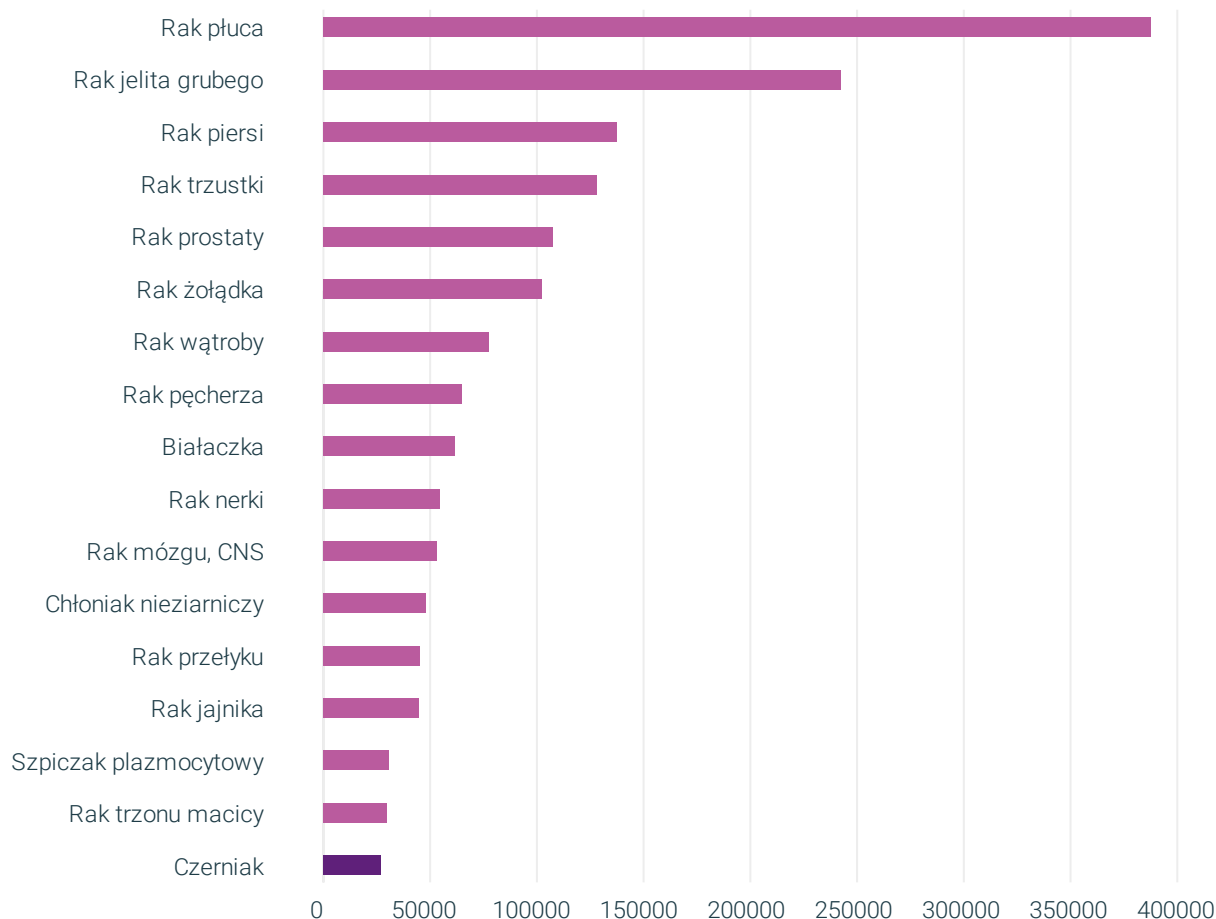
Możliwe niedoszacowanie liczby chorych z czerniakiem w Polsce powoduje, że jest on na 14 miejscu pod względem zachorowalności na nowotwory, przy średniej europejskiej na 6 miejscu.<sup>8,10</sup>

Ryc. 3. Szacowana liczba nowych zachorowań na nowotwory w Europie w 2018 roku.<sup>10</sup>



Czerniak jest na 20 miejscu pod względem liczby zgonów na nowotwory w Polsce, przy średniej europejskiej na 17 miejscu.<sup>8,11</sup>

Ryc. 4. Szacowana liczba zgonów z powodu nowotworów w Europie w 2018 roku.<sup>11</sup>





## Rokowanie

Odsetek chorych z czerniakiem przeżywających pięć lat gwałtownie spada wraz z kolejnymi stopniami zaawansowania choroby.

Obserwowane w ostatnich latach postępy w leczeniu zaawansowanych postaci czerniaka są nadal niezadowalające.

Wczesne, kompleksowe leczenie (terapia adjuwantowa bezpośrednio po resekcji) może poprawić rokowanie chorych z wysokim ryzykiem nawrotu czerniaka.

Czerniak jest nowotworem o wysokim odsetku wyleczeń, jeśli zaawansowanie choroby ograniczone jest miejscowo do ogniska pierwotnego.<sup>2</sup> Rokowanie pogarsza się w przypadku zaawansowanych postaci czerniaka.

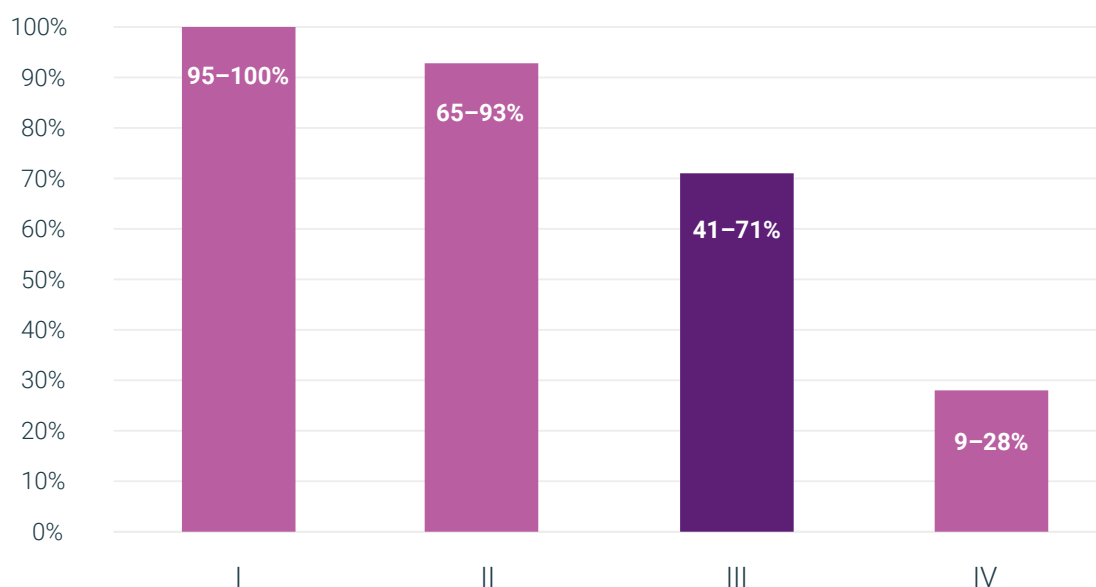
## Przeżycie chorych z czerniakiem



Wskaźniki pięcioletniego przeżycia pacjentów w zaawansowanych postaciach czerniaka w Europie wynoszą w zależności od źródła:

- stopień III - stadium regionalnego zaawansowania: od 41% do 71%;
- stopień IV - stadium uogólnienia: od 9% do 28%.<sup>12</sup>

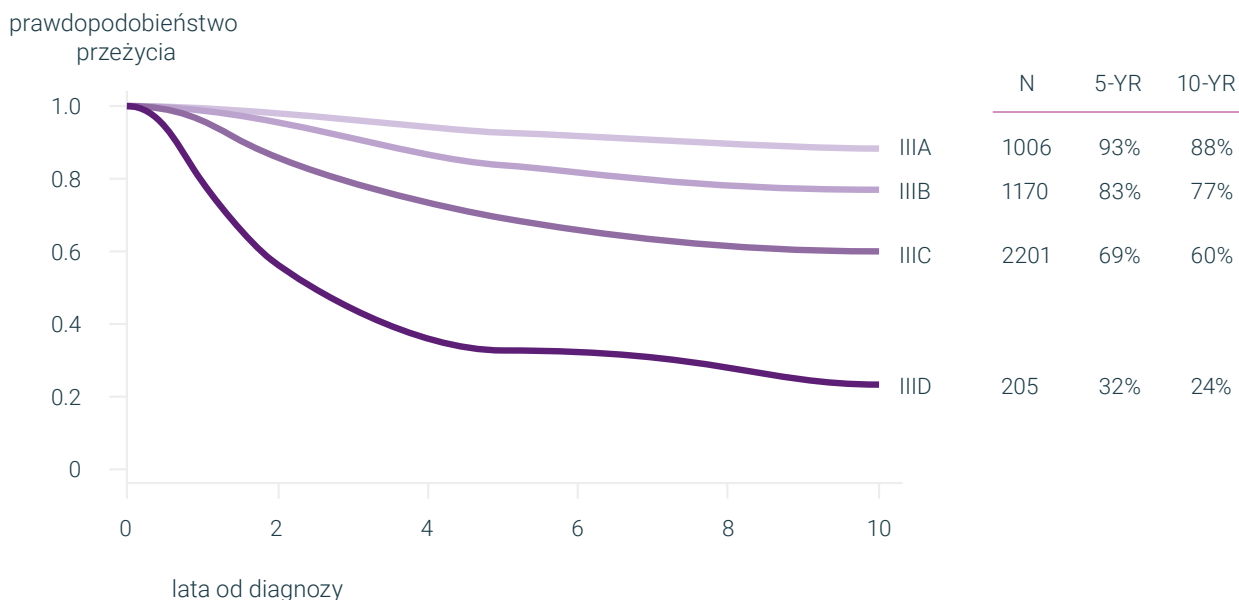
Ryc. 5. Prawdopodobieństwo pięcioletniego przeżycia u chorych z czerniakiem w zależności od stopnia zaawansowania w Europie.<sup>12</sup>



Przeżycie związane z chorobą u pacjentów z czerniakiem stopnia III istotnie różni się w zależności od podtypu. Najgorsze rokowanie obserwuje się u chorych z czerniakiem stopnia IIIC i IIID:

- IIIC: 5- i 10-letnie przeżycie odpowiednio: 69% i 60%;
- IIID: 5- i 10-letnie przeżycie odpowiednio: 32% i 24%.<sup>5</sup>

Ryc. 6. Przeżycie związane z chorobą u chorych z czerniakiem stopnia III.<sup>5</sup>



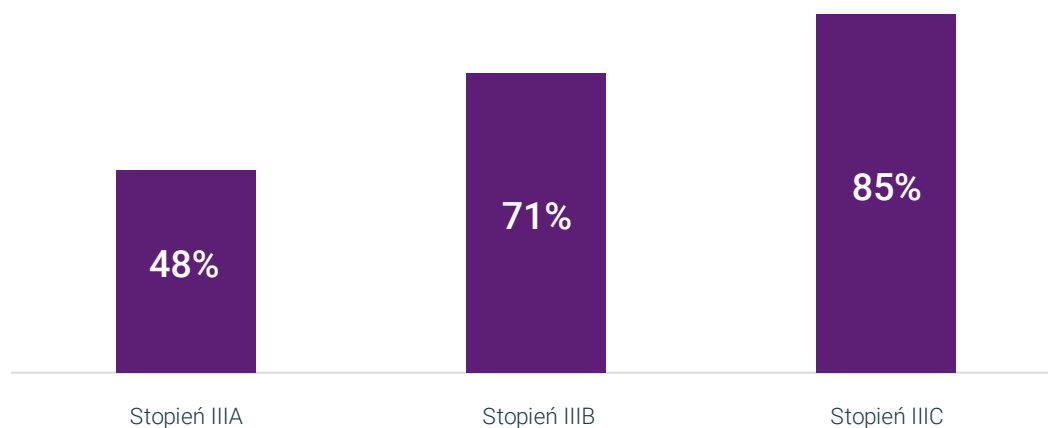
## Ryzyko nawrotu choroby

Wraz z kolejnymi stopniami zaawansowania czerniaka istotnie wzrasta ryzyko nawrotu choroby:

- stopień III vs stopień I: 12-krotne zwiększenie ryzyka nawrotu choroby;
- stopień IV vs stopień I: 16-krotne zwiększenie ryzyka nawrotu choroby.<sup>13</sup>

Pacjenci z czerniakiem stopnia III po całkowitej resekcji są nadal narażeni na wysokie ryzyko nawrotu choroby. Wśród chorych z czerniakiem stopnia IIIC po resekcji aż 85% doświadczyło nawrotu choroby w ciągu 5 lat.<sup>14</sup>

Ryc. 7. Pięcioletnie ryzyko nawrotu choroby u chorych na czerniaka w stopniu III (wg TNM-AJCC rewizja 7) po resekcji.<sup>14</sup>



## Obciążenie chorobą z perspektywy społecznej

Choroby generują nie tylko koszty samego leczenia. Jeśli umierają osoby w wieku produkcyjnym, to ich wiedza, umiejętności i doświadczenie nie są już wykorzystywane do wytwarzania dóbr i usług, które byłyby dostępne dla całego społeczeństwa. Wartość produktu niewytworzonego w gospodarce ze względu na przedwczesne zgony oraz na absencję chorobową określa się w ekonomii zdrowia mianem *kosztów pośrednich*<sup>15</sup>, które są jedną z kategorii kosztów z tzw. *perspektywy społecznej*.

**Koszty pośrednie** = wartość produktu niewytworzonego z powodu choroby

**Kosztom pośrednim nie towarzyszy faktyczny przepływ pieniędzy, natomiast są one ilościowym wyrażeniem ciężkości choroby dla funkcjonowania gospodarki w wyniku niewykorzystania lub utraty kapitału ludzkiego zgromadzonego w chorych.**

Wg metody *kapitału ludzkiego* (ang. *human capital approach*) koszty pośrednie szacuje się np. jako czas utraconej aktywności zawodowej pomnożony przez wartość tego czasu, określoną często jako wartość pracownika dla pracodawcy i mierzoną wynagrodzeniem wraz z pochodnymi.<sup>16</sup>

### Oszacowanie kosztów pośrednich

= czas utraconej aktywności **x** wartość jednostki czasu z powodu choroby

Czas utraconej aktywności to m.in. czas na zwolnieniach lekarskich (zamiast w pracy) oraz lata życia w wieku produkcyjnym utracone w wyniku przedwczesnych zgonów (w porównaniu do dalszego średniego trwania życia w ogólnej populacji) – te dwie składowe oszacowano poniżej. Ze względu na brak wiarygodnych danych pominięto koszt obniżonej produktywności w pracy (tzw. prezenteizm) oraz wpływ choroby na zmniejszenie wskaźnika zatrudnienia.

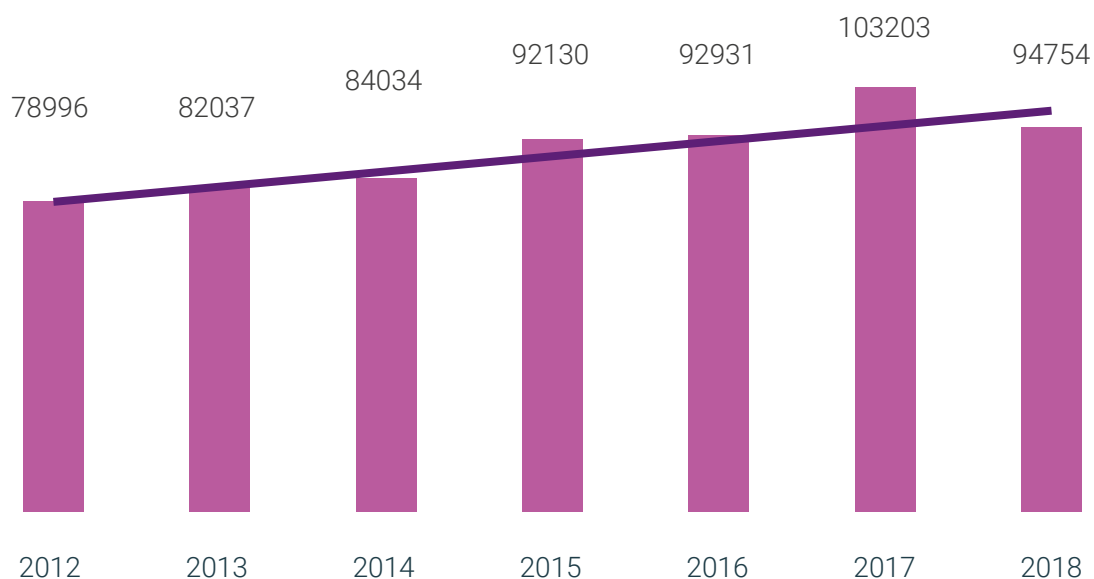
Z powodu czerniaka w 2018 roku odnotowano **94 754 dni nieobecności**.<sup>17</sup>

Wartość jednego dnia pracy można przyjąć na poziomie 295,93 zł, wynikającym ze średniego wynagrodzenia w gospodarce narodowej w Polsce w 2018 r. (4585,03 zł)<sup>18</sup> z uwzględnieniem kosztów pracodawcy (wzrost do 5524,05 zł)<sup>19</sup> i liczby dni roboczych i standardowego urlopu w roku (250-26)<sup>20</sup>.

**Roczny koszt pośredni absencji chorobowej z powodu czerniaka to ok. 28 milionów złotych.**

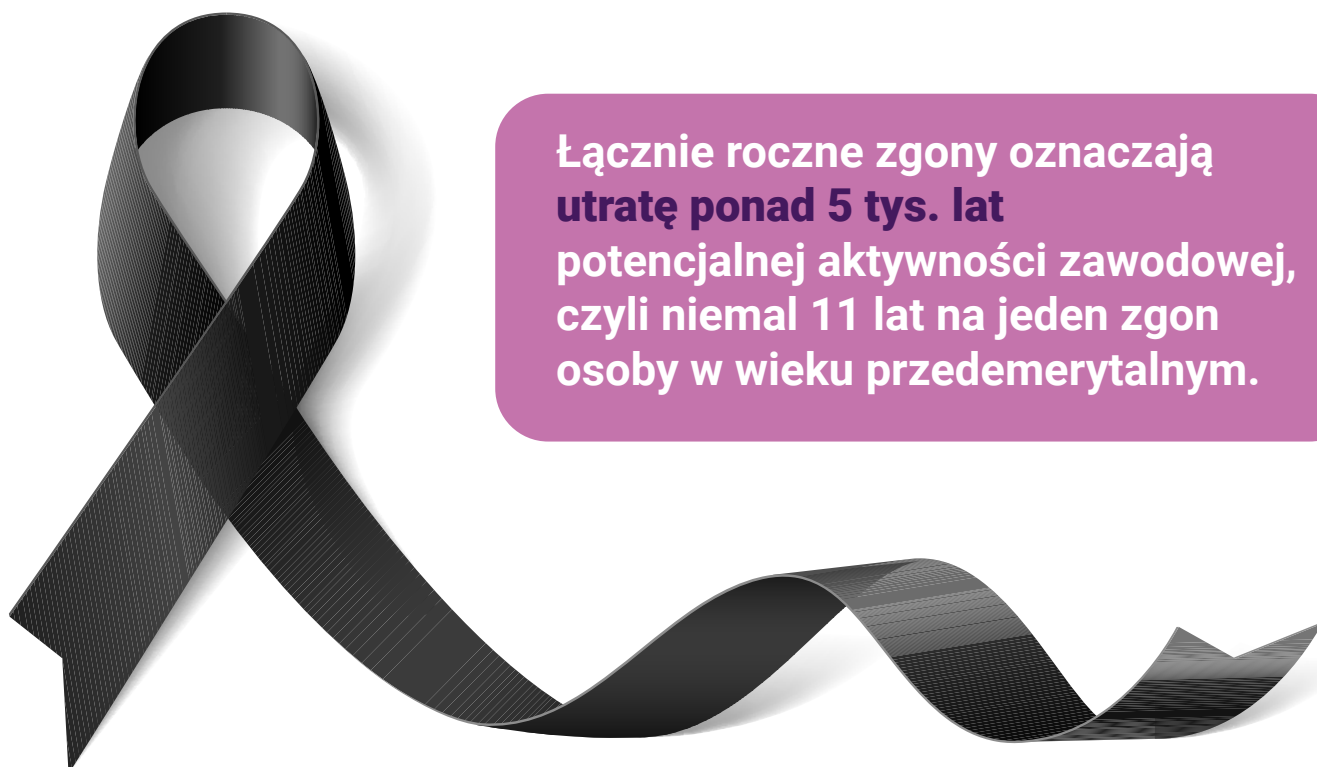
Wielkość absencji chorobowej rośnie w czasie średnio o ok. 3500 dni rocznie (za wyjątkiem różnicy między 2017 i 2018, z uwagi na szczególnie dużą absencję w roku 2017). Tak więc koszty pośrednie związane ze zwolnieniami rosną o ok. 1 milion złotych rocznie.

Ryc. 8. Liczba dni absencji chorobowej z powodu czerniaka rocznie dla lat 2012-2018. Z roku na rok liczba ta rośnie średnio o ok. 3500.



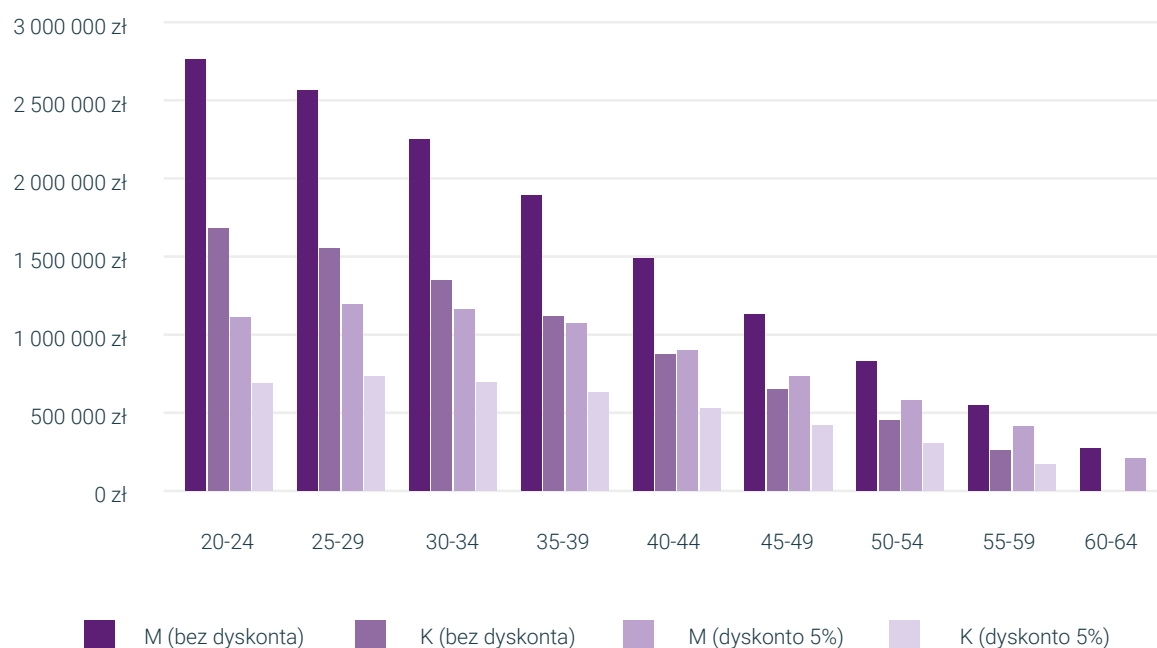
Spośród wszystkich zgonów chorych na czerniaka niemal połowa dotyczy osób wciąż w wieku produkcyjnym (ok. 460 osób rocznie w okresie 2008-2010)<sup>21</sup> co oznacza utratę wielu lat potencjalnej aktywności zawodowej do momentu osiągnięcia ustawowego wieku emerytalnego (dodatkowo niektóre osoby pracują po osiągnięciu tego wieku).

Na przykład roczne zgony w grupie mężczyzn w wieku 50-54 lat oznaczają łącznie utratę ok. 650 tak określonych lat potencjalnej aktywności zawodowej (> 11 lat na jeden zgon).



W obliczeniach uwzględniono zmieniające się z wiekiem i płcią średnie wynagrodzenie oraz wskaźnik zatrudnienia. Na przykład zgon pięćdziesięciolatka odpowiada kosztowi pośredniemu równemu ok. 950 tys. PLN. Ze względu na mniejszą aktywność zawodową kobiet i niższe średnie wynagrodzenia zgon pięćdziesięciolatki odpowiada kosztowi równemu nieco ponad 500 tys. PLN. Oszacowania zmniejszają się, jeśli uwzględnimy dyskontowanie, tj. mniejszą wartość bieżącą przyszłych kosztów (standardowo stopą 5% rocznie).

Ryc. 9. Koszt pośredni związany z przedwczesną śmiertelnością i utratą lat potencjalnej aktywności zawodowej dla jednego zgonu w zależności od płci (K = kobiety, M = mężczyźni), przedziału wieku i ewentualnego uwzględnienia dyskontowania przyszłych wartości.



**Łączny koszt pośredni przedwczesnej rocznej śmiertelności wynosi 351 milionów złotych bez dyskontowania (221 milionów złotych z dyskontowaniem).**

Całkowity oszacowany roczny koszt pośredni czerniaka (absencji chorobowej i przedwczesnej śmiertelności) wynosi ok.:

- **380 milionów złotych (bez dyskontowania)**
- **250 milionów złotych (z dyskontowaniem)**

lub inaczej:

- **odpowiednio 103 tys. zł lub 68 tys. zł na jedno zachorowanie.**





**Konieczne jest zapewnienie chorym z czerniakiem kompleksowego leczenia, które obejmuje innowacyjne terapie o udowodnionej skuteczności, uwzględnione w aktualnych wytycznych klinicznych.**

## 2. Potrzeba kliniczna



Najważniejszym celem leczenia czerniaka jest opanowanie procesu chorobowego, uniknięcie wznowy miejscowej i przerzutów odległych oraz wydłużenie przeżycia chorych.



Na szczególną uwagę zasługują chorzy z zaawansowaną postacią czerniaka, u których przeżycie i ryzyko nawrotu choroby nadal nie są na zadowalającym poziomie.



Konieczne jest zapewnienie chorym z czerniakiem kompleksowego leczenia, które obejmuje innowacyjne terapie o udowodnionej skuteczności, uwzględnione w aktualnych wytycznych klinicznych.



Istnieje silna, niezaspokojona potrzeba kliniczna zapewnienia chorym na czerniaka w stopniu zaawansowana III i IV powszechnego dostępu do terapii adjuwantowej.

Wprowadzenie skutecznych systemowych terapii adjuwantowych to największy postęp w leczeniu resekcyjnego czerniaka w ciągu ostatnich 2 lat, a oczekiwany od kilkudziesięciu przez onkologów zajmujących się tym nowotworem. Rokowanie chorych na czerniaki w stopniach zaawansowania III-IV nawet po doszczętnej resekcji zmian jest niezwykle zróżnicowane i w dużej mierze związane z wysokim ryzykiem nawrotu choroby. Pozytywne wyniki badań spowodowały, że systemowe leczenie uzupełniające w omawianej grupie chorych na czerniaki jest standardem postępowania. Zarówno immunoterapia anti-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab) w całej grupie chorych w stopniu III, jak i leczenie ukierunkowane molekularnie inhibitorami BRAF i MEK (dabrafenib z trametynibem) w grupie chorych z obecnością mutacji BRAF stosowane uzupełniająco przez rok, przynoszą bezwzględne zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby o 20% (model cure rate wskazuje na około 17% dodatkowo trwale wyleczonych chorych) i zmniejszenie ryzyka względnego o 30-50%. Jest to jeden z najlepszych wyników w onkologii w ostatnich latach i stąd konieczność pilnego uwzględnienia tych terapii w ramach programu lekowego zamiast żmudnego procesu RDTL dla polskich pacjentów. Jest to zgodne z polskimi i międzynarodowymi wytycznymi postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.




**Narodowy  
Instytut  
Onkologii**

im. Marii Skłodowskiej-Curie  
Państwowy Instytut Badawczy

**Prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski**

Kierownik Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków  
Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie  
Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie.



**Terapia adjuwantowa** jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby chorych z czerniakiem wysokiego ryzyka.

### 3. Nowoczesne leczenie farmakologiczne

---

**W wytycznych klinicznych rekomendowanych jest wiele nowych i skutecznych technologii lekowych w leczeniu czerniaka, w tym także stosowanych w ramach terapii uzupełniającej (adjuwantowej) po resekcji u chorych z zaawansowaną postacią choroby.**

W wytycznych klinicznych uwzględniono szereg innowacyjnych terapii – immunoterapii i terapii celowanych molekularnie. Możliwość zastosowania konkretnych leków/schematów terapeutycznych zależy od stopnia zaawansowania czerniaka, obecności mutacji oraz linii leczenia.<sup>22</sup>

W ostatnich latach na szczególną uwagę zasługuje terapia adjuwantowa czerniaka – stosowanie leczenia bezpośrednio po resekcji, a nie dopiero po nawrocie choroby.



W połowie 2018 roku Komisja Europejska zatwierdziła pierwszą terapię adjuwantową w leczeniu czerniaka – niwolumab.<sup>23</sup> Kolejnymi terapiami zatwierdzonymi przez Komisję Europejską były dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem i pembrolizumab.<sup>24,25</sup>



Terapia adjuwantowa jest rekomendowana w najnowszych wytycznych europejskich i amerykańskich z 2019 roku.<sup>22,26</sup>

Tab. 2. Immunoterapia i terapie celowane molekularnie uwzględnione w najnowszych wytycznych europejskich i amerykańskich z 2019 roku w leczeniu czerniaka.<sup>22,26</sup>

	Brak mutacji	Mutacja BRAF	Mutacja KIT	Mutacja NTRK
<b>Leczenie adjuwantowe</b>				
	niwolumab	dabrafenib/trametynib	–	–
	pembrolizumab			
	ipilimumab w wysokich dawkach*			
<b>Leczenie nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka</b>				
<b>I linia</b>	niwolumab	dabrafenib/trametynib	–	–
	pembrolizumab	wemurafenib/kobimetynib		
	niwolumab/ipilimumab	enkorafenib/binimetynib		
<b>II i kolejne linie</b>	niwolumab	dabrafenib/trametynib	imatynib*	arotrektynib*
	pembrolizumab	wemurafenib/kobimetynib		
	niwolumab/ipilimumab	enkorafenib/binimetynib		
	ipilimumab			
	ipilimumab/talimogen*			

\* leki/schematy terapeutyczne niezarejestrowane w EMA w leczeniu czerniaka

**Obiecujące wyniki badań klinicznych sugerują, że w niedalekiej przyszłości systemowa terapia uzupełniająca (adjuwantowa) u chorych z czerniakiem wysokiego ryzyka będzie stanowiła standard terapeutyczny.<sup>27</sup>**

## 4. Korzyści zdrowotne terapii adjuwantowej

**Celem leczenia adjuwantowego jest zmniejszenie ryzyka wznowy miejscowej i przerzutów odległych, a tym samym poprawa rokowania chorego.**

Terapie adjuwantowe to metody tzw. uzupełniające, które stosuje się bezpośrednio po leczeniu chirurgicznym w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby (wznowy miejscowej i przerzutów odległych), co powoduje poprawę rokowania chorego.<sup>28</sup>

Wykazana w badaniach klinicznych redukcja ryzyka nawrotu choroby lub zgonu po zastosowaniu terapii adjuwantowych wynosi od 25% do 51%. Istnieje kilka alternatywnych terapii adjuwantowych, dla których badania kliniczne były zaprojektowane w różny sposób. Pembrolizumab, dabrafenib w skojarzeniu z trametynem oraz ipilimumab (zarejestrowany jedynie przez Amerykańską Agencję Żywności i Leków w tym wskazaniu) porównywane były z placebo, natomiast niwolumab – z aktywnym komparatorem (ipilimumabem).



Terapia adjuwantowa ipilimumabem była bardziej skuteczna niż placebo w leczeniu chorych z czerniakiem stopnia III po resekcji. Jej efekty to:

- redukcja ryzyka nawrotu choroby lub zgonu o 25%;
- redukcja ryzyka zgonu o 27%;
- redukcja ryzyka przerzutów odległych lub zgonu o 24%.<sup>29</sup>



Wśród pacjentów po resekcji czerniaka w stadium IIIB, IIIC lub IV wykazano znacznie większą skuteczność leczenia uzupełniającego niwolumabem w porównaniu z leczeniem ipilimumabem (aktywnym komparatorem). Efektem są:

- redukcja ryzyka nawrotu choroby lub zgonu o 34%;
- zwiększenie 1-letniego przeżycia wolnego od nawrotu choroby: 70,5% vs 60,8%.
- redukcja ryzyka przerzutów odległych lub zgonu o 24%.<sup>30,31</sup>

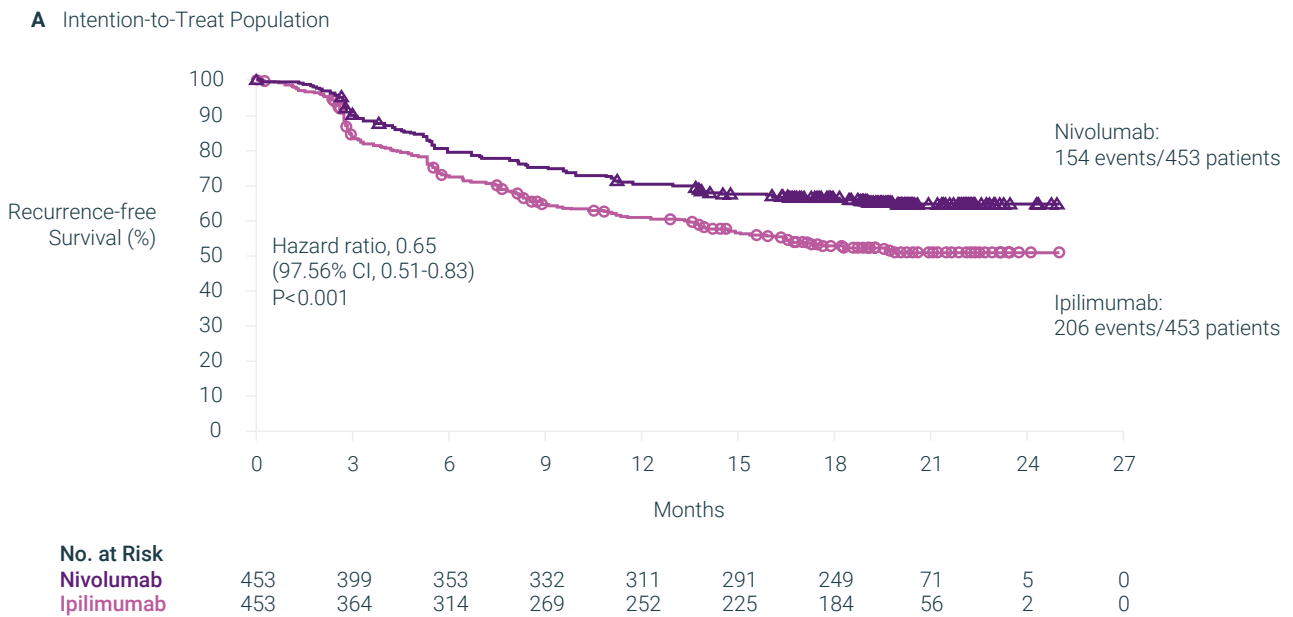


Udowodniono znacznie lepszą tolerancję niwolumabu w porównaniu do ipilimumabu. Efektami są:

- redukcja ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia 3 – 4: 14,4% vs 45,9%;
- redukcja ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych: 9,7% vs 42,6%.<sup>30</sup>



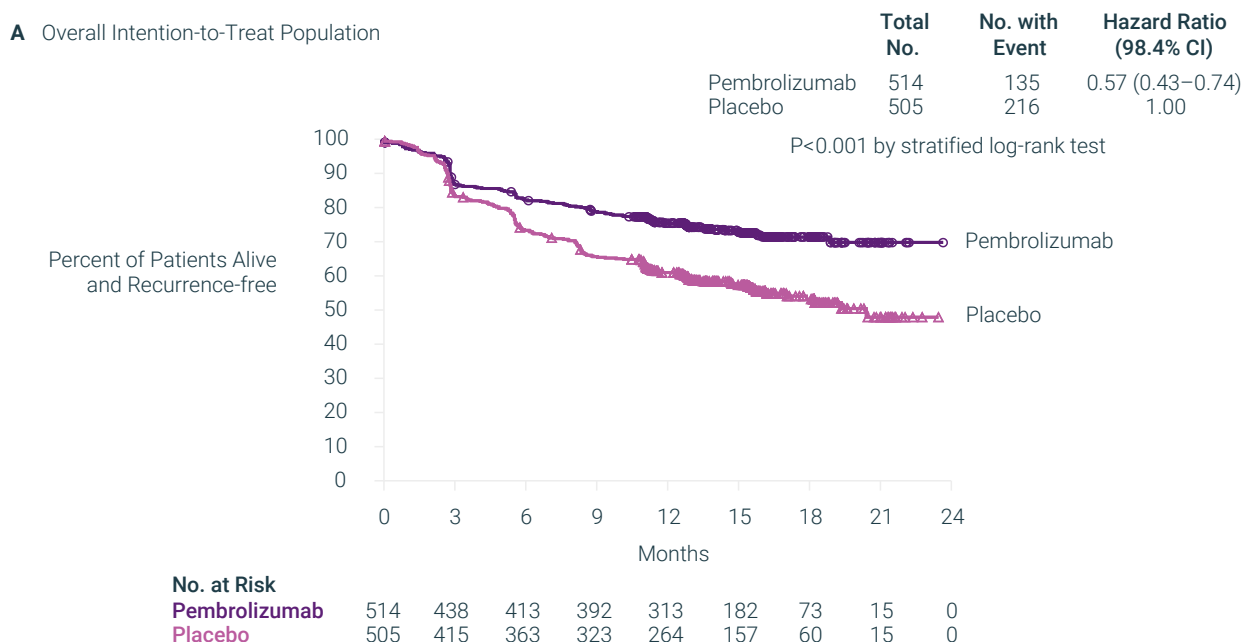
Ryc. 10. Przeżycie wolne od nawrotu choroby u chorych z czerniakiem po resekcji w grupach niwolumabu i ipilimumabu stosowanych jako leczenie adjuwantowe (CheckMate 238).<sup>30</sup>



Wykazano znacznie większą skuteczność terapii adjuwantowej pembrolizumabem w porównaniu do placebo w leczeniu chorych z czerniakiem stopnia III wysokiego ryzyka. Efekty to:

- redukcja ryzyka nawrotu choroby lub zgonu o 43%;
- zwiększenie 1-rocznego przeżycia wolnego od nawrotu choroby: 75,4% vs 61,0%.<sup>32</sup>

Ryc. 11. Przeżycie wolne od nawrotu choroby u chorych z czerniakiem po resekcji w grupach pembrolizumabu i placebo stosowanych jako leczenie adjuwantowe (KEYNOTE 054).<sup>32</sup>

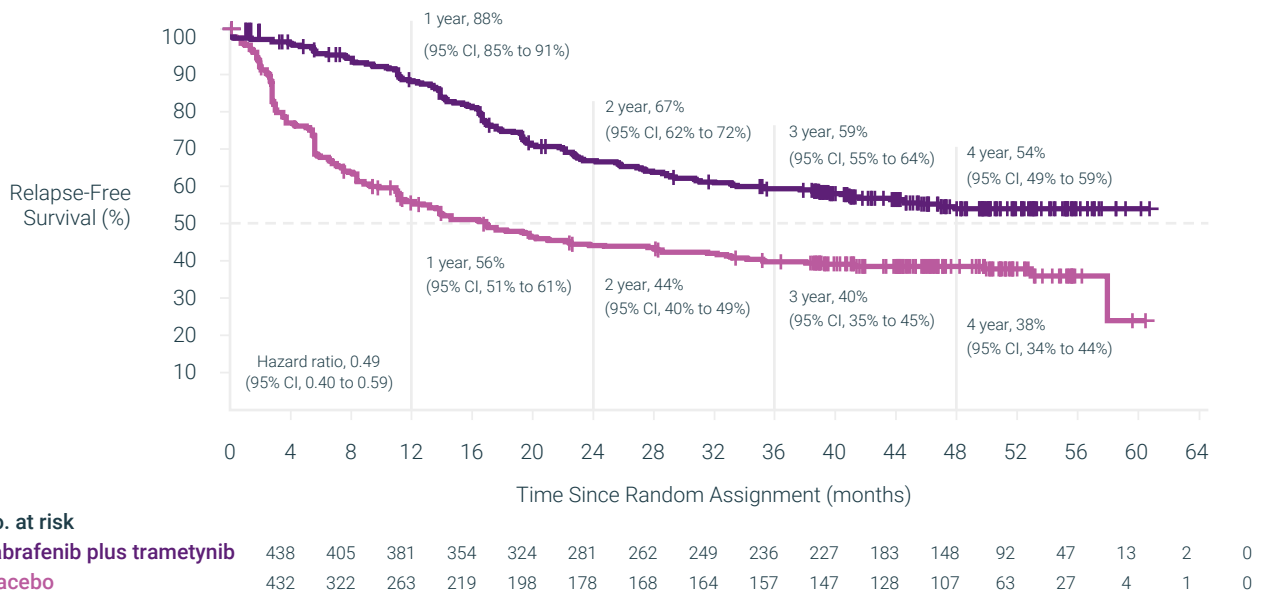




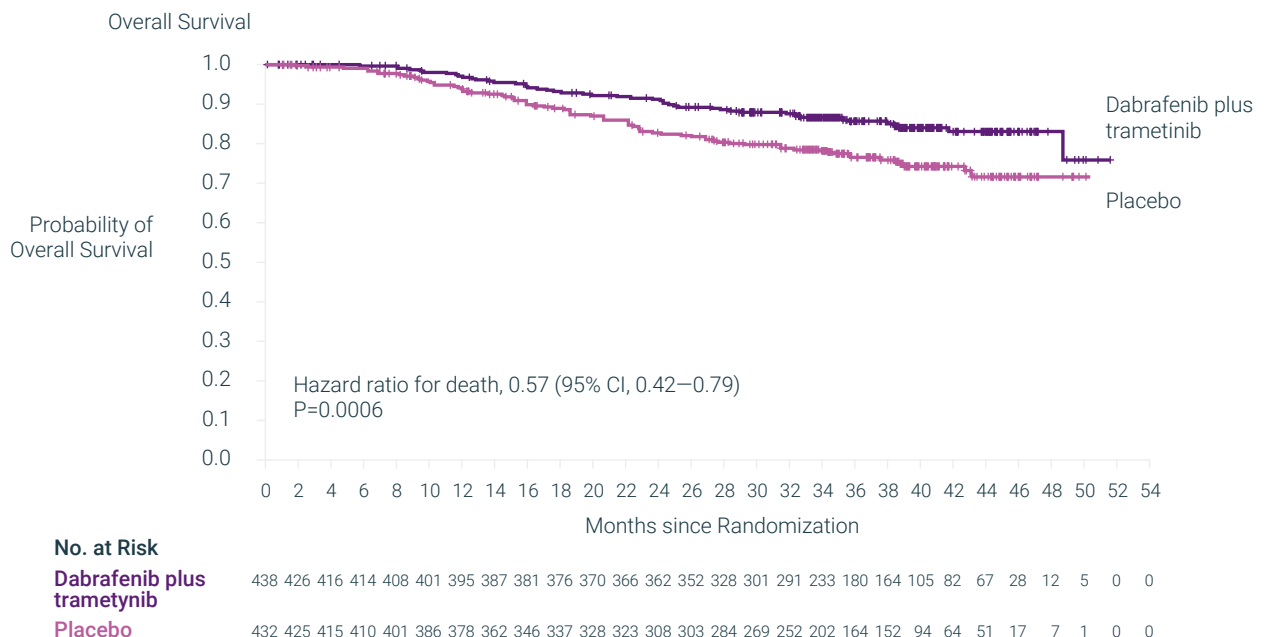
Wykazano znacznie większą skuteczność terapii adjuwantowej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu do placebo w leczeniu chorych z czerniakiem w stadium III z mutacjami BRAF V600E lub V600K. Jej efekty to:

- redukcja ryzyka nawrotu choroby lub zgonu o 51%;
- zwiększenie 1-rocznego przeżycia wolnego od nawrotu choroby: 88% vs 56%;
- redukcja ryzyka zgonu o 43%;
- redukcja ryzyka przerzutów odległych lub zgonu o 47%.<sup>33,34</sup>

Ryc. 12. Przeżycie wolne od nawrotu choroby u chorych z czerniakiem po resekcji w grupach dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem i placebo stosowanych jako leczenie adjuwantowe (COMBI-AD).<sup>34</sup>



Ryc. 13. Przeżycie całkowite u chorych z czerniakiem po resekcji w grupach dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem i placebo stosowanych jako leczenie adjuwantowe (COMBI-AD).<sup>33</sup>



Tab. 3. Najnowsze wyniki skuteczności leków zarejestrowanych w EMA w leczeniu adjuwantowym czerniaka.†

Badanie	EORTC 18071 <sup>29</sup>		EORTC 1325/KEYNOTE 054 <sup>32</sup>		CheckMate 238 <sup>30,31</sup>		COMBI-AD <sup>32,34</sup>	
Interwencja	ipilimumab	placebo	pembrolizumab <sup>^</sup>	placebo <sup>^</sup>	niwolumab	ipilimumab	dabrafenib+trametynib	placebo
1-roczyzny RFS, %	–	–	75,4	61,0	70,5	60,8	88	56
1,5-roczyzny RFS, %	–	–	–	–	66,4	52,7	–	–
2-letni RFS, %	–	–	–	–	62,6	50,2	67	44
3-letni RFS, %	–	–	–	–	–	–	59	40
4-letni RFS, %	–	–	–	–	–	–	54	38
7-letni RFS, %	39,2	30,9	–	–	–	–	–	–
RFS, HR [95%CI]	0,75*	–	0,57*	–	0,66*, <sup>^,^^</sup>	–	0,49*	–
1-roczyzny OS, %	–	–	–	–	80,2	73,4	–	–
3-letnie OS, %	–	–	–	–	–	–	86	77
7-letnie OS, %	60,0	51,3	–	–	–	–	–	–
OS, HR [95%CI]	0,73*	–	–	–	0,65-0,72 (najgorszy scenariusz: 0,82-0,84)*, <sup>^,^^</sup>	–	0,57*	–
1-roczyzny DMFS, %	–	–	–	–	–	–	91	70
2-letnie DMFS, %	–	–	–	–	70,5	63,7	77	60
3-letnie DMFS, %	–	–	–	–	–	–	71	57
4-letnie DMFS, %	–	–	–	–	–	–	67	56
7-letnie DMFS, %	44,5	36,9	–	–	–	–	–	–
DMFS, HR [95%CI]	0,76*	–	–	–	0,73*	–	0,53*	–

RFS – przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. *recurrence-free survival/relapse-free survival*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); DMFS – przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. *distant metastasis-free survival*); † dodatkowo przedstawiono wyniki badania umożliwiającego porównanie niwolumabu z brakiem stosowania leczenia adjuwantowego (badanie EORTC 18071, ipilimumab vs placebo); ^ wy-niki dla populacji ITT (zgodnej z zaplanowanym leczeniem, ang. *Intention-to-Treat*); ^^ dane przewidywane na podstawie Coart 2019<sup>35</sup>; ^^ dane na podstawie Weber 2018<sup>31</sup>; \* wynik istotny statystycznie (p<0,05).



Wyniki skuteczności analizowanych terapii adjuwantowych są spójne dla poszczególnych stopni czerniaka, co oznacza, że korzyść kliniczną mogą odnieść także chorzy, u których rokowanie jest najgorsze.

Tab. 4. Przeżycie wolne od nawrotu choroby w zależności od podstopnia czerniaka dla leków zarejestrowanych w EMA w leczeniu adjuwantowym (HR).†<sup>32,29,30,34</sup>

Badanie	Porównanie	Stopień czerniaka			
		IIIA	IIIB	IIIC	IV
<b>EORTC 18071</b>	Ipilimumab vs placebo	0,86	0,81	<b>0,69*</b>	–
<b>EORTC 1325/ Keynote 054</b>	Pembrolizumab vs placebo	0,38	<b>0,58*</b>	<b>0,58*</b>	–
<b>Checkmate 238</b>	Niwolumab vs ipilimumab	–	<b>0,67<sup>^</sup></b>	<b>0,65*</b>	0,63 – 1,00**
<b>COMBI-AD</b>	Dabrafenib+ trametynib vs placebo	0,58	<b>0,49*</b>	<b>0,46*</b>	–

† stopnie czerniaka zgodnie z 7 edycją systemu klasyfikacji nowotworów wg *American Joint Committee on Cancer*;  
\* wynik istotny statystycznie ( $p < 0,05$ ); <sup>^</sup> wynik na granicy istotności statystycznej; \*\* HR=0,63 dla stopnia IV M1a/b (14% chorych w badaniu), HR=1,00 dla stopnia IV M1c (4% chorych w badaniu).

**Stosowanie leczenia adjuwantowego czerniaka związane jest z istotnymi korzyściami finansowymi wynikającymi z uniknięcia nawrotu choroby w kolejnych latach.**



# 5. Korzyści finansowe z terapii adjuwantowej

Zgodnie z analizami złożonymi do AOTMiT:



Stosowanie niwolumabu w leczeniu uzupełniającym czerniaka związane jest z istotną redukcją kosztów kolejnych linii leczenia czerniaka oraz kosztów monitorowania choroby.<sup>36</sup>



Wczesne zastosowanie niwolumabu może być traktowane jako inwestycja w zdrowie, gdyż pozwala na zapobieganie kosztom, które mogłyby być poniesione w przyszłości, w przypadku wystąpienia nawrotu choroby i rozwinięcia się choroby zaawansowanej.<sup>36</sup>

Ryc. 14. Korzyści finansowe terapii adjuwantowej.

**Wysoka skuteczność**  
terapii adjuwantowej

**Uniknięcie**  
**nawrotu choroby**  
w kolejnych latach

**Redukcja kosztów**  
stosowania kolejnych  
linii leczenia

Zgodnie z analizą złożoną do AOTMiT zastosowanie niwolumabu w leczeniu uzupełniającym jest związane z oszczędnościami wynikającymi z:



wysokiej skuteczności leku, która przekłada się na uniknięcie nawrotu choroby w kolejnych latach, co powoduje zmniejszenie kosztów hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych, jak również kosztów samych substancji czynnych stosowanych w zaawansowanym stadium choroby;

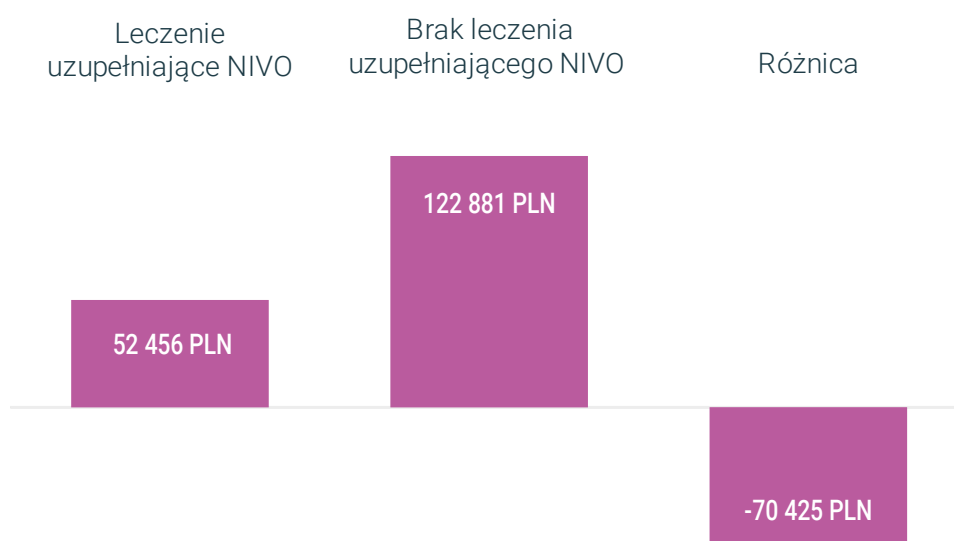


innej struktury leków stosowanych w kolejnych liniach w przypadku zastosowania leczenia uzupełniającego niwolumabem i w przypadku braku aktywnego leczenia uzupełniającego.<sup>37</sup>



W przypadku stosowania leczenia uzupełniającego niwolumabem średni koszt kolejnych linii leczenia zaawansowanego czerniaka u jednego chorego oszacowano na 52 456 PLN, natomiast w przypadku braku aktywnego leczenia uzupełniającego (obserwacja) - na 122 881 PLN. Stosowanie niwolumabu w leczeniu uzupełniającym pozwala zatem na redukcję kosztów rozwinięcia się choroby zaawansowanej, związanych z kolejnymi liniami leczenia, o 70 425 PLN u jednego chorego. Szacując populację docelową chorych kwalifikujących się do terapii adjuwantowej w Polsce na ok. 700 chorych, łączne oszczędności wynikające z zastosowania tej terapii w leczeniu czerniaka można przybliżyć kwotą prawie 50 mln PLN.<sup>37</sup>

Ryc. 15. Redukcja kosztów kolejnych linii leczenia u 1 chorego – analiza podstawowa z perspektywy NFZ.<sup>37</sup>



Redukcja kosztów kolejnych linii wynika z wydłużenia czasu do nawrotu choroby w przypadku zastosowania leczenia uzupełniającego niwolumabem, a także z różnic w stosowanych schematach terapeutycznych w przypadku zastosowania leczenia uzupełniającego i obserwacji.<sup>37</sup>

Z uwagi na wyższy koszt monitorowania choroby w stanie po nawrocie, odsunięcie w czasie wystąpienia nawrotu w przypadku stosowania niwolumabu, związane jest z generowaniem niższych kosztów monitorowania niż w przypadku braku aktywnego leczenia uzupełniającego.<sup>37</sup>



Zakładając zbliżoną skuteczność niwolumabu i innych leków immunoonkologicznych, wygenerowane oszczędności mogą być podobne.



**Leki o udowodnionej skuteczności  
w leczeniu adjuwantowym  
czerniaka nie są powszechnie  
dostępne w Polsce.**

## 6. Dostępność nowoczesnego leczenia dla chorego z czerniakiem





Pomimo szerokiej gamy zalecanych w wytycznych klinicznych i zarejestrowanych leków o udowodnionej skuteczności, ograniczenia refundacyjne utrudniają dostęp polskich chorych z czerniakiem do leczenia.

Tab. 5. Status rejestracyjny immunoterapii i terapii celowanych molekularnie wskazanych w leczeniu czerniaka.<sup>38, 39</sup>

Substancja czynna	Rejestracja w Europie	Data wprowadzenia refundacji w Polsce
<b>Leczenie adjuwantowe</b>		
niwolumab	30.07.2018	—
pembrolizumab	12.12.2018	—
ipilimumab	brak*	—
dabrafenib/trametynib	27.08.2018	—
<b>Leczenie nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka</b>		
niwolumab	19.06.2015	07.2016
pembrolizumab	17.07.2015	07.2016
niwolumab/ipilimumab <sup>^</sup>	11.05.2016/31.05.2018 <sup>^</sup>	—
ipilimumab	po I linii: 13.07.2011, niezależnie od linii: 31.10.2013	03.2014
dabrafenib	26.07.2013	—
trametynib	30.06.2014	—
dabrafenib/trametynib	25.08.2015	03.2017
wemurafenib	17.02.2012	03.2013 <sup>^^</sup>
wemurafenib/kobimetynib	brak/20.11.2015 <sup>^</sup>	03.2017
enkorafenib/binimetynib	20.09.2018	—
talimogen	16.12.2015	—
larotrektynib	brak <sup>**</sup>	—

\* rejestracja Amerykańskiej Agencji Żywności i Leków 28.10.2015; \*\* rejestracja Amerykańskiej Agencji Żywności i Leków 26.11.2018; <sup>^</sup> daty rejestracji wskazania skojarzonego dla poszczególnych leków składowych; <sup>^^</sup> refundowany w monoterapii do końca 02.2017.

Dostępne metody leczenia czerniaka w Polsce obejmują chemioterapię oraz immunoterapię/terapię celowaną molekularnie jedynie w zakresie leczenia nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka:

-  **niwolumab i pembrolizumab** – u chorych z czerniakiem stopnia III (nieoperacyjnym) lub IV (program lekowy B.59);
-  **ipilimumab** – u chorych z czerniakiem stopnia III (nieoperacyjnym) lub IV, w II linii (program lekowy B.59);
-  **dabrafenib w skojarzeniu z trametynybem** – u chorych z nieresekcyjnym (stopień IIIC) lub przerzutowym (stopień IV) czerniakiem z mutacją BRAF V600 (program lekowy B.72);
-  **wemurafenib w skojarzeniu z kobimetynibem** – u chorych z nieresekcyjnym (stopień III) lub przerzutowym (stopień IV) czerniakiem z mutacją BRAF V600 (program lekowy B.48).<sup>40</sup>

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne ujednoczenie powyższych programów lekowych i połączenie w jeden wspólny program leczenia czerniaka.<sup>41</sup>

Liczba pacjentów z nieresekcyjnym/przerzutowym czerniakiem leczonych immunoterapią i terapią celowaną molekularnie w Polsce systematycznie rośnie.

Tab. 6. Dane NFZ dotyczące świadczeń finansowanych w leczeniu czerniaka (kod ICD-10: C.43 jako wskazanie główne lub współistniejące) przez NFZ w latach 2015-2018.<sup>42</sup>

<b>Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg. ICD-10 (główne lub współistniejące): C43 Czerniak złośliwy (z rozszerzeniami) leczonych substancją czynną</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>
Dabrafenib*	22	223	323	388
Wemurafenib**	421	295	206	210
<b>Łącznie leczeni iBRAF (unikatowi pacjenci)</b>	<b>443</b>	<b>518</b>	<b>525</b>	<b>597</b>
Ipilimumab	263	166	95	120
Niwolumab***	–	134	396	538
Pembrolizumab***	–	148	356	410
<b>Łącznie leczeni immunoterapią (unikatowi pacjenci)</b>	<b>640</b>	<b>857</b>	<b>1 165</b>	<b>1 451</b>

BRAF - inhibitory BRAF;

\* dabrafenib włączono do refundacji od 01.07.2015 r.;

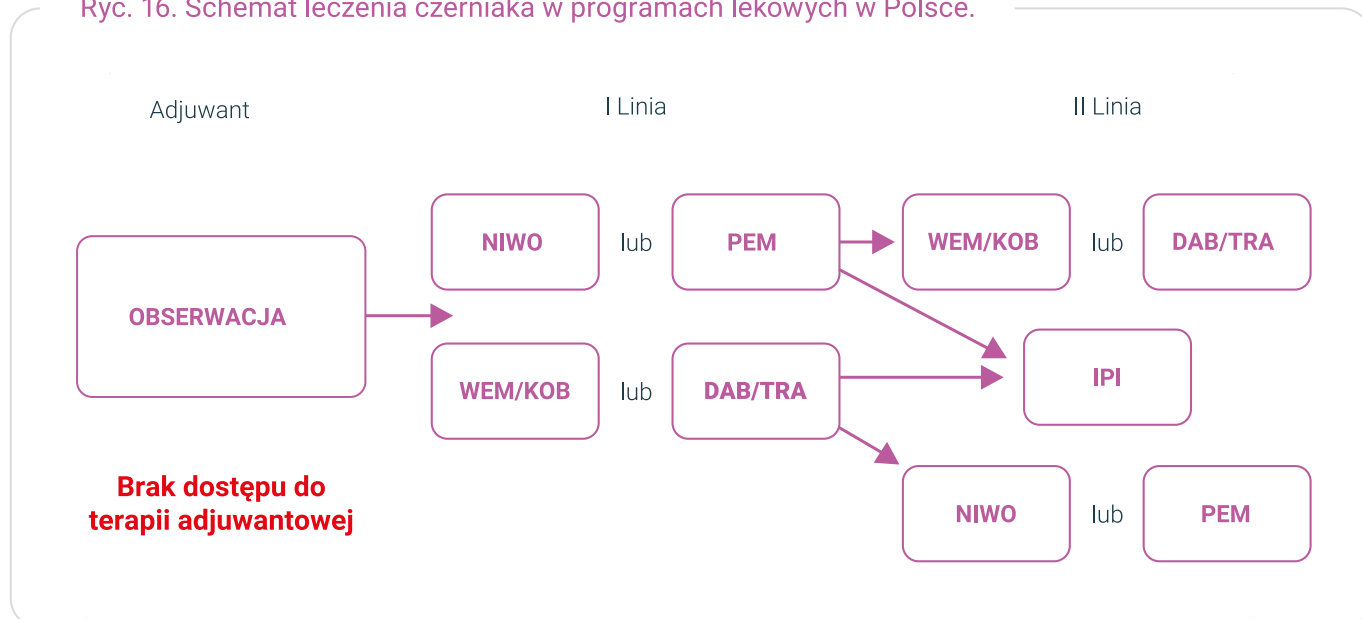
\*\* wemurafenib włączono do refundacji od 01.03.2013 r. (od 01.03.2017 r. refundowany w skojarzeniu z kobimetynibem);

\*\*\* niwolumab i pembrolizumab włączono do refundacji od 01.07.2016 r.;

^ pominięto Inhibitory MEK (kobimetynib i trametynyb) są refundowane jedynie w skojarzeniu z inhibitorami BRAF.

Brak jest powszechnego dostępu w szczególności do terapii adjuwantowej, a także do terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem oraz enkorafenibem i binimetynibem.<sup>40</sup>

Ryc. 16. Schemat leczenia czerniaka w programach lekowych w Polsce.



**NIWO** – niwolumab, **PEM** – pembrolizumab, **WEM** – wemurafenib, **KOB** – kobimetynib, **DAB** – dabrafenib, **TRA** – trametynib, **IPI** – ipilimumab

Ryc. 17. Dostępność zarejestrowanych na terenie UE leków w leczeniu czerniaka w Polsce.<sup>38,40</sup>



Leki stosowane w ramach terapii adjuwantowej, ze względu na uznaną skuteczność uzyskały pozytywne rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Nie są jednak jeszcze powszechnie refundowane.

Zgodnie z opinią AOTMiT w przyszłości wszystkie leki w leczeniu adjuwantowym czerniaka **powinny być stosowane w ramach wspólnego programu lekowego.**<sup>43</sup>



Tab. 7. Leki zarejestrowane w leczeniu adjuwantowym czerniaka niedostępne w Polsce.<sup>38,40</sup>

Substancja czynna	Data zlecenia w AOTMiT	Data wydania rekomendacji	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa AOTMiT*
niwolumab	marzec 2019	28.05.2019	✓	✓
pembrolizumab	czerwiec 2019	07.08.2019	X	✓
dabrafenib/ trametynib	marzec 2019	20.05.2019	✓	✓

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; \* pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka opierającego się na efektach zdrowotnych lub też zabezpieczającego budżet płatnika.

## Dostępność terapii adjuwantowej w ramach RDTL

Pomimo braku powszechnej refundacji terapii stosowanych w leczeniu adjuwantowym czerniaka po resekcji, chorzy mogą otrzymać indywidualne finansowanie terapii adjuwantowej niwolumabem, pembrolizumabem oraz dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych (RDTL). Wszystkie te leki uzyskały pozytywne opinie dotyczące finansowania w ramach RDTL we wskazaniu leczenie uzupełniające czerniaka po radykalnej resekcji.<sup>44,45,46,47</sup>

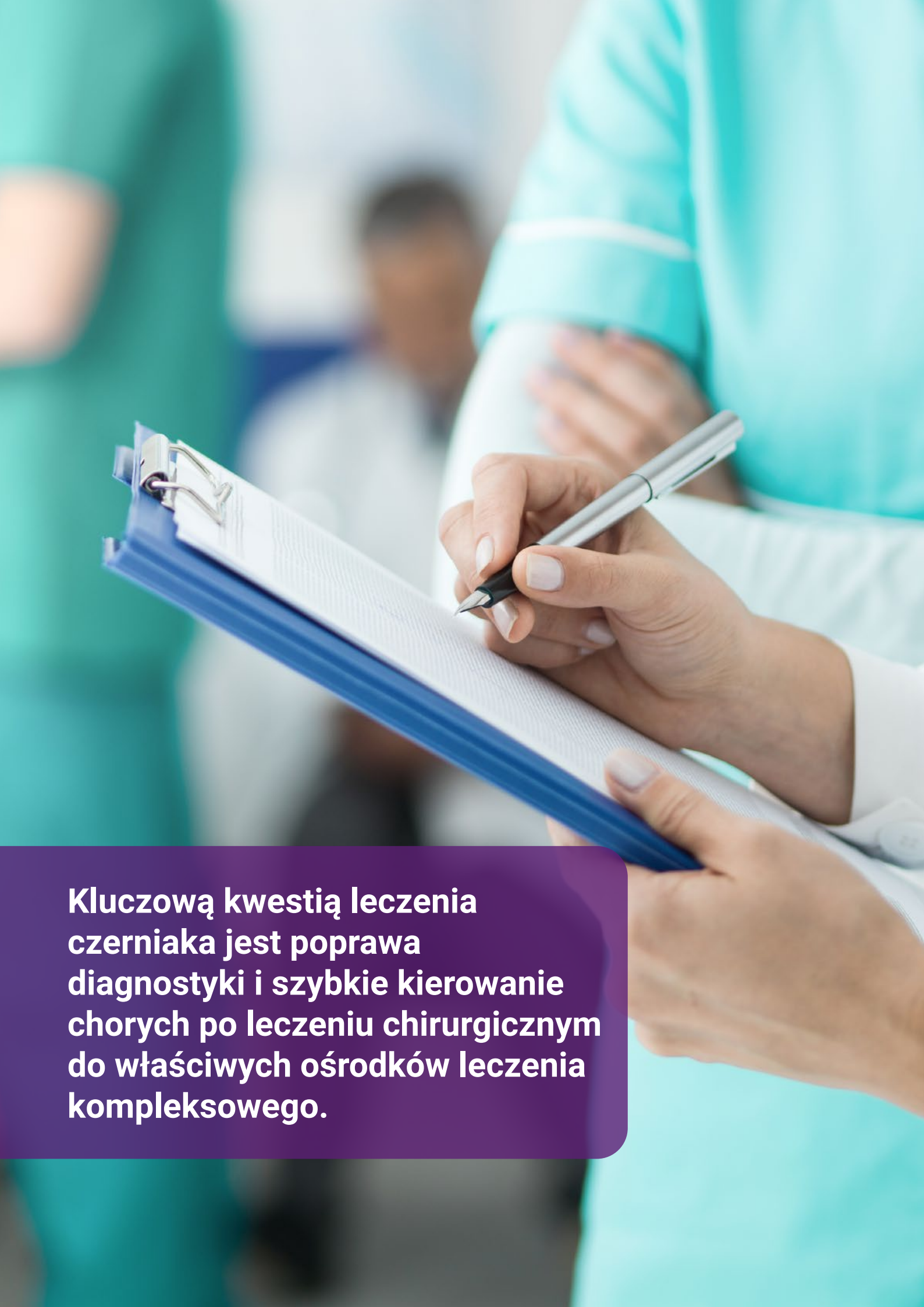
Ratunkowy dostęp do technologii lekowych to szczególny rodzaj świadczenia zdrowotnego, który polega na dostępie do leku, przy spełnieniu określonych warunków, na podstawie indywidualnej zgody Ministra Zdrowia.<sup>48</sup>

*„W przypadku uzasadnionej i wynikającej ze wskazań aktualnej wiedzy medycznej potrzeby zastosowania u świadczeniobiorcy **leku, który nie jest finansowany ze środków publicznych w danym wskazaniu**, jeżeli jest to niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia świadczeniobiorcy we wskazaniu występującym u jednostkowych pacjentów, a zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych, minister właściwy do spraw zdrowia może wydać, w drodze decyzji administracyjnej, zgodę na pokrycie kosztów tego leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej”<sup>48</sup>*

Procedura ta wymaga jednak złożenia indywidualnego dla każdego pacjenta wniosku do Ministerstwa Zdrowia, zatwierdzenia przez konsultanta wojewódzkiego lub krajowego oraz przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, co związane jest z długim czasem oczekiwania na leczenie.<sup>49</sup>

Rozwiązanie RDTL jest jedynie rozwiązaniem pomostowym w oczekiwaniu na refundację leku, a nie alternatywną ścieżką refundacyjną.<sup>50</sup>

Od momentu uzyskania pozytywnej opinii Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji **w dniu 7 marca 2019 r.** w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku niwolumab we wskazaniu: czerniak skóry w III stopniu zaawansowania (ICD10: C43) po radykalnej resekcji, leczenie uzupełniające, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych **do dnia 31 grudnia 2019 r.** uzyskano 65 zgód Ministra Zdrowia dla pacjentów z czerniakiem na leczenie adjuwantowe niwolumabem. Obecnie leczonych jest 48 pacjentów.



**Kluczową kwestią leczenia czerniaka jest poprawa diagnostyki i szybkie kierowanie chorych po leczeniu chirurgicznym do właściwych ośrodków leczenia kompleksowego.**

## 7. Kompleksowe leczenie czerniaka

W Polsce czas od pierwszej wizyty u lekarza, w trakcie której pojawiła się kwestia niepokojącej zmiany skórnej, do potwierdzenia diagnozy czerniaka wynikiem badania histopatologicznego, wynosi średnio 9 tygodni, natomiast czas od momentu potwierdzenia diagnozy czerniaka do rozpoczęcia leczenia – średnio 5 tygodni.<sup>52</sup>

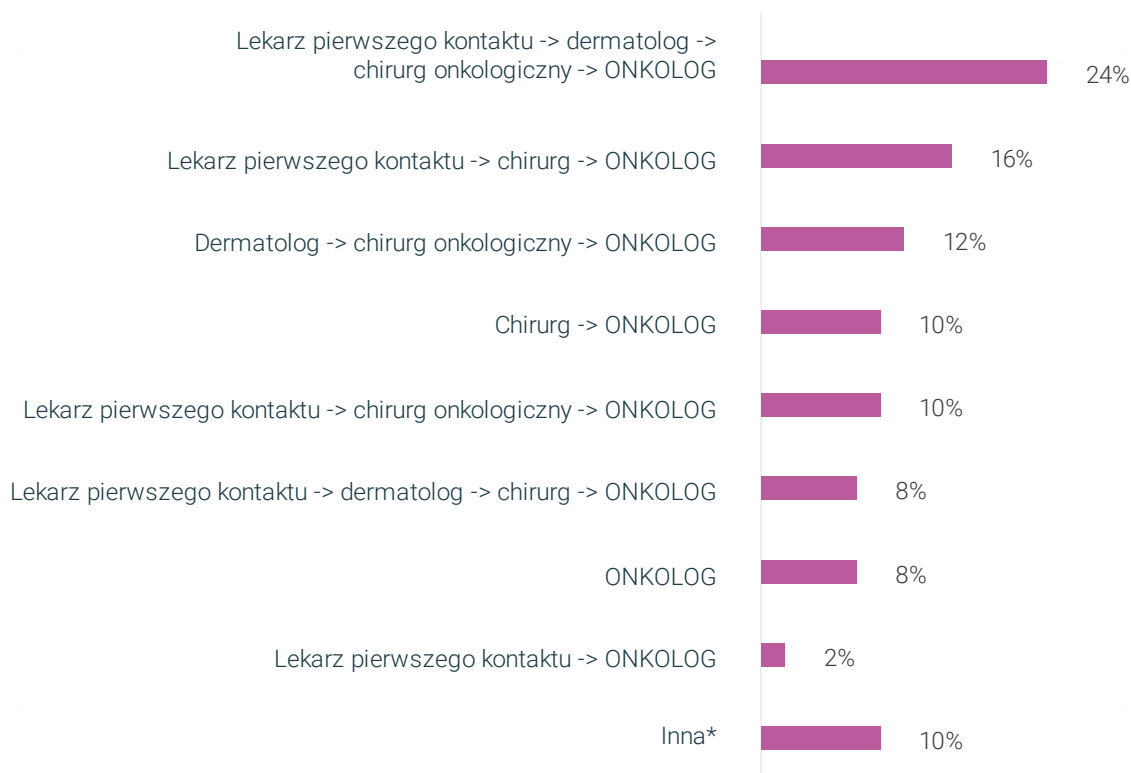
Zanim pacjent trafi do onkologa, w proces diagnostyki czerniaka najczęściej jest zaangażowany lekarz pierwszego kontaktu (u 64% pacjentów), często jest to także chirurg onkolog (46% pacjentów) lub dermatolog (44% pacjentów), rzadziej chirurg ogólny (34% pacjentów).<sup>52</sup>

Najczęściej występujące ścieżki chorych na czerniaka do momentu pierwszej wizyty u onkologa to:

➤ lekarz pierwszego kontaktu -> dermatolog -> chirurg onkologiczny -> ONKOLOG (24% pacjentów)

➤ lekarz pierwszego kontaktu -> chirurg -> ONKOLOG (16% pacjentów).<sup>52</sup>

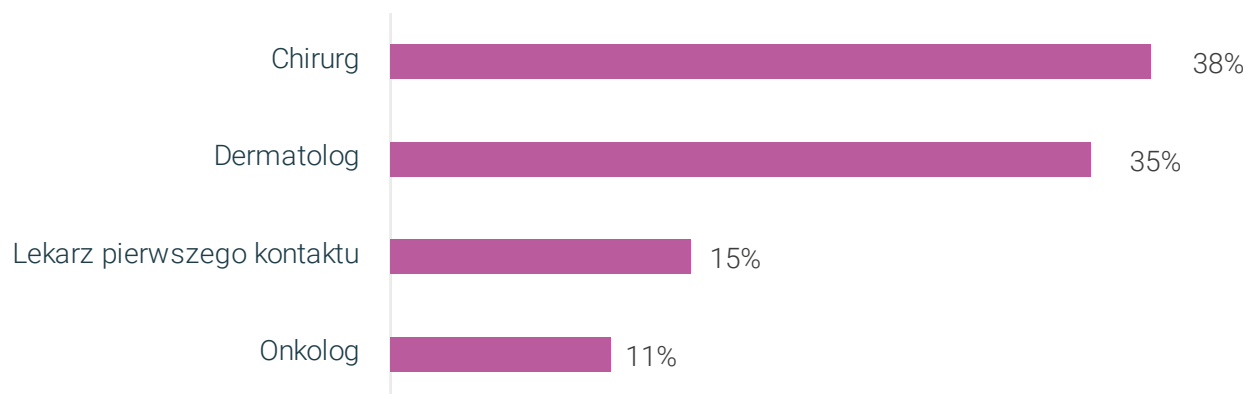
Ryc. 18 . Ścieżka pacjentów do momentu trafienia pod opiekę onkologa.<sup>52</sup>



\* stomatolog -> chirurg szczękowy -> ONKOLOG; lekarz pierwszego kontaktu -> okulista -> laryngolog -> ONKOLOG; neurolog -> neurochirurg -> ONKOLOG; lekarz pierwszego kontaktu -> laryngolog -> ONKOLOG; hematolog -> otolaryngolog -> ONKOLOG.

Ponad 70% chorych na czerniaka kwalifikujących się do leczenia uzupełniającego jest diagnozowanych u lekarzy dermatologów lub chirurgów.<sup>53</sup>

Ryc. 19. Diagnostyka czerniaka u lekarzy poszczególnych specjalności.<sup>53</sup>



Znajomość innowacyjnego leczenia onkologicznego czerniaka wśród dermatologów i chirurgów może nie być wystarczająca. Konieczne jest zatem zminimalizowanie lub wyeliminowanie błędów popełnianych na pierwszym etapie diagnostyki, które rzutują na całą ścieżkę terapeutyczną i finalnie – na pogorszenie wyników leczenia.<sup>53</sup>

**Narzędziem pomocnym w procesie diagnostyki i leczenia mogłaby być karta konsultacyjna, która prowadziłaby lekarzy różnych specjalizacji (w szczególności chirurgów i dermatologów), jak również pacjenta, przez kolejne etapy i wpłynęłaby na poprawę jakości diagnostyki i efektów leczenia.<sup>53</sup>**

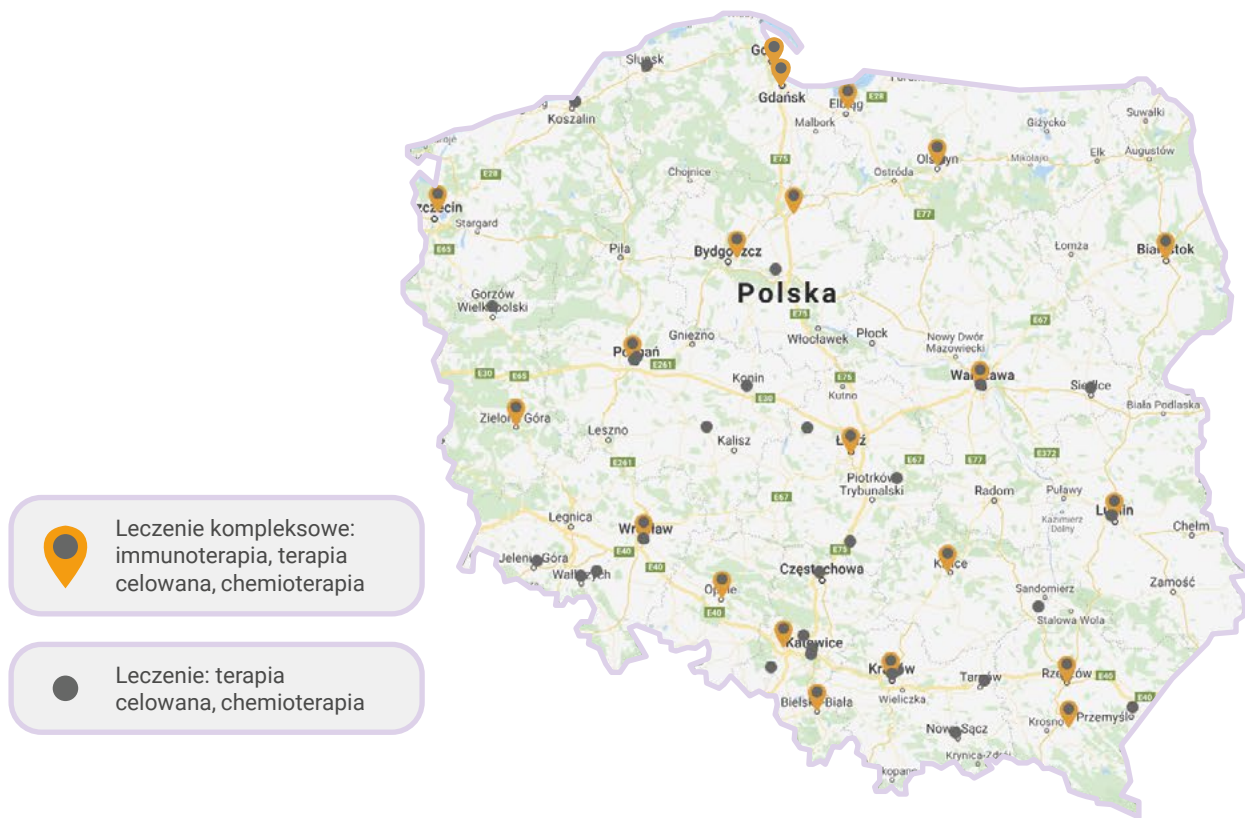
Karta konsultacyjna przeznaczona dla chorych z rozpoznaniem czerniakiem byłaby pomocna przy właściwym postępowaniu w zakresie badań diagnostycznych, jakie należy wykonać, a także przy właściwym określaniu stopnia zaawansowania czerniaka.<sup>53</sup>

Według rekomendacji European CanCer Organisation, Krajowego Konsultanta w dziedzinie chirurgii onkologicznej oraz Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej leczenie chorych na zaawansowanego czerniaka powinno być:

- prowadzone przez wielodyscyplinarny zespół doświadczonych specjalistów,
- w ośrodkach z pełnym dostępem do diagnostyki,
- z dostępem do kompleksowego leczenia.<sup>54</sup>

W Polsce zalecenia dotyczące kompleksowego leczenia spełniają 22 ośrodki.<sup>55</sup>

Ryc. 20. Mapa i lista ośrodków leczących czerniaka.<sup>55</sup>



Kluczową kwestią w efektywnym leczeniu chorego jest wybór właściwej ścieżki terapeutycznej, doświadczenie lekarzy oraz pełen dostęp do diagnostyki i szerokiego wachlarza leków.



**Masz czerniaka?  
Sprawdź, gdzie się leczyć!**



## 8. Podsumowanie



Czerniak to nowotwór o największej dynamice wzrostu liczby zachorowań. Niedoszacowanie liczby chorych z czerniakiem w Polsce powoduje, że jest on na 14 miejscu pod względem zachorowalności na nowotwory, przy średniej europejskiej na 6 miejscu.



Odsetek chorych z czerniakiem przeżywających pięć lat gwałtownie spada wraz z kolejnymi stopniami zaawansowania choroby. Istotnie wzrasta ryzyko wystąpienia nawrotu choroby.



Obserwowane w ostatnich latach postępy w leczeniu zaawansowanych postaci czerniaka są nadal niezadowalające.



Łączne roczne koszty pośrednie czerniaka (negatywnego wpływu choroby na aktywność zawodową) wynikają w zdecydowanej większości z przedwczesnej śmiertelności w okresie przedemerytalnym i wynoszą ok. 250 milionów złotych (uwzględniając dyskontowanie) lub ok. 380 milionów złotych (bez dyskontowania).



Leki o udowodnionej skuteczności w leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym) czerniaka nie są powszechnie dostępne w Polsce – dostęp do tych terapii możliwy jest jedynie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie indywidualnego dla każdego pacjenta wniosku złożonego do Ministerstwa Zdrowia, co związane jest z długim czasem oczekiwania na leczenie.



W przypadku chorych z czerniakiem w Polsce priorytetem powinno być skuteczne leczenie wydłużające przeżycie u chorych z zaawansowaną postacią choroby.



Konieczne jest zapewnienie chorym na czerniaka kompleksowego leczenia, które obejmuje innowacyjne terapie o udowodnionej skuteczności uwzględnione w aktualnych wytycznych klinicznych.



Niezbędne jest m.in. wprowadzenie zmian w strategii leczenia systemowego, obejmujących stworzenie programu lekowego dla immunoterapii w leczeniu adjuwantowym.



Kluczową kwestią w ramach kompleksowego leczenia czerniaka jest poprawa diagnostyki i kierowanie chorych kwalifikujących się do terapii adjuwantowej do właściwych ośrodków kompleksowego leczenia w możliwie szybkim czasie po leczeniu chirurgicznym.



Stosowanie leczenia uzupełniającego (adjuwantowego) czerniaka związane jest z istotnymi korzyściami finansowymi wynikającymi z uniknięcia nawrotu choroby w kolejnych latach.

# Spis tabel

Tab. 1. Stopnie zaawansowania klinicznego czerniaka. <sup>2,3,4</sup>	6
Tab. 2. Immunoterapia i terapie celowane molekularnie uwzględnione w najnowszych wytycznych europejskich i amerykańskich z 2019 roku w leczeniu czerniaka. <sup>22,26</sup>	18
Tab. 3. Najnowsze wyniki skuteczności leków zarejestrowanych w EMA w leczeniu adjuwantowym czerniaka.†	22
Tab. 4. Przeżycie wolne od nawrotu choroby w zależności od podstopnia czerniaka dla leków zarejestrowanych w EMA w leczeniu adjuwantowym (HR).† <sup>32,29,30,34</sup>	23
Tab. 5. Status rejestracyjny immunoterapii i terapii celowanych molekularnie wskazanych w leczeniu czerniaka. <sup>38,39</sup>	28
Tab. 6. Dane NFZ dotyczące świadczeń finansowanych w leczeniu czerniaka (kod ICD-10: C.43 jako wskazanie główne lub współistniejące) przez NFZ w latach 2015-2018.ˆ	29
Tab. 7. Leki zarejestrowane w leczeniu adjuwantowym czerniaka niedostępne w Polsce. <sup>38,40</sup>	31

# Spis rycin

Ryc. 1. Stopień czerniaka w chwili rozpoznania. <sup>32</sup>	6
Ryc. 2. Zachorowalność i umieralność na czerniaka w Polsce w latach 2006-2016. <sup>8</sup>	8
Ryc. 3. Szacowana liczba nowych zachorowań na nowotwory w Europie w 2018 roku. <sup>10</sup>	9
Ryc. 4. Szacowana liczba zgonów z powodu nowotworów w Europie w 2018 roku. <sup>11</sup>	9
Ryc. 5. Prawdopodobieństwo pięcioletniego przeżycia u chorych z czerniakiem w zależności od stopnia zaawansowania w Europie. <sup>1</sup>	10
Ryc. 6. Przeżycie związane z chorobą u chorych z czerniakiem stopnia III. <sup>5</sup>	11
Ryc. 7. Pięcioletnie ryzyko nawrotu choroby u chorych na czerniaka w stopniu III (wg TNM-AJCC rewizja 7) po resekcji. <sup>14</sup>	11
Ryc. 8. Liczba dni absencji chorobowej z powodu czerniaka rocznie dla lat 2012-2018. Z roku na rok liczba ta rośnie średnio o ok. 3500	13
Ryc. 9. Koszt pośredni związany z przedwczesną śmiertelnością i utratą lat potencjalnej aktywności zawodowej dla jego zgonu w zależności od płci (K = kobiety, M = mężczyźni), przedziału wieku i ewentualnego uwzględnienia dyskontowania przyszłych wartości.	14
Ryc. 10. Przeżycie wolne od nawrotu choroby u chorych z czerniakiem po resekcji w grupach <sup>30</sup>	20
Ryc. 11. Przeżycie wolne od nawrotu choroby u chorych z czerniakiem po resekcji w grupach <sup>32</sup>	20
Ryc. 12. Przeżycie wolne od nawrotu choroby u chorych z czerniakiem po resekcji w grupach dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem i placebo stosowanych jako leczenie adjuwantowe (COMBI-AD). <sup>34</sup>	21
Ryc. 13. Przeżycie całkowite u chorych z czerniakiem po resekcji w grupach dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem i placebo stosowanych jako leczenie adjuwantowe (COMBI-AD). <sup>33</sup>	21
Ryc. 14. Korzyści finansowe terapii adjuwantowej.	25
Ryc. 15. Redukcja kosztów kolejnych linii leczenia u 1 chorego – analiza podstawowa z perspektywy NFZ. <sup>37</sup>	26
Ryc. 16. Schemat leczenia czerniaka w programach lekowych w Polsce.	30
Ryc. 17. Dostępność zarejestrowanych na terenie UE leków w leczeniu czerniaka w Polsce. <sup>38,40</sup>	30
Ryc. 18. Ścieżka pacjentów do momentu trafienia pod opiekę onkologa. <sup>52</sup>	33
Ryc. 19. Diagnostyka czerniaka u lekarzy poszczególnych specjalności. <sup>53</sup>	34
Ryc. 20. Mapa i lista ośrodków leczących czerniaka. <sup>55</sup>	35

# Piśmiennictwo

- <sup>1</sup> Interna Szczeklika 2016. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.
- <sup>2</sup> Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A et al. Cutaneous melanomas. *Oncol Clin Pract* 2019; 15.
- <sup>3</sup> American Joint Committee on Cancer. Melanoma of the Skin Staging. 7th Edition. <https://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/Documents/MelanomaSmall.pdf> [dostęp 26.08.2019 r.]
- <sup>4</sup> AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10C43)” (leczenie adjuwantowe). Analiza weryfikacyjna. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/121/AWA/121\\_AWA\\_OT.4331.32.2019\\_Keytruda\\_adjuwant\\_czerniak\\_25.07\\_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/121/AWA/121_AWA_OT.4331.32.2019_Keytruda_adjuwant_czerniak_25.07_BIP.pdf) [dostęp 26.08.2019 r.]
- <sup>5</sup> Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, Lazar AJ, Faries MB, Kirkwood JM, McArthur GA, Haydu LE, Eggermont AMM, Flaherty KT, Balch CM, Thompson JF; for members of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Expert Panel and the International Melanoma Database and Discovery Platform. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017 Nov;67(6):472-492.
- <sup>6</sup> AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” – leczenie adjuwantowe. Analiza weryfikacyjna. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/051/AWA/051\\_AWA\\_OT\\_4331\\_8\\_2019\\_Opdivo\\_PL\\_czerniak.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/051/AWA/051_AWA_OT_4331_8_2019_Opdivo_PL_czerniak.pdf) [dostęp 26.08.2019 r.]
- <sup>7</sup> AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni. Analiza weryfikacyjna. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/054/AWA/054\\_AWA\\_OT\\_4351-10\\_Yervoy\\_czerniak\\_2012.08.09.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/054/AWA/054_AWA_OT_4351-10_Yervoy_czerniak_2012.08.09.pdf) [dostęp 26.08.2019 r.]
- <sup>8</sup> Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie. Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). <http://onkologia.org.pl/> [dostęp 02.08.2019 r.]
- <sup>9</sup> Mapy potrzeb zdrowotnych. [http://www.mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2019/06/mpz\\_onkologia\\_mazowieckie.pdf](http://www.mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2019/06/mpz_onkologia_mazowieckie.pdf) [dostęp 28.08.2019 r.]
- <sup>10</sup> GLOBOCAN 2018: [http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=908&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=5&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=1&include\\_nmsc\\_other=1](http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=908&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1) [dostęp 28.08.2019 r.]
- <sup>11</sup> GLOBOCAN 2018: [http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=908&key=asr&sex=0&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=5&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=1&include\\_nmsc\\_other=1](http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=908&key=asr&sex=0&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1) [dostęp 28.08.2019 r.]
- <sup>12</sup> Svedman FC, Pillas D, Taylor A, Kaur M, Linder R, Hansson J. Stage-specific survival and recurrence in patients with cutaneous malignant melanoma in Europe - a systematic review of the literature. *Clin Epidemiol.* 2016 May 26;8:109-22.
- <sup>13</sup> Rockberg J, Amelio JM, Taylor A, Jörgensen L, Ragnhammar P, Hansson J. Epidemiology of cutaneous melanoma in Sweden-Stage-specific survival and rate of recurrence. *Int J Cancer.* 2016;139(12):2722-2729.
- <sup>14</sup> Romano E, Scordo M, Dusza SW, Coit DG, Chapman PB. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *J Clin Oncol.* 2010;28(18):3042-7.
- <sup>15</sup> Jakubczyk M, Wrona W, Macioch T, Golicki D, Niewada M, Hermanowski T. Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych, *Polski Merkuriusz Lekarski*, 2010, XXVIII(163), 42-45;
- <sup>16</sup> Koopmanschap MA, Rutten FFH. Indirect Costs in Economic Studies. *Confronting the Confusion. PharmacoEconomics*, 1993, 4(6): 446-454
- <sup>17</sup> <http://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytulu-choroby-wlasnej-osob-ubezpieczonych-w-zus> [dostęp 05.09.2019 r.]
- <sup>18</sup> <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/komunikat-w-sprawie-przecietnego-wynagrodzenia-w-gospodarce-narodowej-w-2018-roku,273,6.html> [dostęp 05.09.2019 r.]
- <sup>19</sup> <https://wynagrodzenia.pl/kalkulator-wynagrodzen> [dostęp 05.09.2019 r.]
- <sup>20</sup> <https://samozatrudnienie.kalkulator-plac.eu/ilosc-dni-roboczych-wymiar-czasu-pracy-2018> [dostęp 05.09.2019 r.]
- <sup>21</sup> <http://onkologia.org.pl/czerniak-skory-c43/#r> [dostęp 05.09.2019 r.]
- <sup>22</sup> National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cutaneous Melanoma. Version 2.2019 – March 12, 2019, [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cutaneous\\_melanoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf) [dostęp 20.08.2019 r.]
- <sup>23</sup> European Medicines Agency. Summary of opinion (post authorisation). Opdivo. 28 June 2018. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-opdivo\\_en-1.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-opdivo_en-1.pdf) [dostęp 21.08.2019 r.]
- <sup>24</sup> European Medicines Agency. Summary of opinion (post authorisation). Tafinlar. 26 July 2018. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-tafinlar-ws-1274\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-tafinlar-ws-1274_en.pdf) [dostęp 21.08.2019 r.]
- <sup>25</sup> European Medicines Agency. Summary of opinion (post authorisation). Keytruda. 18 October 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/>



documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-keytruda-ii-47\_en.pdf [dostęp 21.08.2019 r.]

<sup>26</sup> Michielin O, van Akkooi A, Ascierto P, Dummer R, Keilholz U. Cutaneous Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. 2019. <https://www.esmo.org/Guidelines/Melanoma/Cutaneous-Melanoma> [dostęp 28.10.2019 r.]

<sup>27</sup> Rutkowski P, Wysocki WM, Świtaj T, Jezierski A. Progress in adjuvant treatment of melanoma patients. *Nowotwory. Journal of Oncology* 2018;68(3):140-145.

<sup>28</sup> Rynek Zdrowia. Pacjenci z czerniakiem już tylko o krok od leczenia adjuwantowego? 31 maja 2019 12:18. <http://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Onkologia/Pacjenci-z-czerniakiem-juz-tylko-o-krok-od-leczenia-adjuwantowego,195159,1013.html> [dostęp 23.08.2019 r.]

<sup>29</sup> Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, Hamid O, Robert C, Ascierto PA, Richards JM, Lebbe C, Ferraresi V, Smylie M, Weber JS, Maio M, Hosein F, de Pril V, Kicinski M, Suciú S, Testori A. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of stage III melanoma: long-term follow-up results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 18071 double-blind phase 3 randomised trial. *Eur J Cancer*. 2019 Aug 7;119:1-10.

<sup>30</sup> Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, Dalle S, Schenker M, Chiarion-Sileni V, Marquez-Rodas I, Grob JJ, Butler MO, Middleton MR, Maio M, Atkinson V, Queirolo P, Gonzalez R, Kudchadkar RR, Smylie M, Meyer N, Mortier L, Atkins MB, Long GV, Bhatia S, Lebbé C, Rutkowski P, Yokota K, Yamazaki N, Kim TM, de Pril V, Sabater J, Qureshi A, Larkin J, Ascierto PA; CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1824-1835.

<sup>31</sup> Weber J.S. ESMO 2019: 3-Year Results From CheckMate 238: Adjuvant Nivolumab vs Ipilimumab in Advanced Melanoma. Posted: 10/3/2019 7:19:00 AM, Last Updated: 11/1/2019 11:00:17 AM. <https://www.ascopost.com/news/october-2019/3-year-results-from-checkmate-238-adjuvant-nivolumab-vs-ipilimumab-in-advanced-melanoma/> [dostęp 28.11.2019 r.]

<sup>32</sup> Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, Haydon A, Lichinitser M, Khattak A, Carlino MS, Sandhu S, Larkin J, Puig S, Ascierto PA, Rutkowski P, Schadendorf D, Koornstra R, Hernandez-Aya L, Maio M, van den Eertwegh AJM, Grob JJ, Gutzmer R, Jamal R, Lorigan P, Ibrahim N, Marreaud S, van Akkooi ACJ, Suciú S, Robert C. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2018 May 10;378(19):1789-1801.

<sup>33</sup> Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, Larkin J, Nyakas M, Dutriaux C, Haydon A, Robert C, Mortier L, Schachter J, Schadendorf D, Lesimple T, Plummer R, Ji R, Zhang P, Mookerjee B, Legos J, Kefford R, Dummer R, Kirkwood JM. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1813-1823.

<sup>34</sup> Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, Larkin J, Nyakas M, Dutriaux C, Haydon A, Robert C, Mortier L, Schachter J, Lesimple T, Plummer R, Dasgupta K, Haas T, Shilkrut M, Gasal E, Kefford R, Kirkwood JM, Long GV. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. *J Clin Oncol*. 2018 Oct 22;JCO1801219. doi: 10.1200/JCO.18.01219. [Epub ahead of print]

<sup>35</sup> Coart E, Suciú S, Saad E, de Schaetzen G, Ascierto PA, Larkin J, Weber JS, Eggermont AM, Kotapati S, Gooden K, Buyse M. Prediction of overall survival (OS) benefit from relapse-free survival (RFS) benefit of adjuvant nivolumab (nivo) in completely resected melanoma. *Pigment Cell and Melanoma Research* 2019 32:1 (156-). SMR Congress 2018 Abstracts.

<sup>36</sup> AOTMiT. Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym czerniaka. Analiza ekonomiczna. Warszawa, listopad 2018. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/051/AW/051\\_AW\\_3\\_OT\\_4331\\_8\\_2019\\_Opdivo\\_PL\\_czerniak.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/051/AW/051_AW_3_OT_4331_8_2019_Opdivo_PL_czerniak.pdf) [dostęp 23.08.2019 r.]

<sup>37</sup> HealthQuest. Niwolumab w leczeniu uzupełniającym czerniaka. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, listopad 2018 (dane nieopublikowane).

<sup>38</sup> European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu/ema/> [dostęp 22.08.2019 r.].

<sup>39</sup> U.S. Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/> [dostęp 22.08.2019 r.].

<sup>40</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-27-czerwca-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2019-r> [dostęp 22.08.2019 r.]

<sup>41</sup> AOTMiT. Opinia Rady Przejrzystości nr307/2019z dnia 30września2019roku w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w programachlekowychB.48. „Leczenie czerniaka skóry (ICD 10 C43)”, B.72 „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynybem” oraz B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych”. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/211/ORP/U\\_39\\_395\\_190930\\_o\\_307\\_czerniak\\_skory\\_programy\\_lekowe\\_31s\\_zacz.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/211/ORP/U_39_395_190930_o_307_czerniak_skory_programy_lekowe_31s_zacz.pdf) [dostęp 12.11.2019 r.]

<sup>42</sup> AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leków Braftovi (enkorafenib) i Mektovi (binimetynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie czerniaka enkorafenibem i binimetynibem (ICD-10 C43)”. Analiza weryfikacyjna. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/067/AWA/67\\_AWA\\_OT\\_4331\\_10\\_2019\\_Braftovi\\_Mektovi\\_22.05.2019\\_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/067/AWA/67_AWA_OT_4331_10_2019_Braftovi_Mektovi_22.05.2019_BIP.pdf) [dostęp 28.08.2019 r.]

<sup>43</sup> AOTMiT. Rekomendacja nr 41/2019 z dnia 28 maja 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” – leczenie adjuwantowe. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/051/REK/RP\\_41\\_2019\\_Opdivo\\_MKP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/051/REK/RP_41_2019_Opdivo_MKP.pdf) [dostęp 23.08.2019 r.]

<sup>44</sup> AOTMiT. Opinia nr 17/2019 z dnia 7 marca 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: czerniak skóry w III

stopniu zaawansowania (ICD10: C43) po radykalnej resekcji, leczenie uzupełniające, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/031/REK/Rdtl\\_17\\_2019\\_Opdivo\\_MKP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/031/REK/Rdtl_17_2019_Opdivo_MKP.pdf) [dostęp 23.08.2019 r.]

<sup>45</sup> AOTMiT. Opinia nr 20/2019 z dnia 13 marca 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: leczenie uzupełniające czerniaka po radykalnej resekcji (ICD-10: C43), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/032/REK/Rdtl\\_20\\_2019\\_Keytruda.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/032/REK/Rdtl_20_2019_Keytruda.pdf) [dostęp 23.08.2019 r.]

- <sup>46</sup> AOTMiT. Opinia nr 14/2019z dnia 7 marca 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tafinlar (dabrafenib), we wskazaniu: czerniak skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji (ICD-10: C43), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/029/REK/Rdtl\\_14\\_2019\\_Tafinlar\\_czarna\\_AP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/029/REK/Rdtl_14_2019_Tafinlar_czarna_AP.pdf) [dostęp 23.08.2019 r.]
- <sup>47</sup> AOTMiT. Opinia nr 15/2019 z dnia 7 marca 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Mekinist (trametynib), we wskazaniu: czerniak skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji (ICD-10: C43), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/028/REK/Rdtl\\_15\\_2019\\_Mekinist\\_czarna\\_AP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/028/REK/Rdtl_15_2019_Mekinist_czarna_AP.pdf) [dostęp 23.08.2019 r.]
- <sup>48</sup> Ustawa z dnia 25 maja 2017 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz niektórych innych ustaw, <http://dziennikustaw.gov.pl/du/2017/1200/1> [dostęp 23.08.2019 r.]
- <sup>49</sup> Kobańska M. Prof. Piotr Rutkowski o leczeniu czerniaka i ośrodkach akredytowanych przez ECCO. 12.08.2019. <https://www.termedia.pl/onkologia/Prof-Piotr-Rutkowski-o-leczeniu-czerniaka-i-osrodkach-akredytowanych-przez-ECCO,35113.html> [dostęp 23.08.2019 r.]
- <sup>50</sup> Sobczak P, Wepięć K, Czajka G, Joanna Lis, Wrona W. Emergency access to drug technologies - vandetanib case study jhpor, 2019, 1, DOI:10.7365/JHPOR.2019.1.6
- <sup>51</sup> Dane udostępnione przez Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
- <sup>52</sup> Open Pharma House. Ścieżka pacjentów chorych na zaawansowanego czerniaka. Raport z badania przygotowany dla firmy Fleishman-Hillard. Listopad 2018.
- <sup>53</sup> OncoZoom Czerniak. Raport przygotowany dla firmy BMS przez Cognosco Market Research.
- <sup>54</sup> Wouters MW, Michielin O, Bastiaannet E, Beishon M, Catalano O, Del Marmol V, Delgado-Bolton R, Dendale R, Trill MD, Ferrari A, Forsea AM, Kreckel H, Lövey J, Luyten G, Massi D, Mohr P, Oberst S, Pereira P, Prata JPP, Rutkowski P, Saarto T, Sheth S, Spurrier-Bernard G, Vuoristo MS, Costa A, Naredi P. ECCO essential requirements for quality cancer care: Melanoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 Feb;122:164-178.
- <sup>55</sup> <https://www.akademiaczerniaka.pl/akademia-czerniaka/nasze-kampanie/masz-czerniaka-sprawdz-gdzie-sie-leczyc/mapa-i-lista-osrodkow-lezczacych-czerniaka> [dostęp 25.11.2019 r.]

