



Versio 14.9.2023

Luonnos hyväksytty Palkon kokouksessa 14.9.2023 julkaistavaksi kommentoitavaksi

Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Nivolumabin ja relatlimabin yhdistelmä edenneen ihomelanooman ensilinjan hoidossa

Nivolumabin ja relatlimabin yhdistelmä kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan edenneen ihomelanooman ensilinjan hoidossa aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla, joilla kasvainsolujen PD-L1:n ilmentymistaso on < 1 %.

Palveluvalikoimaneuvoston näkemyksen mukaan hoito on perusteltua kohdentaa myyntiluvan mukaisille potilaille. Palko edellyttää, että myyntiluvan haltija ja ostaja sopivat julkista tukkuhintaa alemmasta hinnasta.



Sisällys

1	Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja	1
2	Terveysongelma.....	1
3	Arvioitava menetelmä.....	1
4	Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan.....	2
5	Vaikuttavuus ja turvallisuus	2
6	Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset	4
7	Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat	5
8	Johtopäätökset.....	5
9	Yhteenveto suosituksesta	6
10	Lisänäytön kerääminen ja suosituksen vaikutusten seuranta.....	7
11	Suosituksen valmisteluun osallistuneet.....	7
12	Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet	8
13	Suosituksen valmistelun vaiheet	8
14	Lähteet	8

Lyhenteet

BRAF	Solujen kasvua ohjaavien signaalien lähettämiseen osallistuvan B-Raf proteiinin (B-Raf seriini-treoniinikinaasin) synteesiä koodaava geeni (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1)
Fimea	Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
HR	Hasardisuhde (hazard ratio)
ICER	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (Incremental cost-effectiveness ratio)
MEK	Solunsisäisen signaalin siirtoketjun proteiini, jonka kautta muun muassa BRAF:n aktivaatio välittyy ja jonka estäminen hillitsee solujen lisääntymistä ja tehostaa apoptoosia (mitogen activated protein kinase (MAPK)/extracellular signal-regulated kinase (ERK) kinase)
OESI	Muut mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (other events of special interest)
ORR	Kokonaisvasteosuus (overall response rate) [CR+PR]
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
Palko	Palveluvalikoimaneuvosto
PD-L1	Kasvainsolun tai muun solun kuten esimerkiksi kasvaimen infiltroivan immuunisolun pinnalla oleva PD-1-ligandi (programmed death-ligand 1)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)



SAE

Vakava haittatapahtuma (serious adverse event)

LUONNOS



Palkon suosituksista

Terveysthuollon palveluvalikoimaneuvosto Palkon tehtävänä on ohjata julkisesti rahoitettujen terveystpalveluiden järjestämistä antamalla suosituksia siitä, kuuluuko arvioitu terveysthuollon menetelmä terveysthuollon palveluvalikoimaan tietyn terveystsongelman tutkimuksessa, hoidossa tai kuntoutuksessa.

Palkon suositus koostuu tästä varsinaisesta suosituksesta, valmistelumuistiosta ja tiivistelmästä. Suositus julkaistaan taustamateriaaleineen [kotisivuilla](#) suomeksi. Tiivistelmä julkaistaan myös [ruotsiksi](#) ja [englanniksi](#).

Suosituksot perustuvat parhaaseen hyväksymishetkellä käytettävissä olleeseen lääketieteelliseen ja muuhun tietoon. Suositus on voimassa toistaiseksi, ellei voimassaoloaikaa ole rajoitettu.

Terveysthuollon palveluvalikoiman määrittely sekä Palkon toiminta perustuu [terveysthuoltolain \(1203/2014\) 7a](#) ja [78a](#) §:ään sekä [terveysthuollon palveluvalikoimaneuvostosta annettuun valtioneuvoston asetukseen \(63/2014\)](#) muutoksineen ([718/2017](#) ja [995/2019](#)).

[Palkon hyväksymä käsikirja](#) sisältää tarkemman kuvauksen käsittelyprosessista ja palveluvalikoiman määrittelyn periaatteista.

Palkon suositus ei ole kannanotto siihen, miten yksittäistä potilasta tulisi tutkia, hoitaa tai kuntouttaa, vaan siitä päätetään [potilaslain](#) mukaisesti hyödyt ja haitat yksittäistapauksessa punniten. Harkittaessa käytettäväksi menetelmää, joka on rajattu palveluvalikoiman ulkopuolelle, tulee huomioida [terveysthuoltolain 7a §:n 3 momentin](#) säännös poikkeamisen lääketieteellisistä edellytyksistä. Poikettaessa palveluvalikoimasta korostuu velvollisuus perustella ja kirjata ratkaisun perusteet.

[Sairausvakuutuslain](#) mukaan palveluvalikoiman ulkopuolelle rajatusta hoidosta ei voi saada sairausvakuutuskorvausta.



1 Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja

Palkon suosituksen kohteena on nivolumabin ja relatlimabin kiinteäannoksinen yhdistelmä (kauppanimeltä Opdualag), joka on tarkoitettu edenneen melanooman (jota ei voida kirurgisesti poistaa tai joka on metastasoinut) ensilinjan hoidoksi sellaisille aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille, joilla kasvainsolujen PD-L1:n ilmentymistaso on $< 1\%$. Valmiste on saanut myyntiluvan Euroopassa syyskuussa 2022.

Suositus perustuu Fimean toukokuussa 2023 julkaisemaan arviointiraporttiin (Kotajärvi ym. 2023). Lääkevalmisteen myyntiluvan haltija on toimittanut Fimealle ja Palkolle vastineen arviointiraporttiin (BMS 2023).

2 Terveysongelma

Ihomelanooman ilmaantuvuus on kasvanut 2000-luvulla. Vuonna 2021 uusia ihomelanomia todettiin 1 779 (miehillä 981, naisilla 798; Suomen Syöpärekisteri).

Ihomelanoomassa potilaiden elinajan viisivuotisennuste on nykyisin yli 90 %. Arvioiden mukaan noin viidennes melanoomista etenee. Koska rekisterit perustuvat pääsääntöisesti taudin toteamishetken tietoihin, ei edenneestä melanoomasta ole saatavilla kattavaa rekisteritietoa.

3 Arvioitava menetelmä

Nivolumabi ja relatlimabi ovat humaaneeja monoklonaalisia vasta-aineita, joista nivolumabi sitoutuu T-solujen PD-1- eli programmed death-1-reseptoreihin ja relatlimabi LAG-3-reseptoriin. Sekä PD-1- että LAG3- reseptorin esto lisää T-solujen aktiivisuutta, jotta elimistön oma puolustusmekanismi voisi tuhota syöpäsoluja.

Yhdistelmän suositeltu annos on 480 mg nivolumabia ja 160 mg relatlimabia neljän viikon välein infuusiona laskimoon 30 minuutin kuluessa. Hoitoa jatketaan niin kauan kuin siitä



todetaan olevan kliinistä hyötyä tai kunnes potilas ei enää siedä hoitoa. (Opdualag, valmisteyhteenvedo)

Fimean arviointiraportin liitteessä 1 on esitetty yhteenvedo eräiden muiden maiden HTA-arviointielinten suosituksista tai kannanotoista. HTA-arviointi on kesken ainakin Ruotsissa, Norjassa, Tanskassa, Englannissa ja Kanadassa (päivitetty 11.9.2023).

4 Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

Leikkaushoitoon soveltumattomien potilaiden ensilinjan hoito perustuu immunoterapiaan ja kohdennettuun hoitoon. Hoitosuosituksissa ensilinjan hoito perustuu immunoterapiaan joko nivolumabilla, pembrolitsumabilla tai ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmähoidolla. BRAF-mutaatiossa vaihtoehtoisena ensilinjan hoitona on BRAF+MEK-estäjähoito dabrafenibi ja trametinibi, enkorafenibi ja binimetinibi tai vemurafenibi ja kobimetinibi. (Kettunen ym. 2022, Michielin ym. 2019)

Nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoiton vaikutuksia suosituksessa arvioitavassa käyttöaiheessa on tutkittu pääosin yhdessä faasin 2/3 satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (RELATIVITY-047), jossa yhdistelmähoitoa verrattiin nivolumabi-monoterapiaan (Tawbi ym. 2022, Long ym. 2023, Schadendorf ym. 2023). Tutkimuksessa yhdistelmähoiton vaikuttavuutta mitattiin ensisijaisesti elossaoloajalla ennen taudin etenemistä (PFS). Toissijaisina lopputulosmuuttujina olivat kokonaiselossaoloaika (OS) ja kokonaisvasteisuus (ORR).

5 Vaikuttavuus ja turvallisuus

RELATIVITY-047-tutkimuksen tulosten mukaan PFS-mediaani oli arvioitavan potilasjoukon yhdistelmähoitohaarassa 6,7 kuukautta, kun se oli nivolumabi-monoterapiahaarassa kolme kuukautta. Nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitoryhmässä taudin etenemisen tai kuoleman riski oli 22 % pienempi kuin nivolumabi-ryhmässä. Hoitohaarojen välinen ero PFS:ssä ilmaantui noin kolmen kuukauden kuluttua tutkimuksen alkamisesta ja säilyi seurantajakson (yli 19 kk) loppuun asti.



Potilailla, joilla PD-L1 ilmentymä oli $< 1\%$, kuoleman riski oli 32 % pienempi nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitoryhmässä kuin nivolumabi-ryhmässä. Kokonaiselossaoloajan mediaania ei saavutettu nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitoryhmässä tutkimuksen koko populaatiossa eikä PD-L1 $< 1\%$ -potilailla. Kokonaisvasteosuus oli PD-L1 $< 1\%$ -potilailla nivolumabi-relatlimabi-ryhmässä 36,4 % ja nivolumabi-ryhmässä 24,1 %. Terveysten liittyvässä elämänlaadussa (EuroQoL EQ-5D, FACT-M) ei havaittu merkittäviä eroja hoitohaarojen välillä.

RELATIVITY-047-tutkimuksen alaryhmäanalyyysien perusteella ei ole mahdollista tunnistaa myyntiluvan mukaista käyttöaihetta rajatumpia potilasryhmiä, jotka hyötyisivät nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidosta muita enemmän.

Myyntiluvanhaltija ei toimittanut Fimean käyttöön epäsuoria vertailuja muihin hoitoihin. Fimean arviointiryhmä toteutti epäsuoran vertailun nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidon (RELATIVITY-47) sekä nivolumabi-ipilimumabi-yhdistelmähoidon (CheckMate 067; Hodi ym. 2018) välillä Bucherin menetelmää käyttäen. Epäsuoran vertailun perusteella näiden kahden yhdistelmähoidon välillä ei ole merkitsevää eroa PFS:n tai OS:n osalta.

Lähes kaikilla RELATIVITY-047-tutkimukseen osallistuneilla potilailla havaittiin jonkinasteinen haattatapahtuma. Vaikeita tai henkeä uhkaavia haattatapahtumia (aste 3–4) havaittiin enemmän nivolumabi-relatlimabi-ryhmässä kuin nivolumabi-ryhmässä. Ero oli samanlainen sekä tutkimuksen koko populaatiossa että PD-L1 $< 1\%$ -potilailla. Samoin vakavia haattatapahtumia (SAE) ja hoidon lopettamiseen johtaneita haattatapahtumia todettiin enemmän nivolumabi-relatlimabi-ryhmässä kuin nivolumabi-ryhmässä. Yleisimmät hoitoon liittyvät haattatapahtumat olivat nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitohaarassa kutina, väsymys ja ihottuma sekä nivolumabi-monoterapiahaarassa kutina. Muita mielenkiinnon kohteeksi nostettuja haattatapahtumia (OESI) ilmeni 17,5 %:lla nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitohaarassa potilaista ja 13,6 %:lla nivolumabi-monoterapiahaarassa potilaista. Tutkimuksen aikana molemmissa hoitoharoissa kuoli tutkimuslääkkeen toksisuuden vuoksi samanlainen osuus potilaita (nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmällä 0,8 % ja nivolumabi-monoterapialla 0,6 %). Myös muista syistä johtuvien kuolemien määrä oli



hoitoharoissa samankaltainen (nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmällä 3,9 % ja nivolumabi-monoterapialla 4,5 %).

6 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan ositettuun elinaikamalliin, jossa nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitoa verrataan nivolumabi-monoterapiaan. Kustannusvaikuttavuusanalyysissä on huomioitu lääke- ja annostelukustannukset, jatkohoitujen ja haittatapahtumien kustannukset sekä taudin muut hoitokustannukset.

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä mallinnettu potilaskohtainen kokonaiskustannus nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidolle on noin 150 000 € ja nivolumabi-monoterapialle noin 73 000 €. Perusanalyysin mukaan nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoito tuottaisi kaksi lisäelinvuotta ja 1,7 laatupainotettua lisäelinvuotta verrattuna hoitoon nivolumabilla. Tästä laskettuna nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) nivolumabi-monoterapiaan verrattuna on noin 55 000 €/QALY.

Fimean arviointiryhmän näkemyksen mukaan myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallinnuksen keskeisimmät epävarmuuden lähteet liittyvät arvioitavan hoidon ja vertailuhoidon pitkän aikavälin vaikutuksiin ja niiden mallinnustapaan. Fimean skenaarioanalyysissä muutettiin tutkimushavaintojen ekstrapolointiin käytettyjä jakaumia. Näissä skenaarioissa saavutettujen laatupainotettujen elinvuosien lukumäärä lähinnä kasvoi tuottaen ICER-arvion 52 000–178 000 €/QALY. Esimerkiksi vaihtoehtoisilla OS-sovitteilla toteutetuissa mallinnuksissa tulos oli merkittävästi myyntiluvan haltijan perusanalyysia suurempi (96 000–178 000 €/QALY).

Fimea arvioi hoidosta aiheutuvia kustannuksia ja budjettivaikutusta hyödyntämällä myyntiluvan haltijan toimittamaa kustannusvaikuttavuusmallia ja potilasmääräarviota. Fimean laskelman mukaan nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidon kokonaiskustannukset (lääke- ja annostelukustannukset) potilasta kohden ovat noin 80 500 €. Kustannukset ovat,



potilaan painosta riippuen, noin 20 000–51 400 € suuremmat kuin nivolumabi- tai pembrolitsumabi-monoterapiassa ja noin 19 900 € pienemmät kuin nivolumabi-ipilimumabi-yhdistelmähoidossa. Myyntiluvan haltijan arvion mukaan Suomessa voisi olla vuosittain noin 8–10 potilasta, jotka soveltuvat saamaan nivolumabin ja relatlimabin yhdistelmähoitoa edenneen ihomelanooman hoitoon. Tällä potilasmäärällä vuosittaiset nivolumabi-relatlimabi-hoidon kustannukset (lääke- ja annostelukustannukset) ovat noin 640 000–810 000 €.

Mikäli sama potilasmäärä hoidettaisiin muilla hoitovaihtoehtojilla, olisivat kustannukset joko noin 130 000–500 000 € pienemmät (MEK+BRAF-estäjillä ja nivolumabi- tai pembrolitsumabi-monoterapialla) tai noin 160 000–200 000 € suuremmat (nivolumabi-ipilimumabi-yhdistelmähoidolla) kuin arvioitavalla hoidolla. Todellinen budjettivaikutus on epäselvä, sillä laskelmia ei suhteutettu vertailuhoidojen todellisiin markkinaosuuksiin.

7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

Edennyt ihomelanooma on parantumaton ja elämänlaatua heikentävä sairaus. Nivolumabi-relatlimabin yhdistelmä on taudin etenemistä hidastava, mutta ei parantava hoitomuoto. Tutkimustulosten mukaan sillä saavutetaan kuitenkin vertailuhoidoja parempi hoitotulos. Hoidon käyttöönnotolla ei ole erityisiä vaikutuksia palveluiden järjestämiseen.

8 Johtopäätökset

Tulokset nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidon vaikutuksista edenneen ihomelanooman ensilinjan hoidossa perustuvat pääosin faasin 2/3 tutkimukseen (RELATIVITY-047). Arvioitavalla nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidolla saavutettiin koko tutkimuspopulaatiossa 22 % pienempi taudin etenemisen tai kuoleman riski nivolumabi-monoterapiaan verrattuna. Myyntiluvan mukaisella rajatulla populaatiolla, jonka PD-L1 ilmentymä on alle 1 %, riski oli 32 % pienempi, ensimmäisen vuoden PFS-osuuksien ollessa arvioitavalle hoidolle 42,3 % ja vertailuhoidolle 26,9 %. Kokonaiselossaoloajan (OS) mediaania ei saavutettu nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitoryhmässä tutkimuksen koko populaatiossa eikä PD-L1 < 1 % -potilailla. Palkon näkemyksen mukaan tulokset myyntiluvan mukaisesti rajatulla populaatiolla ovat kliinisesti merkittävät.



Tutkimuksessa nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoitoa saaneilla havaittiin vaikeita tai henkeä uhkaavia haattatapahtumia (aste 3–4), vakavia haattatapahtumia (SAE) sekä hoidon lopettamiseen johtaneita haattatapahtumia hieman enemmän kuin nivolumabi-monoterapiahaarassa. Hoidon keskeytymiseen johtavia haittoja havaittiin selvästi enemmän nivolumabi-relatlimabi-ryhmässä kuin nivolumabi-monoterapiaryhmässä. Sen sijaan immuunivälitteisten haattatapahtumien ilmaantuvuudessa tai tarvittun immunosuppressiivisen hoidon kestossa ei havaittu johdonmukaisia eroja hoitohaarojen välillä.

Fimean epäsuoran vertailun perusteella nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidon sekä nivolumabi-ipilimumabi-yhdistelmähoidon välillä ei ole tilastollisesti merkitseviä eroja elossaoloajassa ennen taudin etenemistä (PFS) eikä kokonaiselinajassa (OS) edenneen ihomelanooman ensilinjan hoidossa.

Kustannusvaikuttavuusmallissa suurin epävarmuus liittyy sovitejakaumien valintaan. Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmähoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde nivolumabi-monoterapiaan verrattuna on 55 300 €/QALY. Mallinnetut kokonaiselossaoloajat (OS) poikkeavat CheckMate 067 - tutkimuksessa julkaistuista tiedoista. Fimean skenaarioanalyysistä nähdään, että vaihtoehtoisilla OS-sovitteilla toteutetun mallinnuksen tulos on merkittävästi myyntiluvan haltijan perusanalyysia suurempi (117 000–160 200 €/QALY). OS- ja PFS-sovitejakaumien valinnan lisäksi arvioitavan valmisteen hinnalla ja hoidon kestolla on merkittävä vaikutus kustannusvaikuttavuusarvioon. Palkon näkemyksen mukaan arvioidun yhdistelmähoidon kustannukset nivolumabi-monoterapiaan verrattuna ovat julkisella tukkumyyntihinnalla laskettuna liian suuret.

9 Yhteenveto suosituksesta

Nivolumabin ja relatlimabin yhdistelmä kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan edenneen ihomelanooman ensilinjan hoidossa aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla, joilla kasvainsolujen PD-L1:n ilmentymistaso on < 1 %.



Palkon näkemyksen mukaan hoito on perusteltua kohdentaa myyntiluvan mukaisille potilaille. Palko edellyttää, että myyntiluvan haltija ja ostaja sopivat julkista tukkuhintaa alemmasta hinnasta.

10 Lisänäytön kerääminen ja suosituksen vaikutusten seuranta

Nivolumabin ja relatlimabin yhdistelmähoidosta edenneen ihomelanooman ensilinjan hoidossa on meneillään tutkimus (NCT05625399), jossa verrataan kahta eri nivolumabin ja relatlimabin yhdistelmähoidon annostelumuotoa (i.v. ja s.c.). Muuta tutkimustietoa arvioinnin kohteena olevaan käyttöaiheeseen ei ole nyt odotettavissa.

11 Suosituksen valmisteluun osallistuneet

Suosituksen valmisteluun Palkon lääkejaostossa (toimikausi 1.7.2023–30.6.2026) ovat osallistuneet:

Puheenjohtaja:

Toimialajohtaja Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen hyvinvointialue

Jäsenet:

- Lääkintöneuvos Vesa Jormanainen, sosiaali- ja terveysministeriö
- Lääketieteellinen johtaja Vesa Kataja, KaikuHealth
- Arviointiylilääkäri Kati Kinnunen, Kuopion yliopistollinen sairaala
- Arviointiylilääkäri Niina Koivuviita, Varsinais-Suomen hyvinvointialue
- Yliproviisori Jaana Martikainen, lääkkeiden hintalautakunta /STM
- Arviointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan hyvinvointialue

Asiantuntijat:

- Arviointipäällikkö Vesa Kiviniemi, Fimea

Jaoston vastuusihteereinä toimivat erityisasiantuntija Reima Palonen ja vastaava asiantuntijalääkäri Katariina Klintrup.



12 Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet

Täydentyy myöhemmin.

13 Suosituksen valmistelun vaiheet

- Kesäkuu 2023 Fimean arviointiraportin julkaisu
- 5.6.2023 suositusluonnoksen 1. käsittely lääkejaostossa
- 21.8.2023 suositusluonnoksen 2. käsittely lääkejaostossa
- 11.9.2023 suositusluonnoksen 3. käsittely lääkejaostossa
- 14.9.2023 Palko hyväksyi suositusluonnoksen vietäväksi kommentoitavaksi otakantaa.fi-palveluun

14 Lähteet

BMS 2023. Vastine Fimean arviointiraporttiin.

<https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Opdualag+edenneen+ihomelanooman+ensilinjan+hoidossa%2C+Bristol+Myers+Squibb%27n+kommentit.pdf/3047ecfa-e0bc-b8d4-dc01-b0dc5bc54e0c?t=1692705719981>

Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, ym. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 11 2018;19(11):1480–92. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30700-9

Kettunen T, Skyttä T, Mäkelä S, ym. Suomen Melanoomaryhmä ry:n Hoitosuositus 2022 Melanooman onkologinen hoito.

Kotajärvi J, Ruotsalainen J, Lamminsalo M. Nivolumabin ja relatlimabin yhdistelmä edenneen ihomelanooman ensilinjan hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 5/2023. <https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-7299-51-7>



Long GV., Hodi FS, Lipson EJ, ym. Overall Survival and Response with Nivolumab and Relatlimab in Advanced Melanoma. NEJM Evidence. 28 3 2023;2(4).

DOI:10.1056/EVIDoa2200239

Michielin O, Van Akkooi ACJ, Ascierto PA, ym. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up †. Annals of Oncology. 1 12 2019;30(12):1884–901. DOI:10.1093/ANNONC/MDZ411

Opdualag (nivolumabi / relatlimabi). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/005481/0000.

European medicines agency EMA. 2022.

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220915156787/anx_156787_fi.pdf

Schadendorf D, Tawbi H, Lipson EJ, ym. Health-related quality of life with nivolumab plus relatlimab versus nivolumab monotherapy in patients with previously untreated unresectable or metastatic melanoma: RELATIVITY-047 trial. Eur J Cancer. 7 2023;187:164–73. DOI:10.1016/j.ejca.2023.03.014

Suomen Syöpärekisteri. Syöpätilastosovellus. [Viitattu 14.6.2023].

<https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautilastot/>

Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, ym. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. New England Journal of Medicine. 6 1 2022;386(1):24–34. DOI:10.1056/nejmoa2109970