

Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoito munuaiskarsinooman ensilinjan hoidossa

Täydentävä liite: kabotsantinibi vertailuhoitona

Fimea julkaisi kesäkuussa 2019 arviointiraportin (Härkönen ym. 2019), jossa selvitettiin nivolumabia ja ipilimumabia sisältävän yhdistelmähoiton (NI-hoidon) hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia edenneen munuaiskarsinooman hoidossa. Arvioitava käyttöaihe koski aikuispotilaita, jotka eivät ole saaneet aiempaa hoitoa edenneeseen syöpään (ns. ensilinjan hoito) ja joilla taudin ennuste on kohtalainen tai huono. Arvioinnissa NI-hoidon vertailuhoitoja olivat sunitinibi- ja patsopanibi-monoterapia. Kabotsantinibi-monoterapia ei ollut arvioinnissa vertailuhoitona, koska sillä ei ollut voimassa olevaa Kela-korvattavuutta edenneen munuaiskarsinooman ensilinjan hoidossa arvioinnin ajankohtana. Kabotsantinibin Kela-korvausoikeus laajentui alkukesästä 2019 koskemaan ensilinjan hoitoa kohtalaisen ja huonon ennusteen potilailla (Kela 2019). Kyseessä on taloudelliseen sopimukseen perustuva ehdollinen korvattavuus (Hila 2019).

Myös virtsateiden syöpiin erikoistunut kansallinen asiantuntijaryhmä kommentoi Fimean arviointiraporttiin liittyen, että kabotsantinibilla tulee olemaan merkittävä asema edenneen munuaiskarsinooman ensilinjan hoidossa. Se tulee todennäköisesti korvaamaan sunitinibin ja patsopanibin käyttöä potilailla, joilla taudin ennuste on kohtalainen tai huono. Asiantuntijaryhmän kommentit on julkaistu Fimean verkkosivuilla arviointiraportin yhteydessä ([linkki](#)).

Tässä täydentävässä liitteessä raportoidaan lyhyt yhteenveto CABOSUN-tutkimuksesta, johon kabotsantinibin käyttöaihe munuaiskarsinooman ensilinjan hoidossa perustuu (EPAR kabotsantinibi 2018). Lisäksi esitetään yksinkertainen laskelma NI-, kabotsantinibi-, patsopanibi- ja sunitinibi-hoitojen potilaskohtaisista lääke- ja annostelukustannuksista.

CABOSUN- ja CheckMate 214 -tutkimusten vertailu

CABOSUN on faasin II tutkimus, johon osallistui 157 aiemmin hoitamattomaa munuaiskarsinoomaa sairastavaa potilasta. Potilaiden syöpä oli edennyt paikallisesti tai levinnyt muualle kehoon, ja taudin ennuste oli kohtalainen tai huono (IMDC¹-kriteerein). CABOSUN-tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin (1:1) saamaan joko kabotsantinibia tai sunitinibia. **Taulukoissa 1 ja 2** on verrattu CABOSUN tutkimuksen asetelmaa ja potilaita CheckMate 214 -tutkimukseen. CheckMate 214 on faasin III päätutkimus, johon NI-hoidon myyntilupa arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa (munuaiskarsinooman ensilinjan hoito) perustuu. Tutkimusasetelmat ja -populaatiot ovat näissä tutkimuksissa samankaltaiset (**taulukot 1 ja 2**), ja kummassakin tutkimuksessa vertailuhoitona on sunitinibi. CABOSUN-tutkimuksen potilaat on rekrytoitu Yhdysvalloista. CheckMate 214 -tutkimuksessa on mukana potilaita myös Kanadasta, Euroopasta ja muualta maailmasta. Lisäksi CABOSUN-tutkimus on potilasmäärältään pienempi.

Yhteenveto CheckMate 214- ja CABOSUN-tutkimuksen tuloksista on **taulukossa 3**. Tulokset perustuvat molempien tutkimusten osalta kohtalaisen tai suuren riskin potilasjoukkoon. Molemmissa tutkimuksissa hoitovastetta (ORR) ja elossaoloaikaa ennen taudin etenemistä (PFS) on arvioitu RECIST v1.1 -kriteerein, ja **taulukossa 3** esitetään riippumattoman arviointitoimikunnan arvio näistä tuloksista.

CheckMate 214 -tutkimuksessa NI-hoidon on osoitettu pidentävän elossaoloaikaa sunitinibiin verrattuna (**taulukko 3**). CABOSUN-tutkimuksessa kabotsantinibilla ei ole osoitettu elossaolohyötyä sunitinibiin verrattuna (**kuvio 1 ja taulukko 3**). Tutkimustulosten laajempi vertailu ei todennäköisesti ole tarkoituksenmukaista, koska tutkimusten välillä on merkittäviä eroja erityisesti sunitinibi-hoitohaarojen hoitotuloksissa (**taulukko 3**): Sunitinibi-ryhmän tulokset ovat CABOSUN- tutkimuksessa selvästi huonommat kuin CheckMate 214 -tutkimuksessa. Potilaiden elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) on lyhyempi. Samoin hoitovasteosuudet, aika vasteen saavuttamiseen ja vasteen kesto ovat CABOSUN-tutkimuksen sunitinibi-ryhmässä huonommat. Fimean arviointiryhmä ei tunnistanut selitystä sunitinibi-ryhmän tulosten eroavaisuuksille CABOSUN- ja CheckMate 214 -tutkimusten välillä.

¹ IMDC = International Metastatic RCC Database Consortium

Myös haittojen ilmaantuminen, erityisesti vakavien haittavaikutusten (SAE) osalta, on yleisempää CABOSUN-tutkimuksen sunitinibi-ryhmässä kuin CheckMate 214 -tutkimuksen sunitinibi-ryhmässä (**taulukko 4**). Haittoja koskevissa tuloksissa on huomioitava, että CheckMate 214 -tutkimuksen turvallisuustuloksissa on mukana myös matalan riskin potilaat. CABOSUN-tutkimuksessa kaikilla potilailla oli kohtalaisen tai suuren uusiutumISRISKIN tauti.

Kustannukset

Taulukossa 5 on yksinkertainen laskelma eri hoitovaihtoehtojen potilaskohtaisista lääke- ja annostelukustannuksista hoidon keston mukaisesti, ja annosteluprotokollat eri hoitovaihtoehtoilta on esitetty **kuviossa 2**. Esimerkiksi hoidon kestäessä vajaan vuoden (48 viikkoa) NI-hoidon kustannukset ovat 117 000 euroa, kabotsantinibi-hoidon 66 000 euroa ja patsopanibi- sekä sunitinibi-hoidon 40 000 euroa. NI-hoidon osalta laskelmassa on huomioitu lääkekustannusten lisäksi annostelukustannukset (304,01 euroa/infuusio). Annostelukustannuksia ei oletettu syntyvän suun kautta annosteltavissa hoidoissa. Muita terveydenhuollon kustannuksia tai epäsuoria kustannuksia ei huomioitu, eikä mahdollisia sairaalakohtaisia alennuksia lääkkeiden hinnoissa. Lisäksi on syytä huomioida, että **taulukossa 5** esitetyt kabotsantinibin kustannukset eivät vastaa todellisia hintoja, koska ehdolliseen korvattavuuteen liittyvän taloudellisen sopimuksen (Hila 2019) sisältö ei ole Fimean tiedossa.

Päätöksenteon näkökulmasta keskeiset huomiot:

- Kabotsantinibilla ei ole osoitettu elossaolohyötyä sunitinibiin verrattuna. Sen sijaan NI-hoidon on osoitettu pidentävän elossaoloaikaa sunitinibiin verrattuna.
- Tutkimustulosten laajempi vertailu ei todennäköisesti ole tarkoituksenmukaista, koska tutkimusten välillä on merkittäviä eroja erityisesti sunitinibi-hoitoaarojen hoitotuloksissa.
- Kabotsantinibi-hoidon todellinen hinta perustuu taloudelliseen sopimukseen, jonka yksityiskohdat eivät ole sairaalalääkkeiden käytöstä päättävien tahojen tiedossa. Tästä syystä hoitovaihtoehtojen todellisia kustannuksia ei voi verrata toisiinsa.

Taulukko 1. Yhteenveto CheckMate 214- ja CABOSUN-tutkimuksista.

	CheckMate 214 -tutkimus	CABOSUN-tutkimus
Tutkimusasetelma	Faasin III satunnaistettu (1:1) sokkouttamaton monikeskustutkimus	Faasin II satunnaistettu (1:1) sokkouttamaton monikeskustutkimus
Keskeiset sisäänottokriteerit	Edennyt munuaisen kirkassolusyöpä, joka ei sovellu parantavaan leikkaukseen tai sädehoitoon tai levinneisyysaste on IV. Ei aiempaa hoitoa. (Yksi aiempi adjuvantti- tai neoadjuvanttihoito sallittiin tietyin kriteerein)	Edennyt tai metastasoinut munuaisen kirkassolusyöpä, johon ei aiempaa systeemistä hoitoa. Kohtalaisen tai suuren riskin tauti (IMDC-pisteet ≥ 1).
Hoitohaarat	<ul style="list-style-type: none"> • Nivolumabi (3 mg/kg) + ipilimumabi (1 mg/kg) 3 viikon välein yhteensä 4 kertaa, jonka jälkeen hoito jatkuu nivolumabi-monoterapiana (3 mg/kg) • Sunitinibi 50 mg kerran päivässä 6 viikon sykleissä (4 vk hoitajakso + 2 vk tauko) 	<ul style="list-style-type: none"> • Kabotsantinibi 60 mg kerran päivässä • Sunitinibi 50 mg kerran päivässä 6 viikon sykleissä (4 vk hoitajakso + 2 vk tauko)
n	1 096, joista kohtalaisen ja suuren riskin potilaita 847 ^a	157
Ensisijainen tulomuuttuja	OS, PFS ja ORR kohtalaisen tai suuren riskin potilailla (riippumattoman arviointitoimikunnan arvioimana)	PFS (tutkijan arvioimana ^b)
Seuranta-ajan mediaani	25,2 kk (analyysin ajankohta 7.8.2017) 32,4 kk (6.8.2018, OS-tulokset)	25,0 kk (analyysin ajankohta 15.9.2016) 35,4 kk (1.7.2017, OS-tulokset)
Lähteet	EPAR nivolumabi 2019 Motzer ym. 2018 Tannir ym. 2019	Choueiri ym. 2017 Choueiri ym. 2018 EPAR kabotsantinibi 2018

ORR = hoitovasteosuus; **OS** = kokonaiselossaoloaika; **PFS** = elossaoloaika ennen taudin etenemistä.

^aMyyntiluvan mukainen käyttöaihe perustuu potilaisiin, joilla taudin uusiutumISRISKI on kohtalainen tai suuri (n = 847)

^bTutkimuksesta on raportoitu myös riippumattoman arviointitoimikunnan arvioimat tulokset.

Taulukko 2. Tutkimuspotilaiden ominaispiirteet CheckMate 214- ja CABOSUN-tutkimuksissa.

	CheckMate 214 kohtalaisen/suuren riskin potilaat		CABOSUN kohtalaisen/suuren riskin potilaat	
	NI-ryhmä (n = 425)	Sunitinibi-ryhmä (n = 422)	Kabotsantinibi-ryhmä (n = 79)	Sunitinibi-ryhmä (n = 78)
län mediaani, vuotta (vaihteluväli)	62 (26–85)	61 (21–85)	63 (40–82)	64 (31–87)
Miehiä, n (%)	314 (74)	301 (71)	66 (84)	57 (73)
Maantieteellinen alue, n (%)				
• Yhdysvallat	112 (26)	111 (26)	79 (100)	78 (100)
• Kanada ja Eurooppa	148 (35)	146 (35)	0	0
• Muu maailma	165 (39)	165 (39)	0	0
KPS-suorituskyky, n (%)				
• 90–100	295 (69)	286 (68)	NR	NR
• 70–80	129 (30)	135 (32)	NR	NR
• < 70	1 (< 1)	1 (< 1)	NR	NR
ECOG-suorituskyky, n (%)				
• 0	NR	NR	36 (46)	36 (46)
• 1	NR	NR	33 (42)	32 (41)
• 2	NR	NR	10 (13)	10 (13)
IMDC-Riskiluokitus, n (%)				
• Matala	0	0	0	0
• Kohtalainen	334 (79)	333 (79)	64 (81)	63 (81)
• Suuri	91 (21)	89 (21)	15 (19)	15 (19)
Yleisimmät etäpesäkkeiden sijaintipaikat, n (%)				
• Keuhko	294 (69)	296 (70)	55 (70)	54 (69)
• Imusolmuke	190 (45)	216 (51)	45 (57)	42 (54)
• Maksa	88 (21)	97 (23)	15 (19)	20 (26)
• Luusto	95 (22)	89 (21)	31 (39)	30 (38)
Aiempi munuaisenpoistoleikkaus, n (%)	341 (80)	319 (76)	57 (72)	60 (77)
Aiempi sädehoito, n (%)	52 (12)	52 (12)	14 (18)	19 (24)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group performance Status; IMDC = International Metastatic RCC Database Consortium; KPS = Karnofsky Performance Status; NR = ei raportoitu.

Taulukko 3. Yhteenveto CheckMate 214- ja CABOSUN-tutkimusten tuloksista potilasjoukossa, jossa taudin uusiutumisen riski on kohtalainen tai suuri (IMDC ≥ 1).

Muuttuja	CheckMate 214 -tutkimus ^c		CABOSUN-tutkimus ^d	
	NI-ryhmä (n = 425)	Sunitinibi-ryhmä (n = 422)	Kabotsantinibi-ryhmä (n = 79)	Sunitinibi-ryhmä (n = 78)
OS-mediaani	ei saavutettu	26,6 kk	26,6 kk	21,2 kk
OS-hasardisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,66 (0,54–0,80)		0,80 (0,53–1,21)	
12 kk:n elossaolo-osuus	80 %	72 %	76 %	69 %
18 kk:n elossaolo-osuus	75 %	60 %	59 %	59 %
PFS-mediaani ^a	11,6 kk	8,4 kk	8,6 kk	5,3 kk
PFS-hasardisuhde (luottamusväli ^b)	0,82 (0,64–1,05)		0,48 (0,31–0,74)	
12 kk:n PFS-osuus	50 %	43 %	43 %	21 %
Hoitovaste, ^a täydellinen tai osittainen	42 %	27 %	20 %	9 %
Hoitovaste, täydellinen	9 %	1 %	0	0
Hoitovaste, osittainen	32 %	25 %	20 %	9 %
Mediaaniaika vasteen saavuttamiseen	2,8 kk	3,0 kk	4,9 kk	5,8 kk
Vasteen keston mediaani	ei saavutettu	18,2 kk	ei saavutettu	8,1 kk

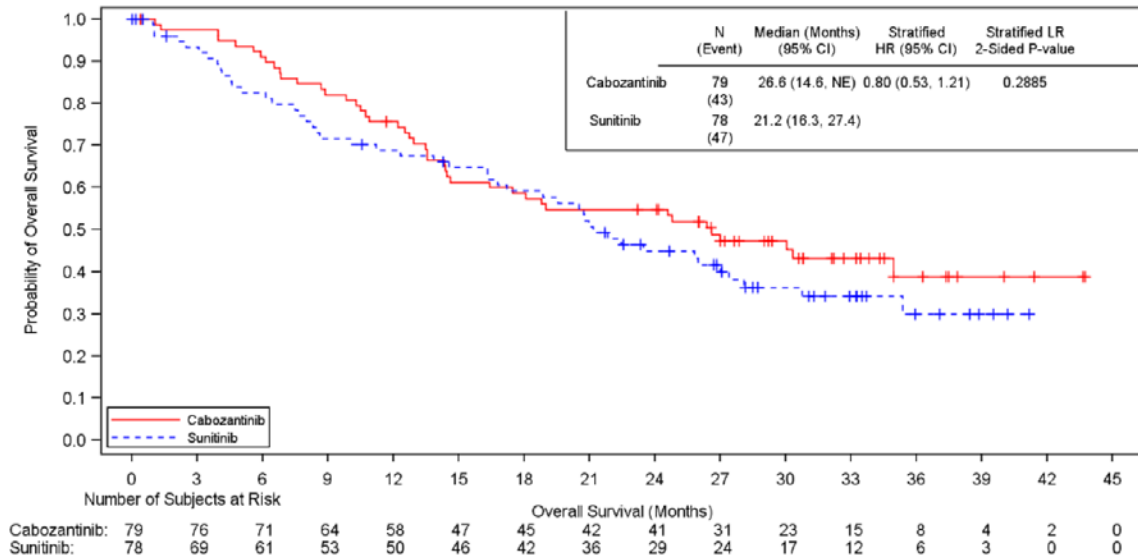
IMDC = International Metastatic RCC Database Consortium; OS = kokonaiselossaoloaika; PFS = elossaoloaika ennen taudin etenemistä.

^ariippumattoman arviointitoimikunnan (IRRC tai IRC) arvio

^bCheckMate 214 -tutkimuksessa PFS-muuttujan luottamusväli oli 99,1 %, CABOSUN-tutkimuksessa käytettiin 95 %:n luottamusväliä.

^cOS-tulokset ajankohdasta 6.8.2018, jolloin seuranta-ajan mediaani 32,4 kk. Muut tulokset ajankohdasta 7.8.2017, jolloin seuranta-ajan mediaani 25,2 kk.

^dOS-tulokset ajankohdasta 1.7.2017, jolloin seuranta-ajan mediaani 35,4 kk. Muut tulokset ajankohdasta 15.9.2016, jolloin seuranta-ajan mediaani 25,0 kk.



Kuvio 1. Kokonaiselossaoloaika (OS) kuvaavat Kaplan-Meier-käyrät CABOSUN-tutkimuksessa, data cut-off date 1.7.2017. (Lähde: EPAR kabotsantinibi 2018)

Taulukko 4. Yhteenveto haittavaikutuksista CheckMate 214- ja CABOSUN-tutkimuksissa. CheckMate 214-tutkimuksen osalta luvuissa on mukana koko turvallisuuspopulaatio eli myös matalan riskin potilaat. CABOSUN-tutkimuksessa kaikilla potilailla oli kohtalaisen tai suuren uusiutumISRISKin tauti.

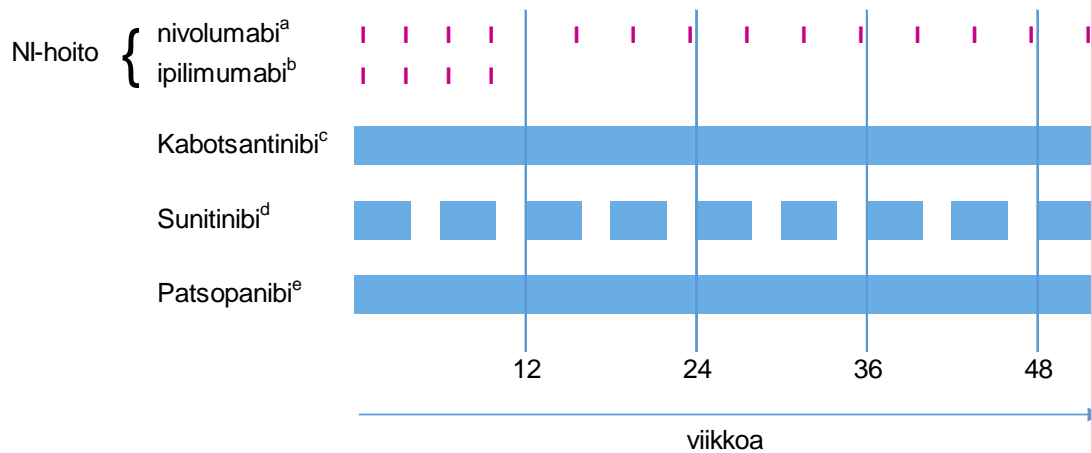
	CheckMate 214 -tutkimus		CABOSUN-tutkimus	
	NI-ryhmä (n = 547) % potilaista	Sunitinibi-ryhmä (n = 535) % potilaista	Kabotsantinibi-ryhmä (n = 78) % potilaista	Sunitinibi-ryhmä (n = 72) % potilaista
Hoidon aikana ilmenneet haittavaikutukset				
Vähintään yksi haittavaikutus (aste 1–5)	99	99	96	99
Vaikea tai henkeä uhkaava haitta (aste 3–4)	65	76	68	65
Vakava haittavaikutus (SAE)	56	40	49	51
Annoksen pienentämiseen tai viivästymiseen johtanut haitta (riippumatta siitä, oliko haittavaikutus hoitoon liittyvä vai ei)	54 ^a	43 ^a	46	35
Hoidon lopettamiseen johtanut haitta	31	21	21 ^c	22 ^c
Hoitoon liittyvät haittavaikutukset (treatment related)				
Vähintään yksi hoitoon liittyvä haitta	93	97	95	97
Vaikea tai henkeä uhkaava hoitoon liittyvä haitta (aste 3–4)	46	63	60	63
Vakava hoitoon liittyvä haittavaikutus (SAE)	30	15	36	36
Hoidon lopettamiseen johtanut hoitoon liittyvä haitta	22	12	21 ^c	22 ^c
Kuolemaan johtanut hoitoon liittyvä haitta	1,5 (n = 8)	0,7 (n = 4)	2,6 (n = 2)	5,6 (n = 4)

SAE: Vakava haittavaikutus (serious adverse event): Lääkevalmisteen aiheuttama kuolemaan johtava, henkeä uhkaava, sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista vaativa, pysyvään tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtava vaikutus tai synnynnäinen anomalia tai epämuodostuma (Direktiivi 2001/83/EY).

^aCheckMate 214 -tutkimusprotokollan mukaan molemmissa ryhmässä annostelua oli mahdollista viivästyttää, mikäli ilmeni haittavaikutuksia. Annoksen pienentäminen sallittiin ainoastaan sunitinibi-ryhmässä.

^bLuvussa on mukana vai annospienennykset.

^cCABOSUN-tutkimuksen raportoinnista ei käy ilmi, olivatko hoidon lopettamiseen johtaneet haitat hoitoon liittyviä vai ei.



Kuvio 2. Eri hoitovaihtoehtojen annosteluprotokollat. NI-hoito annostellaan infuusiona laskimoon ja muut hoitovaihtoehdot annostellaan suun kautta.

^aNI-hoidon induktiovaiheessa nivolumabia annostellaan 3 mg/kg kolmen viikon välein yhteensä neljä sykliä (syklin pituus 21 päivää). Ylläpitovaiheessa nivolumabia annostellaan 480 mg neljän viikon välein (syklin pituus 28 päivää). Induktion ja ylläpitovaiheen välissä on tauko siten, että ensimmäinen nivolumabi-annos annetaan kuusi viikkoa viimeisen NI-yhdistelmähoitoannoksen jälkeen.

^bIpilimumabia annostellaan 1 mg/kg kolmen viikon välein yhteensä neljä sykliä.

^cKabotsantinibia annostellaan suun kautta 60 mg kerran vuorokaudessa.

^dSunitinibia annostellaan suun kautta 50 mg kerran vuorokaudessa neljän perättäisen viikon ajan, minkä jälkeen on kahden viikon hoitotauko (syklin pituus 42 päivää).

^ePatsopanibia annostellaan suun kautta 800 mg kerran vuorokaudessa.

Taulukko 5. Yhteenveto kustannuksista^a hoidon keston mukaisesti.

	Hoidon kesto				
	12 viikkoa	24 viikkoa	36 viikkoa	48 viikkoa	96 viikkoa
NI-hoito yhteensä	50 223 €	72 418 €	94 614 €	116 809 €	205 590 €
• Nivolumabi	14 189 €	35 472 €	56 755 €	78 038 €	163 171 €
• Ipilimumabi	34 818 €	34 818 €	34 818 €	34 818 €	34 818 €
• Annostelukustannukset	1 216 €	2 128 €	3 040 €	3 952 €	7 600 €
Kabotsantinibi-hoito^b	16 427 €	32 853 €	49 280 €	65 707 €	131 413 €
Patsopanibi-hoito	9 959 €	19 917 €	29 876 €	39 835 €	79 669 €
Sunitinibi-hoito	9 930 €	19 859 €	29 789 €	39 718 €	79 437 €
NI-hoidon lisäkustannus kabotsantinibiin verrattuna	33 796 €	39 565 €	45 334 €	51 102 €	74 177 €
NI-hoidon lisäkustannus patsopanibiin verrattuna	40 264 €	52 501 €	64 738 €	76 974 €	125 921 €
NI-hoidon lisäkustannus sunitinibiin verrattuna	40 294 €	52 559 €	64 825 €	77 090 €	126 153 €

^aNivolumabin ja ipilimumabin lääkekustannukset on laskettu verottomin tukkuhinnoin esimerkkipotilaalle, jonka paino on 78,9 kg (Härkönen ym. 2019). Kabotsantinibin ja sunitinibin lääkekustannukset on laskettu verottomin vähittäismyyntihinnoin. Laskimoon annosteltavalle NI-hoidolle huomioitiin annostelukustannukset 304,01 euroa/annostelukerta (Härkönen ym. 2019), mutta annostelukustannuksia ei oletettu syntyvän suun kautta annosteltavissa hoidoissa. Nivolumabin ja ipilimumabin lääkekustannukset laskettiin täysinä pakkauksina sen mukaisesti, montako infuusiota ajankohtaan mennessä ehditään antaa. Suun kautta annosteltavien lääkkeiden kustannukset laskettiin kulutuksen mukaan (ei täysinä pakkauksina).

^bKabotsantinibile on myönnetty taloudelliseen sopimukseen perustuva ehdollinen korvattavuus (Hila 2019). Sopimuksen sisältö ei ole Fimean tiedossa, joten kustannukset laskettiin verottomalla vähittäismyyntihinnalla.

Lähteet

Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, ym. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(6):591-597.

Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, ym. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer.* 2018;94:115-125.

European Medicines Agency. Assessment report. Opdivo/Yervoy (EPAR). International non-proprietary name: nivolumab/ipilimumab [päivitetty 22.1.2019]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/variation-report/opdivo-h-c-3985-ws-01278-epar-assessment-report-variation_en.pdf. Tekstiviite (EPAR nivolumabi 2019)

European Medicines Agency. Assessment report. Cabometyx (EPAR). International non-proprietary name: cabozantinib [päivitetty 6.7.2018]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/variation-report/cabometyx-h-c-004163-ii-0003-epar-assessment-report-variation_en.pdf. Tekstiviite (EPAR kabotsantinibi 2018)

Härkönen U, Heiskanen J, Rahkonen A, ym. Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoito munuaiskarsinooman ensilinjan hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 6/2019. 65 s. ISBN 978-952-7299-04-3. [siteerattu 27.6.2019]. https://www.fimea.fi/documents/160140/1188389/KAI+6+2019+Nivolumabin+ja+ipilimumabin+yhdistelm%C3%A4hoito+munuaiskarsinooma_fimea.pdf/8efd194a-599f-a17d-bc51-d8ceba7fa880?t=1560324213760

Kela. Lääkkeiden korvausoikeudet [päivitetty 1.6.2019]. https://www.kela.fi/laakkeet-ja-laakekorvaukset_kelan-paatokset

Lääkkeiden hintalautakunta (Hila). Ehdollinen korvattavuus [päivitetty 12.7.2019]. <http://www.hila.fi/315>

Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, ym. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2013;369:722–31.

Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, ym. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;378(14):1277–1290.

Tannir NM, Frontera OA, Hammers HJ, ym. 30-Month Follow-Up of the Phase 3 CheckMate 214 Trial of First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab or Sunitinib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. Presented at the 2019 Geni-tourinary Cancers Symposium; February 14–16, 2019; San Francisco, CA, USA

Valmisteyhteenveto, kabotsantinibi (Cabometyx®) [päivitetty 24.1.2019]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_fi.pdf

Valmisteyhteenveto, nivolumabi (Opdivo®) [päivitetty 22.1.2019]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_fi.pdf