

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b> <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	307R Hodgkini lümfoomi keemiaravikuur.  370R Ravikuur brentuksimabvedotiiniga, 1 viaal, <b>50 mg.</b>  Brentuksimabvedotiini kasutamine IIB, III ja IV staadiumi Hodgkini lümfoomi esmavaliku ravis ehk BrECADD raviskeemis
<b>Taotluse number</b> <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	Nr.1727
<b>Kuupäev</b>	27.03.2026

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotletava tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus on brentuksimabvedotiini (CD30-vastase antikeha ja ravimi konjugaat) kasutamine klassikalise Hodgkini lümfoomi (cHL) IIB, III ja IV staadiumi esmavaliku ravis ehk BrECADD raviskeemi kasutamine patsientidel vanuses  $\leq 60$  eluaasta ning 61-75-aastastel väga heas seisundis (*very fit*) patsientidel. Sisuliselt taotletakse tervishoiuteenuste loetelus koodiga 370R tähistatud raviteenuse (ravi brentuksimabvedotiiniga 50 mg) kasutusnäidustuse laiendamist HL esmavaliku ravis kindlate tunnuste alusel määratletud patsientide grupile. HL uudse ravikäsitlemise eesmärgiks on parema ravitulemuse, sealhulgas kõrgema progressioonivaba elulemuse saavutamise ning lisaravi vajaduse vähendamine, samuti ravitaluvuse paranemine, väiksem toksilisus ja elukvaliteedi paranemine. Taotluse aluseks on ESMO (*European Society of Medical Oncology*) lümfoomide kaasajastatud ravijuhis 2025.a-st (1), mida on kirjeldatud taotluse punktis nr 3.

Taotletava teenuse osutamise meditsiinilised näidustused on õiged, asjakohased ja Eesti oludes põhjendatud.

### 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Taotluses esitatud HL (RHK-10 kood C81) käsitus on adekvaatne ja ajakohane (punkt 3).

TAI Eesti Vähiregistri andmete HL esmajuhtude analüüs aastaist 2014-2023 näitab, et keskmiselt registreeritakse aastas 37 esmajuhtu (neist 28 juhtu  $<60$ - ja 9 juhtu  $\leq 60$ -aastaseid patsiente; ca 54% patsientidest jääb vanusevahemikku 15-39 aastat). Klassikaline Hodgkini lümfoom (cHL), mille kasvajakud ekspresseerivad CD30, moodustab kõikidest HL-dest 95%, ülejäänud 5% on NLPHL - *nodular*

*lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma* -mille käsitus on kasvajarakkude immunoloogilistest omadustest tulenevalt erinev.

cHL on ligi 50%-l diagnoositud juhtudest IIB, III või IV staadiumis; keskmiselt võib eeldada 14 juhtu alla 60-aastaste ja 2-3 juhtu 60-80-aastaste hulgas aastas. 2024-2025. aasta esmajuhtude kohta TAI andmed pole veel kättesaadavad.

USA ja Euroopa epidemioloogiliste uuringute andmed kinnitavad Hodgkini lümfoomi harvikaigusena esinemist (2-3 cHL esmajuhtu 100 000 inimese kohta). HLi iseloomustab bimodaalne vanuseline levik, kusjuures noortel täiskasvanutel on HL sagedamaid vähivorme. Haigestumine cHLi ja patsientide vanuseline struktuur püsib suhteliselt stabiilsena (2,3). Uuemaid esinemissagedust ja levimust puudutavaid publikatsioone pole andmebaasidest leida.

HL ravitulemused on üldiselt väga head, ka ulatusliku leviku korral on esmaliini ravi eesmärgiks tervistumine, mistõttu uute ravimite väljatöötamisel ja raviskeemide modifitseerimisel on eesmärgiks ravi kõrgema efektiivsuse saavutamine samaaegse toksilisuse vähendamisega (3,4).

### **3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel**

Eestis toimub HL ravi ESMO (*European Society of Medical Oncology*) ravijuhiste järgi. Tervishoiuteenuse taotluses on esitletud viimast, 2018. aastast pärinevat ESMO ravijuhist 2025. a. soovitatud uuendustega, milleks on BrECADD raviskeemi kasutamine esmavalikuna IIB riskifaktoritega (suur mediastinaalne mass või ekstranodaalne haigus), III või IV st cHLi patsientidel vanuses  $\leq 60$ - aasta või 61-75 -aastastel väga heas üldseisundis patsientidel (juhtumipõhiselt). Taotluse aluseks on rahvusvahelise HD-21 uuringu (NCT02661503) tulemuste põhipublikatsioon (1482 klassikalise HLga patsienti vanuses  $\leq 60$  eluaasta, histoloogiliselt tõestatud IIB-IV st cHL, ECOG 0-2, randomiseeritud suhtes 1:1 saama ravi eBEACOPP või BrECADD järgi) ning järgneval uuringuandmete analüüsil põhinevad publikatsioonid eakatel patsientidel (61-75-aastaste patsientide kohort, 84 patsienti) ja viljakuse taastumise osas (766 patsienti) (5,6,7).

**Kirjeldatud uuringu tulemused on tõenduspõhised ja ammendavad ravi tulemuslikkuse ja kõrvaltoimete aspektist ning taotluse punktis 4 tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse all esile toodud:** BrECADD raviskeemiga kaasneb võrreldes eBEACOPP kasutamisega oluliselt vähem tõsiseid kõrvaltoimeid ja pikeneb progressioonivaba elumus (PFS).  $\leq 60$ -aastaste patsientide rühmas oli BrECADD ravi saanuil 4 -aasta PFS 94,3% võrrelduna eBEACOPP rühma 90,9%-ga ( $p=0,035$ ). Vähemalt ühe raviga seotud haigestumussündmuse (*treatment related morbidity*, TRM) esinemissagedus oli BrECADD rühmas oluliselt väiksem kui eBEACOPP rühmas (vastavalt 42% ja 59%,  $p<0,0001$ ). Vähem esines hematoloogilist toksilisust (vastavalt 31% ja 52%-l uuritavatest;  $p<0,0001$ ).

Eakate kohordis (85 patsienti vanuses 61-75 a) oli esmaseks tulemusnäitajaks täielik ravivastus (CR) ravi lõpus ning teisesteks tulemusnäitajateks kõrvaltoimed, raviga seotud haigestumus (TRM), progressioonivaba elumus (PFS) ja üldine elumus (OS). Uuringust järeldus, et PET-il põhinev BrECADD on vanematel patsientidel kasutatav ja ohutu ravimeetod, kuid vajab nooremate patsientidega võrreldes sagedamat annuse kohandamist; täheldati väga kõrget 2-aasta PFS määra, mis on

sarnane noorematel patsientidel nähtule: 76-st patsiendist, kel ravi lõpul toimus tsentraalne ravivastuse hindamine, täheldati täielikku ravivastust, osalist ravivastust ja haiguse progresseerumist vastavalt 87%-l, 12%-l ja 1%-l patsiendil. PFS pärast 1 aastat oli 95,1% ja pärast 2 aastat 91,5%. Uuringuraviga seotud surmajuhete ei esinenud.

Sugunäärmete funktsiooni taastumine 4 aastat peale ravi (766 patsiendi andmed) oli oluliselt sagedam BrECADD rühmas, nii naistel kui meestel.

Informatsiooniks lisan USA vähiregistri (National Cancer Database, NCDB) 2004-2020 aastate andmetel põhineva publikatsiooni lühikokkuvõtte elumuse trendidest cHL-ga patsientidel. 85488 cHL patsiendi andmeil analüüsiti üldist 5-aasta elumust erinevate ravivõimaluste ajastul: nn. kemo-ajastu 2004-2010, 36 150 patsienti; brentuksimabvedotiini (BV) ajastu 2011-2015, 27 058 patsienti; PD-1 inhibiitorite (*immune checkpoint inhibitors*, ICI) ajastu 2016-2020, 22 280 patsienti. Kokku võttes suurenes patsientide elumus oluliselt ( $p < 0,001$ ) BV ja ICI ajastul ning kõigis alagruppides, sõltumata vanusest, soost, rassist, rahvusest, sissetulekust : 5-aasta elumuse (OS) näitaja kirjeldatud gruppides oli vastavalt 79,8%, 81,9% ja 84,1% (8).

Iisraeli publikatsioonis (Porges T. et al) BrECADD kasutamisest reaalelus cHL esmavaliku ravis on toodud analüüs 15 ravikeskuse 79 patsiendi kohta ajavahemikus 01.07.2023-01.07.2025. Patsientide keskmine vanus oli 30 aastat (18-60) ning 83%-l patsientidest haiguse IV staadium. Ravitulemused olid analoogsed Borchmanni kirjeldatule. Pärast 2 ravitsükli saavutati täielik metaboolne ravivastus 83%-l patsientidest (65 patsienti), kes said seejärel veel 2, kokku 4 BrECADD ravikuuri. Ülejäänud 17 patsiendist (17%) saavutati 8-l täielik metaboolne ravivastus 4 ja 2-l 6 ravikuuri järel. 79-st ravi saanud patsiendist üldine ja täielik ravivastus (ORR ja CR) olid keemiaravi lõpul vastavalt 99% ja 95% (9).

Konsolideerivat kiiritusravi sai vaid 3 patsienti. Keskmine jälgimisaeg oli 11,0 kuud (2,1-31 kuud). PFS registreeriti selles kohordis 6,3 %-l patsientidest (5 dokumenteeritud juhtu), kes kõik said *salvage* ravi ja olid aasta pärast elus.

Grade 4 hematoloogiline toksilisus oli kõige sagedam kõrvaltoime: 77% neutropeenia ja 14% trombotsütopeenia. Perifeerne neuropaatia ilmnes 28%-l patsientidest, kuid vaid 3,8% grade 3-4. 12 patsiendil (15%) redutseeriti ravimite doose ning 5 patsiendil de-eskaleeriti raviarsti otsusel ravi A-AVD protokollile. Uurijad märgivad kõrgemat täieliku molekulaarse ravivastuse (CMR) saavutamist 2 ravikuuri järel (87%) ja madalamat konsolideeriva kiiritusravi vajadust võrreldes Borchmanni HL-21 andmetega (9).

#### **4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta**

Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse aluseks on toodud HD-21 uuringu (NCT02661503) tulemused, andmed ohutuse ja kõrvaltoimete kohta (neutropeenia, neuropaatia jne), samuti hilisemad uuringuga seotud andmed viljakuse taastumise osas on asjakohased. Raske (3. raskusastme) neutropeenia ja febrilise neutropeenia esinemissageduse vähendamiseks soovitatud G-SCF kasutatakse ka eBEACOPPi korral.

#### **5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas**

Täiendusi taotluses esitatule pole.

## **6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega**

Taotletava tervishoiuteenuse oodatavad olulised lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele on adekvaatselt esitatud ning võrdlus alternatiividega korrektne.

Taotluses on punktis 5.1 kirjeldatud ravikindlustuse poolt rahastatavaid alternatiivseid tõenduspõhiseid raviviise, ABVD ja eBEACOPP, mille valik sõltub patsiendi vanusest ja riskifaktoritest. Need raviskeemid on kasutuses umbes 30 aastat. Neid raviskeeme on võrreldud teiste ravimikombinatsioonidega ning ka omavahel. eBEACOPP näitab võrdluses ABVD-ga paremaid progressioonivaba- ja üldelumuse tulemusi, kuid on oluliselt toksilisem ja vanemaealistel kaasnevate haigustega patsientidel seetõttu reeglina sobimatu.

Brentuksimabvedotiini lisamine AVD keemiaravile (A-AVD, ADCETRISe lisamine doksorubitsiini, vinblastiini, dakarbasiini kombinatsioonile) cHL III-IV staadiumi esmavalikuravis 18-60-aastastel patsientidel ECHELON-1 uuringu tulemuste alusel näitas oluliselt paremaid tulemusi nii progressioonivaba elumuse kui üldelumuse osas (taotlus Tervisekassale nr. 1566/2022 on veel menetluses) (10).

Teada pole uuringuid, mis otseselt võrdleksid BrECADD ja A-AVD ravikombinatsioone cHL patsientidel.

## **7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes**

Teenuse taotluses on viide ESMO ravijuhise 2025.a. parandusele juhuks, kui brentuksimabvedotiin ei ole esimese valiku raviskeemides kättesaadav. Alternatiivina juhendatakse ESMO ravijuhisest 2018.a-st. (11). Selline ravipraktika on seni kasutusel ka Eestis ning põhjalikult selgitatud taotluse punktides 3 ja 5.2.

## **8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus**

Tegevuste kirjeldus tervishoiuteenuse osutamiseks on asjakohane. Tegemist on standardse keemiaravi ja monoklonaalsete antikehade manustamisega statsionaarse või ambulatoorse keemiaravi tingimustes.

## **9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

Taotluses esitatavad andmed on asjakohased ja ammendavad.

## **10. Teenuse osutamise kogemus Eestis**

Adekvaatselt taotluses kirjeldatud; vt ka p.8.

Brentuksimabvedotiini on Eestis kasutatud cHL ravirefraktaarsetel/retsidiveerunud juhtudel monoteerapiana pärast ASCT või pärast vähemalt kaht varasemat ravikuuri, kui ASCT või keemiaravi mitme ravimiga ei ole võimalik või kui heas üldseisundis cHL patsiendil on ASCT järel suurenenud retsidiveerumise või progresseerumise risk ( $\geq 2$  riskifaktorit) - kood 370R tervishoiuteenuste loetelus.

**11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes**

Adekvaatselt hinnatud.

**12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusle**

Adekvaatselt hinnatud, võttes aluseks cHL esmajuhtude arvu ning patsientide vanuselist koosseisu.

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule: vastus on ammendav.

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule: vastus on ammendav.

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? Osaliselt 307R.

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Vastus on ammendav.

12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal: vastus on ammendav.

12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal: vastus on ammendav.

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusle: vastus on ammendav.

**13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult**

Omaosaluse rakendamine ei ole põhjendatud (nagu taotluses mainitudki).

Teenus on suunatud nii elukvaliteedi parandamisele kui haigusele ravimisele.

**14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus**

Tervishoiuteenuse nii väär-, kui liigkasutamise tõenäosus puudub, kuna raviotsus tehakse juhtumipõhiselt eriarstide-hematoloogide konsiiliumi poolt viimaste ESMO diagnostika- ja ravijuhiste alusel ning ravi viiakse läbi piirkondlikes haiglate vastavas osakonnas eriväljaõppe (keemiaravi ja ravi monoklonaalsete antikehadega) saanud personali poolt.

**15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele**

Vastus on ammendav. Patsiendi isikupära ja ravitulemuste vahel puudub otsene seos.

**16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused**

Kohaldamistingimused võiksid lähtuda ESMO-juhistest: cHL IIB, III ja IV staadiumi ≤60-aastased patsiendid ning 61-75-aastased patsiendid (juhupõhiselt), kes on väga heas üldseisundis (ECOG 0-1).

## 17. Kokkuvõte

Taotletava tervishoiuteenuse „Hodgkini lümfoomi keemiaravikuur ja ravi brentuksimabvedotiiniga, 1 viaal“ eesmärk on teha võimalikuks cHLi kaasaegne ravikäsitlus Eestis, viia see vastavusse arenenud Euroopa riikide võimaluste ja ESMO 2025.aasta ravijuhistega, et parandada patsientide elukvaliteeti (vähendada ravi kõrvaltoimeid ja tüsistusi), kiirendada täieliku ravivastuse saabumist (seega vähendada järgneva ravi mahtu ja intensiivsust), suurendada patsientide progressioonivaba elumust ja pikendada eluiga.

## 18. Kasutatud kirjandus

1. Eyre T.A. et al. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2025, 5 Aug; vol 36 (11), 1263-1284. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.07.014>.  
<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-clinical-practice-guideline-lymphomas>
2. Ng A.K. et al. Classic Hodgkin lymphoma: Presentation, evaluation and diagnosis in adults. Updated Feb 2026  
<https://www.uptodate.com/contents/>.
3. GHSG(German Hodgkin Lymphoma Study Group):  
<https://en.ghsg.org/epidemiology/>.
4. Follows A et al. Minimising the Toxicities of First Line Hodgkin Lymphoma Treatment in the Modern Era. *Cancers*, 2022, 14,5390.  
<https://doi.org/10.3390/cancers14215390>.
5. Herrera A.F Initial treatment of advanced (stage III-IV) classic Hodgkin lymphoma. Updated Oct 01.2025.  
<https://www.uptodate.com/contents/>.
6. Borchmann P et al. Initial treatment of advanced (stage III-IV) classic Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2024;404(10450):341. Epub 2024 Jul 3.(abstract)
7. Borchmann P et al. Classic Hodgkin lymphoma (cHL): Treatment of unfavourable prognosis early (stage I-II) cHL in adults. *Lancet*,2024;404(10450):341. Epub 2024 Jul 3.(abstract)
8. Wang J. et al. A national cancer database study of survival trends in patients with classical Hodgkin lymphoma: Improved survival in the novel agent era. *Blood*, 2025, 3 Nov; vol 146(1), 5399-5400(abstract).  
<https://doi.org/10.1182/blood-2025-5399>.
9. Porges T. et al. Real world experience with BrECADD protocol as frontline therapy for patients with advanced stage classical Hodgkin lymphoma: A multicenter retrospective study. *Blood*, 2025, 3 Nov; vol.146, 3618-3619(abstract).  
<https://doi.org/10.1182/blood-2025-3618>.
10. Straus D. et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classic Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year Update of an

International, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2021;8:e410-421.

11. Eichenauer D et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2018, Oct; vol 29 (4) iv 19-29. Published online 23 May 2018. doi:10.1093/annonc/mdy080.