

Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

Teenuse nimetus	Mitteinvasiivne sünnieelne sõeluuring loote trisoomiate 21, 18 ja 13 suhtes, kasutades loote rakuvaba DNA analüüsimist ema verest (NIPT)
Taotluse number	1195

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

Eesti Naistearstide Selts tegi taotluse lisamaks Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu (edaspidi tervishoiuteenuste loetelu) mitteinvasiivse sünnieelse testimise teenuse, mis täiendaks Eestis olemasoleva sünnieelse diagnostika võimalusi. Mitteinvasiivne sünnieelne kromosoomihaiguste sõeltestimine, mis põhineb loote rakuvaba DNA analüüsil, on taotluse kohaselt uusim ja kõige tõhusam sünnieelse sõeltestimise meetod (mitteinvasiivne). Esimesed testid sooritati 2011. aastal USA-s ja Hiinas, tänaseks on maailmas teostatud üle miljoni testi.

Rasedusega kaasneb umbkaudu 4% tõenäosus, et sünnib päriliku haigusega laps. Sünnieelsete sõeltestide eesmärgiks on välja selgitada need rasedada, kellel on suurenenud risk sünnitada kromosoomihaiguse või kaasasündinud arenguhäirega laps, ning pakkuda riskigrupile täpsustavaid analüüse. Eestis on kasutusel esimese rea testina I trimestri kombineeritud skriining ning teise rea testina II trimestri seerumskriining. Selline sõeltestimise skeem avastas prospektiivselt 88,7% trisoomia 21 juhtudest, valepositiivsusega 3,4%¹. NIPT-i puhul on leitud, et test võimaldab avastada 99% trisoomia 21 (Downi sündroom) juhtudest, 96,8% trisoomia 18 (Edwardsi sündroom) juhtudest ning 92,1% trisoomia 13 (Patau sündroom) juhtudest, kusjuures valepositiivsus on trisoomia 21 testimisel 0,08% tasemel². Seega võimaldab NIPT olulisel määral vähendada valepositiivsete tulemuste taset, mis omakorda vähendab ebavajalike invasiivsete protseduuride arvu. Igasugune kromosoomvea diagnoos eeldab selle kinnitamist invasiivse diagnostilise protseduuri – koorionibiopsia või amniotsenteesi – abil, millega kaasneb 0,1-0,2% risk raseduse katkemisele³.

Kuna NIPT testi maksumus on kõrge, on taotluses tehtud ettepanek rakendada NIPT testi täiendava sünnieelse diagnostilise teenusena, mis järgneks teise rea testina I trimestri kombineeritud skriiningule. Ettepanekus lähtutakse Nicolaidese et al uurimusest, mille kohaselt on võimalik vahepealse riskiga rasedatele (I trimestri sõeluuringu kohaselt trisoomia 21 tõenäosus suurem kui 1:3000) NIPT-i pakkudes saavutada trisoomia 21 avastamismäär 96,9%-ni, teostades seejuures NIPT-i keskmiselt 24,2% populatsioonist ning vähendades invasiivsete protseduuride arvu

¹ Muru, K., et al., Prospective experience with contingent screening strategy for Down syndrome in Estonia. *J Community Genet*, 2010. 1(3): p. 133-138

² Gil, M.M., et al., Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 2014; 35:156-173

³ Akolekar, R., et al., Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015. 45(1): p. 16-26.

0,39% tasemele, samas kui üksnes I trimestri kombineeritud sõeluuringu tulemusel avastati 1:3000 riskipiiri kasutades umbkaudu 97,9% trisoomia 21 juhtumitest ning valepositiivsuse määr oli 24,3%⁴. Kui pakkuda NIPT-i üksnes neile rasedatele, kelle I trimestri kombineeritud sõeluuringu tulemusel oli risk suurem kui 1:1000, saavutati avastamismäär 94,6% ning invasiivsete protseduuride arv oli 0,37% populatsioonist.

2. Teenuse kulude (hinna) põhjendus

Taotluses puudub taotletud mikrodeletsioonide suhtes kontrolli sisaldavate mitteinvasiivse sünnieelse NIPT uuringu maksumus. Avalikult kättesaadava informatsiooni kohaselt on sobiva testi umbkaudne maksumus **700 eurot**. Uuringu maksumusele lisandub kaks eriarsti korduvat vastuvõttu (kood 3004, maksumus **13,39 eurot**).

3. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega

3.1. teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega

Teenus on täiendavaks sünnieelse diagnostika meetodiks ning ei asenda otseselt ühtegi tervishoiuteenuste loetelus olemasolevat teenust. Tulenevalt aga võimalusest täiendavalt vähendada kombineeritud sõeluuringu põhjal leitud riskigruppi kuuluvate isikute arvu, võib NIPT-i kasutuselevõtt vähendada invasiivsete uuringute, mis on vajalikud kromosoomvea diagnoosi kinnitamiseks, arvu. Taotleja hinnangul võib väheneda järgmiste teenuste arv: peennõelabiopsia või punktsioon ultraheli või röntgeni kontrolli all (kood 7890, maksumus **24,07 eurot**), jämenõelabiopsia või punktsioon ultraheli või röntgeni kontrolli all (kood 7891, maksumus **49,75 eurot**), kromosoomianalüüs amnionist (kood 66622, maksumus **207,55 eurot**), kromosoomianalüüs koorionist (kood 66623, maksumus **220,38 eurot**), interfaasi FISH analüüs amnionist (kood 66625, maksumus **301,68 eurot**), interfaasi FISH analüüs koorionist (kood 66626, maksumus **316,97 eurot**).

3.2. patsiendi poolt tehtavad kulutused

Taotluses puudub informatsioon patsiendi poolt tehtavate täiendavate kulutuste kohta.

3.3. tulemuste hindamine ja võrdlemine alternatiivsete teenuste tulemustega

Nagu punktis 1 toodud, on NIPT uurimuste kohaselt I trimestri kombineeritud sõeluuringuga ning II trimestri seerumuuringuga võrreldes oluliselt parema trisoomia 21, 18 ja 13 avastamise määraga, omades seejuures ka väga madalat valepositiivsete testide määra. Samas on leitud, et NIPT tulemus võib olla mitteinformatiivne 1,7% üksikraseduste korral⁵ ning 5,6% kaksikraseduste korral⁶. Seetõttu on näiteks Šveitsis, kus on ühena kahest Euroopa riigist NIPT riikliku tervisekindlustuse poolt rahastatud (lisaks Soomes ning soovitus lisada riiklikusse skriininguprogrammi Ühendkuningriigis), mitmikraseduse korral NIPT välistatud ning naisele soovitatakse kohest invasiivset diagnostilist uuringut. Invasiivsed diagnostilised uuringud võimaldavad diagnoosi täielikult kinnitada, ent nendega seostatakse raseduse katkemise ohtu 0-1-0,2% juhtudest.

⁴ Nicolaidis, K.H., et al., First-trimester contingent screening for trisomy 21 by biomarkers and maternal blood cell-free DNA testing. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013. 42(1): p. 41-50.

⁵ Gil, M.M., et al., Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015. 45(3): p. 249-66.

⁶ Bevilacqua, E, et al., Performance of screening for aneuploidies by cell-free DNA analysis of maternal blood in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:61-6

3.4. Kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta

Kulutõhususe uuringud puuduvad. Taotluse väitel on Ühendkuningriigi kontekstis kuluefektiivne taktika, mille kohaselt soovitatakse NIPT-i rasedatele, kelle kombineeritud I trimestri sõeluuringu tulemusena on trisoomia 21, 18 või 13 risk \geq 1:150.

4. Teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse kulude eelarvele, sealhulgas tuuakse eraldi välja mõju tervishoiuteenuste, ravimite ja töövõimetushüvitiste eelarvele;

Taotluse kohaselt sooritatakse Eestis umbes 12 000 I trimestri kombineeritud sõeluuringut, mille tulemusel leitakse umbes 2,5% e. 300 naist, kelle puhul on kromosoomihaiguse risk kõrge (risk suurem kui 1:100), ning 15% e. 1800 naist, kelle puhul on risk vahepealne (risk suurem kui 1:3000). Kohese diagnostilise (invsiiise) protseduuri vajadus on umbkaudu 100 naisel ning nende puhul NIPT-i ei teostataks. Taotluse hinnangul vajaks Eestis NIPT testi aastas 1800-2000 naist, mispuhul oleks lisakulu ravikindlustuse eelarvele vahemikus **1 308 204 eurot – 1 453 560 eurot**.

Lähtudes taotluses toodud informatsioonist, et trisoomia 21 esinemise sagedus on umbes 3,3% kõikidest rasedustest, esineks 12 000 raseduse seas kromosoomihaigusega trisoomia 21 juhtumeid 396 korral. Lähtudes Nicolaides et al uurimusest, leitaks 1:3000 riskipiiri kasutades 12 000 raseduse seast üksnes I trimestri kombineeritud sõeluuringut kasutades neist 97,9% e. 388 juhtu, samas ülejäänud 11 604 rasedusest 24,3% e. 2820 juhtu saaksid valepositiivse tulemuse. Lisades NIPT-i, testitaks 1:3000 riski juures ühtekokku 2940 rasedust, mille puhul avastatakse kogu populatsioonist 96,9% e. 384 trisoomia 21 juhtumit (4 vähem kui ainult I trimestri kombineeritud sõeluuringut kasutades) ning invasiivset testimist vajaks 0,39% populatsioonist e. 47 naist. Arvestades Nicolaides et al osakaale, oleks 1:3000 riskipiirist lähtudes lisakulu ravikindlustuse eelarvele **2 136 733 eurot**.

Kasutades 1:500 riskipiiri, leitaks 12 000 raseduse seast üksnes I trimestri kombineeritud sõeluuringut kasutades 92,9% e. 368 trisoomia 21 juhtumit, samas kui valepositiivse tulemuse saaksid 7,2% e. 835 juhtu. Lisades NIPT-i, testitaks 1:500 riski juures ühtekokku 900 rasedust, mille puhul avastatakse kogu populatsioonist 92,2% e. 365 trisoomia 21 juhtumit (19 vähem kui 1:3000 skoori juures) ning invasiivset testimist vajaks 0,36% populatsioonist e. 43 naist. Arvestades Nicolaides et al osakaale, oleks 1:500 riskipiirist lähtudes lisakulu ravikindlustuse eelarvele **606 861 eurot**.

Teenuse kehtestamise positiivset mõju invasiivsete protseduuride vähenemise arvelt ei ole võimalik hinnata, kuna ei ole teada, kui suures ulatuses võiks invasiivsete protseduuride arv teenuse lisamisel väheneda.

5. Teenuse mõju teenust osutavatele erialadele planeeritavatele rahalistele mahtudele ja seos teiste erialadega;

Teenus on seotud sünnitusabi ja günekoloogia, meditsiinigeneetika ning radioloogia erialadega.

6. Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud

Teenuse liigkasutamise vältimiseks tuleb määratlada optimaalne I trimestri kombineeritud sõeluuringu tõenäosus trisoomiatele, mille puhul on võimalik leida NIPT testi abil võimalikult suur osa trisoomiatest, ent samas vältida liigseid kulutusi ravikindlustuse eelarve kontekstis.

Juhul kui I trimestri kombineeritud sõeluuringu tõenäosus trisoomiatele on $\geq 1:10$, ei ole NIPT näidustatud. Samuti ei ole NIPT näidustatud, kui UH-uuringul on loote NT $\geq 3,5$ mm.

7. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste.

Teenuse kasutamist lubada üksnes I trimestri kombineeritud kromosoomihaiguste sõeluuringu läbimisel, juhul kui selle abil leitud trisoomiate tõenäosus on väiksem kui 1:10 ning suurem kui täiendaval uurimisel leitav optimaalne piir.

8. Kokkuvõte

	Vastus
Teenuse nimetus	Mitteinvasiivne sünnieelne sõeluuring loote trisoomiate 21, 18 ja 13 suhtes, kasutades loote rakuvaba DNA analüüsimist ema verest (NIPT)
Ettepaneku esitaja	Eesti Naistearstide Selts
Teenuse alternatiivid	Invasiivsed diagnostilised meetodid: peennõelabiopsia või punktsioon ultraheli või röntgeni kontrolli all (kood 7890, maksumus 24,07 eurot), jämenõelabiopsia või punktsioon ultraheli või röntgeni kontrolli all (kood 7891, maksumus 49,75 eurot), kromosoomianalüüs amnionist (kood 66622, maksumus 207,55 eurot), kromosoomianalüüs koorionist (kood 66623, maksumus 220,38 eurot), interfaasi FISH analüüs amnionist (kood 66625, maksumus 301,68 eurot), interfaasi FISH analüüs koorionist (kood 66626, maksumus 316,97 eurot).
Kulutõhusus	Kulutõhususe analüüs puudub.
Omaosalus	Juhul kui teenus lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutused puuduvad.
Vajadus	Taotluse andmetel on keskmine patsientide arv aastas 1800 – 2000 patsienti. Vajadus sõltub optimaalseks peetavast I trimestri kombineeritud sõeluuringu põhjal leitud riskitasemest.
Teenuse piirhind	Orienteeruvalt 700 eurot, millele lisandub kaks ambulatoorset eriarsti vastuvõttu.
Kohaldamise tingimused	Määratlema sobiv riskitaseme vahemik, mille puhul teenust osutada. Erialaseltsi ettepanek: Mitteinvasiivset sünnieelset testimist pakkuda rasedatele kellel on: * I trimestri kombineeritud sõeluuringu tõenäosus trisoomia 21 esinemiseks vahemikus 1:11 kuni 1:1000 * trisoomia 18 ja 13 tõenäosus vahemikus 1:11 kuni 1:100 * eelmisel lapsel diagnoositud trisoomia Kui kombineeritud sõeluuringu risk trisoomiatele on $\geq 1:100$, peab naise soovi korral jääma talle võimalus koheseks invasiivseks diagnostiliseks protseduuriks
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Teenuse lisamisel tervishoiuteenuste loetellu kaasneb 2017. aastal lisakulu ravikindlustuse eelarvele 1 308 204 – 1 453 560 eurot , juhul kui lähtuda teenuses esitatud vajadusest. Lisakulu on võimalik vähendada riskipiiri suurendades.
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Mitteinvasiivne sünnieelne sõeluuring loote trisoomiate 21, 18 ja 13 suhtes, kasutades loote rakuvaba DNA analüüsimist ema verest (NIPT) on sünnieelse diagnostika võimalusi täiendav teenus, mis aitab taotluses kirjeldatud kujul vähendada I trimestri kombineeritud sõeluuringu käigus leitud valepositiivsete tulemuste põhjal sooritatud invasiivset diagnostikat, millega kaasneb täiendav risk 0,1-0,2% raseduse katkemiseks.