

Tervishoiu toimetised



**Tervisetehnoloogiaste
hindamise keskus**

Embrüote aneuploidsuse siirdamiseelse testimise efektiivsus ja kulutõhusus

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH65

Tartu 2024

Raporti on koostanud:

Janika Alloja, Tartu Ülikooli tervisetehnoloogiate hindamise keskuse analüütik
Mariliis Põld, Tartu Ülikooli tervisetehnoloogiate hindamise keskuse tervisepoliitika teadur
Aivar Ehrenberg, Tartu Ülikooli Kliinikumi naistekliiniku vanemarst-õppejõud, Tartu Ülikooli
kliinilise meditsiini instituudi naistekliiniku sünnitusabi ja günekoloogia assistent
Eva Juus, Tartu Ülikooli tervisetehnoloogiate hindamise keskuse analüütik
Mikk Jürisson, Tartu Ülikooli rahvatervishoiu kaasprofessor

Tänu sõnad

Täname Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituudi geneetika kaasprofessorit Maire Petersit koostöö eest siinse raporti korralduse peatüki kirjutamisel ning Jana Urtsonit Tervisekassast raporti retsenseerimise eest.

Keeletoimetaja – Merily Šmidt

Viide raportile:

Alloja J, Põld M, Ehrenberg A, Juus E, Jürisson M. TTH65 Embrüote aneuploidsuse siirdamiseelse testimise efektiivsus ja kulutõhusus. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2024.

Embrüote aneuploidsuse siirdamiseelse testimise efektiivsus ja kulutõhusus:

ISBN (pdf): 978-9985-4-1417-0

Tervisetehnoloogia raporti koostamist toetas Tervisekassa.

Sisukord

Lühendid ja mõisted	4
Kokkuvõte	7
1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused	11
2. Kehaväline viljastamine ja embrüote aneuploidsuse siirdamiseelne testimine	12
2.1. Viljatus ja kehaväline viljastamine	12
2.2. Embrüote aneuploidsuse siirdamiseelne testimine	13
2.3. Kehaväline viljastamine ja PGT-A Eestis	15
2.3.1. Seadusandlus ja rahastamine	15
2.3.2. Epidemioloogia	16
2.4. Kokkuvõte	17
3. PGT-A efektiivsus ja ohutus	19
3.1. PGT-A efektiivsus	19
3.1.1. PGT-A efektiivsuse ülevaate meetodika	19
3.1.2. PGT-A efektiivsuse ülevaatesse kaasatud uuringute kirjeldus	20
3.1.3. PGT-A efektiivsuse ülevaate tulemused	20
3.2. PGT-A ohutus	23
3.2.1. PGT-A ohutuse ülevaate meetodika	23
3.2.2. PGT-A ohutuse ülevaatesse kaasatud uuringute kirjeldus	23
3.2.3. PGT-A ohutuse ülevaate tulemused	25
3.3. Ravijuhendid	26
3.4. Kokkuvõte	28
4. PGT-A kulutõhusus teaduskirjanduse põhjal	30
4.1. Uuringute meetodika	30
4.2. Uuringutulemused	32
4.3. Kokkuvõte	33
5. PGT-A rakendamise korraldus Eestis	34
6. PGT-A kulutõhusus Eestis	37
6.1. Kulutõhususe analüüsi meetodika	37
6.1.1. Mudeli kirjeldus	38
6.1.2. Mudeli eeldused ja sisendid	39
6.2. Kulutõhususe analüüsi tulemused	47
6.2.1. Baasstsenaariumi tulemused	47
6.2.2. Tundlikkuse analüüs	49
6.3. Kulutõhususe analüüsi kokkuvõte	52
7. PGT-A eelarvemõju Eestis	54
7.1. Eelarvemõju analüüsi meetodika	54
7.2. Eelarve mõju analüüsi tulemused	55
Järeldused	58
Kasutatud kirjandus	60
Lisa 1. Lähteülesanne	69
Lisa 2. Raporti meetodika	70
Lisa 3. Embrüote aneuploidsuse siirdamiseelse testimise efektiivsus: metaanalüüs	73
Lisa 4. Embrüote aneuploidsuse siirdamiseelse testimise ohutus: metaanalüüs	80
Lisa 5. Kulutõhususe analüüsi meetodika lisad	84
Summary	87

Lühendid ja mõisted

Lühendid

aCGH	ingl <i>array-based comparative genomic hybridisation</i> , võrdlev genoomhübridatsioon
ACOG	ingl The American College of Obstetricians and Gynecologists
AMA	ingl <i>advanced maternal age</i> , vanusriskiga naised
ASRM	ingl American Society for Reproductive Medicine
BB	ingl <i>blastocyst biopsy</i> , biopsia, mis võetakse blastotsüsti väliskihist ehk trofektodermist
CI	ingl <i>confidence interval</i> , usaldusvahemik
CSB	ingl <i>cleavage stage biopsy</i> , biopsia, mis võetakse lõigustuva embrüo faasis
EQ-5D	ingl EuroQol 5-D; standardiseeritud küsimustik tervisega seotud elukvaliteedi mõõtmiseks
ESHRE	ingl European Society of Human Reproduction and Embryology
FET	ingl <i>frozen embryo transfer</i> , külmutatud embrüo siirdamine
FISH	ingl <i>fluorescence in situ hybridisation</i> , <i>in situ</i> fluorestsentshübriidimine
ICER	ingl <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> , täiendkulu tõhususe määr; suhtarv, mis näitab tervisetehnoloogia rakendamise lisakulu ühe tervisetulemi ühiku kohta võrreldes alternatiivse tervisetehnoloogiaga
ICSI	ingl <i>intracytoplasmic sperm injection</i> , seemneraku intratsütoplasmaatiline injektsioon
IVF	ingl <i>in vitro fertilisation</i> , munaraku kehaväline viljastamine seemnerakuga katseklaasis
KVV	kehaväline viljastamine
NGS	ingl <i>next generation sequencing</i> , järgmise põlvkonna sekveneerimine
PBB	ingl <i>polar body biopsy</i> , polaarkeha biopsia
PGT-A	ingl <i>preimplantation genetic testing for aneuploidy</i> , embrüote aneuploidsuse siirdamiseelne testimine
PGT-M	ingl <i>preimplantation genetic testing for monogenic abnormalities</i> , siirdamiseelne monogeense haiguse testimine
PGT-SR	ingl <i>preimplantation genetic testing for chromosomal structural rearrangements</i> , siirdamiseelne kromosoomide ümberkorralduse testimine

QALY	ingl <i>quality-adjusted life-year</i> , kvaliteetne eluaasta; tervisetulemi mõõtühik, mis võtab arvesse nii elatud aastad kui ka sel ajal kogetud elukvaliteedi. Elukvaliteeti hinnatakse skaalal 0–1, kus 1 vastab optimaalsele tervisele ning 0 surmale.
qPCR	ingl <i>polymerase chain reaction</i> , reaalaja polümeraasi ahelreaktsioon
RIF	ingl <i>repeated implantation failure</i> või <i>recurrent implantation failure</i> , korduv ebaõnnestunud kehaväline viljastamine
RPL	ingl <i>repeated pregnancy loss</i> või <i>recurrent pregnancy loss</i> , korduv raseduse katkemine
RR	ingl <i>risk ratio</i> , riskide suhe
SNP	ingl <i>single nucleotide polymorphism</i> , ühenukleotiidsetel polümorfismidel põhinev kiip
TTO	ingl <i>time-trade-off</i> , ajaelistusmeetod; tervise-eelistuste hindamise meetod, mille puhul hindaja peab leidma tasakaalupunkti kahe variandi vahel: elada kindel arv aastaid etteantud terviseseisundis või elada väiksem arv aastaid paremas terviseseisundis kui esimese variandi korral
VAS	ingl <i>visual analogue scale</i> , visuaalne analoogskaala; tervise-eelistuste hindamise meetod, mille puhul hindaja paigutab etteantud haigused nende subjektiivsest raskusastmest lähtuvalt intervallskaalale, kus 0 on võrdne surmaga ja 100 tähistab perfektset tervist

Mõisted

Aneuploidsus	ingl <i>aneuploidy</i> , ebanormaalne arv kromosoome rakus
Biokeemiline rasedus	rasedus, mille korral rasedushormooni tase veres suureneb (s.o rasedustest on positiivne), kuid seejärel peetub enne, kui seda on võimalik ultraheliga tuvastada
Blastotsüst	embrüo varajane arengustaadium (5–6 päeva munaraku viljastumisest)
Embrüo	varajases arenemisjärgus olev loode (kuni 8 nädalat munaraku viljastumisest)

Euploidsus	ingl <i>euploidy</i> , kromosoomistiku võrdkordsus, genoomi kõigi kromosoomide (erandiks võivad olla sugukromosoomid) võrdne arv rakus
Ebasoodsa prognoosiga KVV patsient	siinses raportis vanusriskiga naised ning naised, kellel on korduvalt rasedus katkenud või KVV ebaõnnestunud
Kliiniline rasedus	rasedus, mis on ultraheliga või histoloogilisel uuringul tuvastatav
KVV tsükkel	protsess, mis algab munasarjade stimuleerimisega hormoonravimite abil ning millele võib järgneda munarakkude kogumine, kehaväline viljastamine ning embrüo kasvatamine ja siirdamine. Ühes KVV tsüklis võib toimuda mitu siirdamist, sõltuvalt hea kvaliteediga viljastatud embrüote arvust.

Kokkuvõte

Kehaväline viljastamine (KVV) on efektiivne viljatusravi meetod, kuid protseduur võib siiski ebaõnnestuda. Selle üks põhjustest on embrüote aneuploidsus ehk ebanormaalne kromosoomide arv, mille tõttu naine ei rasestu või tema rasedus katkeb (1, 2). Embrüote aneuploidsuse siirdamiseelse testimise (ingl *preimplantation genetic testing for aneuploidy*, PGT-A) abil on võimalik siirdamiseks välja valida euploidsed ehk normaalse kromosoomide arvuga embrüod. Seeläbi väheneb eelkõige ebaõnnestunud KVV ning raseduse katkemise ja katkestamise risk. Kuigi PGT-A ei muuda embrüote kvaliteeti, võib testimine kaudselt mõjutada elussünni määra mõlemas suunas. PGT-A sihtrühm kliinilises praktikas on n-ö ebasoodsa prognoosiga KVV patsiendid ehk vanusriskiga patsiendid (ingl *advanced maternal age*, AMA), korduvalt ebaõnnestunud KVV-ga patsiendid (ingl *repeated implantation failure*, RIF) ja korduva raseduse katkemisega patsiendid (ingl *repeated pregnancy loss*, RPL) (3, 4).

PGT-A efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks koostati metaanalüüs. Efektiivsuse metaanalüüsi kaasati 27 uuringut, milles võrreldi blastotsüsti biopsia ja ülegenoomse analüüsiga tehtud PGT-A-d geneetilise testimise puudumisega ebasoodsa prognoosiga KVV patsientidel. Metaanalüüsi tulemusena leiti, et PGT-A korral suurenes kliiniliste raseduste ja elussündide arv ühe siirdamise kohta (riskisuhe vastavalt 1,55 (95% CI 1,40–1,70) ja 1,88 (95% CI 1,62–2,19)), kuid mitte kumulatiivselt kogu KVV tsükli kohta. Sama järeldus kehtis ka kõigis ebasoodsa prognoosi alarühmades (AMA, RIF ja RPL). Raseduse katke(sta)mise risk oli PGT-A rühmas võrreldes kontrollrühmaga oluliselt väiksem nii ühe siirdamise, naise kui ka kliinilise raseduse kohta (riskisuhe vastavalt 0,67 (95% CI 0,55–0,83), 0,28 (95% CI 0,19–0,42) ja 0,43 (95% CI 0,33–0,56)).

Mitmikute sünni ja kromosoomihäirega laste sünni riski vähenemist ei hinnatud, sest see sõltub embrüote siirdamise ja raseduse jälgimise praktikast kontrollrühmas. PGT-A-ks vajaliku blastotsüsti biopsia ohutuse metaanalüüsi kaasati siirdamiseelset geneetilist testimist ja selle puudumist võrdlevad uuringud KVV patsientidel, s.o kaasamiskriteeriume laiendati sihtrühma ja siirdamiseelse testi näidustuse osas. Kokku leiti 21 uuringut. Metaanalüüsis leiti, et enneaegsuse, väikese sünnikaalu, makrosoomia, sünnidefektide ja vastsündinu intensiivravi risk ei erine oluliselt sekkumis- ja kontrollrühma vahel. Laste kaugtulemite (nt psühhomotoorse arengu näitajad ja käitumisprobleemid) kohta kaasamiskriteeriumitele vastavaid uuringuid ei leitud, kuid

blastotsüstieelses lõigustumisjärgus (ingl *cleavage stage*) embrüo biopsiale tuginevate uuringute põhjal tehtud metaanalüüsid selgeid riske ei tuvastatud. Tõendus PGT-A efektiivsuse ja ohutuse kohta on madala kvaliteediga, sest peamiselt oli tegemist vaatlusuuringutega ja uuringutulemused olid heterogeensed.

Süsteematilise otsinguga leitud rahvusvahelistes ja teiste riikide ravijuhendites enamasti selgeid soovitusi PGT-A rakendamise või mitterakendamise kohta ei sõnastatud, kuid valdav oli seisukoht, et PGT-A-d ei peaks tegema kõigile KVV patsientidele. Enam mainitud kitsamad sihtrühmad olid AMA, RIF ja RPL, kuid pooltel juhtudel jäeti nende sihtrühmade kriteeriumid defineerimata. Embrüo mosaiiksuse käsitlemise kohta leiti kolm ravijuhendit, mille põhjal on (eelkõige madala määraga) mosaiiksete embrüote siirdamine üha aktsepteeritum.

PGT-A kulutõhususe kohta teistes riikides tehti süstemaatiline teaduskirjanduse otsing. Ülevaatesse plaaniti kaasata blastotsüsti biopsia ja kogu genoomi analüüsiga tehtud PGT-A kulutõhusust testimise puudumisega võrrelnud uuringud ebasoodsa prognoosiga KVV patsientidel, kuid kuna sellistele kriteeriumitele vastas vaid kaks artiklit, kaasati ka lõigustuval embrüol tehtud biopsiaga uuringud. Kokku kaasati ülevaatesse kuus uuringut, neis kõigis vaadeldi ainult AMA sihtrühma. Neljas uuringus hinnati PGT-A kulutõhusust tervishoiu rahastaja perspektiivist ja neist kolmes järeldati, et PGT-A kasutamine on AMA sihtrühmas embrüote selekteerimise meetodina kulutõhus võrreldes testimiseta. PGT-A täiendkulu oli 17 500 – 97 000 eurot lisandunud elussünni ja 31 700 – 47 000 eurot välditud raseduse katkemise kohta. Ka ühes ühiskonna perspektiivist tehtud analüüsis hinnati PGT-A kulutõhusaks sekkumiseks.

PGT-A kulutõhususe kohta teistes ebasoodsa prognoosiga sihtrühmades infot ei leitud. Tõenduse kvaliteet PGT-A kulutõhususe kohta ebasoodsa prognoosiga KVV patsientidel on mõõdukas, sest blastotsüsti biopsiaga tehtud PGT-A kulutõhusust hinnati vaid kahes uuringus, puudus tõendus RIF-i ja RPL-i sihtrühma kohta ning tervisetulemeid mõõdeti vaid elussündides, aga see ei võta arvesse teisi PGT-A tervisemõjusid. Elussünni kohta arvatud täiendkulu põhjal on raske PGT-A kulutõhususele hinnangut anda, sest puuduvad kokkulepitud piirmäärad.

PGT-A sihtrühmaks Eestis soovitati siinses raportis sarnaselt muu maailma kliinilise praktika ja ravijuhenditega AMA-t, RIF-i ja RPL-i. PGT-A peaks olema näidustatud vaid patsientidele, kellel saadakse vähemalt kaks hea kvaliteediga blastotsüsti. PGT-A kasutamine eeldab, et PGT-A tulemuste ootamise ajaks külmutatakse kõik embrüod, seega suureneb embrüote külmutamiste arv.

Testide arvule lävendi kehtestamisel võib lähtuda PGT-A testi kulutõhususest (testide arvu ei ole mõistlik piirata, sest kuluga kaasneb ka tervisekasu) või eelarvemõjust (testide arvu tuleks piirata).

Kulutõhususe hindamiseks Eesti kontekstis koostati Markovi mudel, milles hinnati kulusid ja tervisetulemeid kümne aasta perspektiivis. PGT-A sihtrühmaks võeti AMA patsiendid, sest vaid selle sihtrühma kohta leidis piisava detailsusega sisendandmeid. AMA sihtrühmale tehtud analüüsi üldistatavust eeldati RIF-i ja RPL-i patsientidele. PGT-A efektiivsuseks kasutati raporti metaanalüüsis leitud punkthinnanguid kumulatiivse elussünni ja raseduse katke(sta)mise riskide suhte kohta. Testide arvu analüüsis ei piiratud; eeldati kuni kolme testi kasutamist kogu KVV protsessi jooksul (enamik naisi rohkem KVV tsükleid ei läbi).

Tervisekassa perspektiivist tehtud analüüsis leiti, et PGT-A rakendamise täiendkulu oleks ühe lisandunud elussünni kohta 121 713 eurot, ühe välditud raseduse katke(sta)mise kohta 12 174 eurot ja ühe võidetud QALY kohta 64 200 eurot võrreldes mittetestimisega. Neist vaid viimase põhjal on võimalik kulutõhususele hinnang anda, sest teiste kulutõhususe mõõdikute kohta puuduvad kulutõhususe piirmäärad. Täiendkulu tõhususe määra 64 200 eurot võidetud QALY kohta ei saa pidada Eestis kulutõhusaks. Täiendkulu tõhususe määr oli tundlikkuse analüüsis vahemikus 7200 – 441 600 eurot ühe võidetud QALY kohta ning seda mõjutasid kõige enam PGT-A efektiivsus elussünni saavutamisel, tervisekasude analüüsiperspektiiv ja PGT-A kulu. PGT-A hind peaks olema maksimaalselt 590 ja 1000 eurot, et olla kulutõhus vastavalt 20 000-eurose ja 40 000-eurose piirmäära korral (baasstsenaariumis oli hind 1500 eurot).

Kõigist teistest tundlikkuse analüüsi stsenaariumitest oleks täiendkulu tõhususe määr aktsepteeritaval tasemel vaid juhul, kui lisaks ema tervisekasule võetaks arvesse sündinud laste eluea QALY-d ja kulud. PGT-A oleks sel juhul kulutõhus juba 1,5% kõrgema sünnimäära juures. Kulutõhususe analüüsi suurimaks puuduseks on eeldus kumulatiivse elussünni määra kõrgenemise kohta PGT-A rühmas võrreldes kontrollrühmaga – raporti raames tehtud metaanalüüsis ei osutunud kõrgem elussünni määr PGT-A rühmas statistiliselt oluliseks. Arvestades ainult raseduse katke(sta)mise vähenemisega ja mitte elusündide arvu suurenemisega, oleks täiendkulu tõhususe määr kõrgem, 88 100 eurot võidetud QALY kohta. Analüüsis ei arvestatud teiste PGT-A võimalike tervisekasudega, nagu mitmike sündide arvu vähenemine, sest selle kohta ei leitud piisavalt tõendust. Nende tervisekasudega arvestamine suurendaks PGT-A kulutõhusust.

Eelarve mõju analüüsis võeti aluseks hinnanguline ebasoodsa prognoosiga KVV patsientide sihtrühma suurus 720 patsienti aastas ning kulutõhususe analüüsis kasutatud kulud. Kuni kolme PGT-A testi rahastamisega kogu KVV protsessi jooksul kaasneb 2024. aastal Tervisekassale lisakulu 803 000 eurot, mis 2025. aastal kasvab 1,2 miljoni euroni ja edaspidi 1,5 miljoni euroni aastas, kusjuures enamuse lisanduvatest kuludest moodustab PGT-A testi kulu. Kuna selline lisakulu tähendaks Tervisekassale KVV kulu 31% kasvu, saaks eelarvemõju vähendada testide arvu piiramisega. Rahastades vaid esimest PGT-A testi, jääks eelarvemõju püsima esimese aasta tasemele ehk oleks 803 000 eurot aastas.

1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused

Siinse raporti eesmärk on koondada tõendus embrüo aneuploidsuse siirdamiseelse testimise (*preimplantation genetic testing for aneuploidy*, PGT-A) efektiivsuse, ohutuse ja kulutõhususe kohta ebasoodsa prognoosiga kehavälise viljastamise (KVV) patsientidel võrreldes testimise puudumisega ning hinnata uue sekkumise kulutõhusust ja eelarvemõju Eestis.

Raporti käsitlusala on kitsam kui algses lähteülesandes (vt lisa 1), kus käsitleti ka teisi embrüo siirdamiseelseid geneetilisi teste, täpsemalt siirdamiseelset testimist monogeensete haiguste (PGT-M) ja kromosoomide struktuursete ümberkorralduste (PGT-SR) suhtes. Raporti fookust kitsendati, sest eri testidel on erinev eesmärk, sihtrühm, võrdlusbaas ja tulemusnäitajad, mistõttu otsustati ühes raportis keskenduda ühele testile. Siinne raport keskendub PGT-A testile, mis on maailmas kõige sagedamini kasutatav siirdamiseelne geneetiline test (4, 5). PGT-A sihtrühm on siinses raportis need KVV patsiendid, kellel on suurem embrüo aneuploidsuse risk, s.o patsiendid, kelle anamneesis on korduvad raseduse katkemised (edaspidi RPL, ingl *repeated pregnancy loss*), korduvalt ebaõnnestunud KVV (edaspidi RIF, ingl *repeated implantation failure*) või keda loetakse viljatusravi kontekstis kõrge vanusega patsientideks (edaspidi AMA, ingl *advanced maternal age*).

Raporti uurimisküsimused on järgmised:

1. Milline on PGT-A efektiivsus peamiste tulemusnäitajate kaupa eri sihtrühmades?
2. Milline on PGT-A ohutus peamiste tulemusnäitajate lõikes?
3. Milline on PGT-A kulutõhusus võrreldes mittetestimisega?
4. Milline on PGT-A mõju ravikindlustuse eelarvele?
5. Milline võiks olla PGT-A korraldus Eestis, sh teenuse kordade arv?

Kuna siinses raportis uuritakse PGT-A kasutamist KVV patsientidel võrreldes mittetestimisega ehk KVV toimub mõlemas võrdlusrühmas, siis KVV ohutust raport ei käsitle. Ka ei käsitleta PGT-A-ga seonduvaid eetilisi ja moraalsed küsimusi, näiteks lapse soo vm omaduste valimist, n-ö ebakvaliteetseks hinnatud embrüotest loobumist või vastupidi, nende siirdamist patsiendi soovil.

2. Kehaväline viljastamine ja embrüote aneuploidsuse siirdamiseelne testimine

2.1. Viljatus ja kehaväline viljastamine

Rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni viimase versiooni RHK-11 järgi on viljatus võimetus rasestuda 12 kuud või kauem kestnud regulaarse kaitsmata suguelu vältel (6). WHO hinnangul mõjutab viljatus umbes ühte reproduktiivses eas paari kuuest (7). Vahemikus 1990–2017 suurenes viljatuse vanusele standarditud levimus maailmas naiste hulgas 15% ning meeste hulgas 8% (8). Viljatus on levinum vanemates vanuserühmades (8).

Eestis oli 2016. aastal naiseviljatuse (RHK-10 kood N97) avaldumus 395,5 juhtu ning meheviljatuse (N46) avaldumus 148,8 juhtu 100 000 kohta (9). Naiseviljatuse esmadiagnoosi sai 2016. aastal 2763 naist, neist 56% olid vanuses 25–34 ning 35% vanuses 35–44 (10). Meheviljatuse esmajuhte oli 918, sealjuures 56% patsientidest olid 25–34-aastased ja 32% 35–44-aastased (10). Uuemaid andmeid Eesti kohta avaldatud ei ole.

Viljatust võivad põhjustada nii mehe- kui naisepoolsed tegurid, kuid põhjus võib jääda ka ebaselgeks (11). Viljatuse eri põhjuste tõttu kasutatakse viljatusravis erinevaid meetodeid, sh kunstlikku viljastamist (11). Embrüote aneuploidsuse siirdamiseelne testimine eeldab KVV kasutamist. KVV meetodid on (11)

1. tavaline KVV (ingl *in vitro fertilisation*, IVF), mille korral munarakk paigutatakse viljastumiseks koos seemnerakkudega kehaväliselt katseklaasi;
2. seemneraku intratsütoplasmaatiline injektsioon (ingl *intracytoplasmic sperm injection*, ICSI), mille korral viljastatakse munarakk kehaväliselt seemneraku süstimisel munarakku;
3. ET (ingl *embryo transfer*) ehk embrüo siirdamine emakasse;
4. FET (ingl *frozen embryo transfer*), mille korral siiratakse sulatatud embrüo, mis saadi munaraku viljastamisel eelmises KVV tsüklis ja külmutati.

KVV tsüklil koosneb munasarjade stimuleerimisest hormoonravimite abil, munarakkude kogumisest ja viljastamisest ning saadud embrüo kasvatamisest ja siirdamisest (11). Tsüklil kestab enamasti 20 päeva (11). Siirdamiseks sobivad embrüod valitakse tavaliselt embrüo arengu kiiruse ja morfoloogiliste kriteeriumite alusel (11). Siiratakse enamasti viiendal või kuuendal päeval pärast munaraku viljastamist ehk embrüo blastotsüsti staadiumis (11). Siirdamisest üle

jäänud embrüod võib külmutada ja vajadusel siirata järgmistel viljastamiskatsetel (11). KVV-l võib kasutada paari enda või doonori(te) sugurakke (11). Siirdamise tulemusena võib areneda ultraheliga või histoloogilisel uuringul tuvastatav kliiniline rasedus või biokeemiline rasedus, mille korral rasedushormooni tase veres suureneb (s.o rasedustest on positiivne), kuid seejärel rasedus peetub enne, kui seda on võimalik ultraheliga tuvastada.

KVV on viljatuse korral efektiivne meetod laps saada: näiteks Suurbritannia, Kanada ja USA registriandmetel jõuab 30–60% KVV protseduuri läbinud alla 35-aastastest naistest elussünnini (12–14). KVV võib siiski sageli ebaõnnestuda, sh kahaneb KVV edukusmäär naise vanusega. Üks ebaõnnestumise põhjustest on embrüote aneuploidsus ehk ebanormaalne kromosoomide arv, mille tõttu naine ei rasestu või tema rasedus katkeb (1, 2). On leitud, et aneuploidsuse määr on suurem RPL-i ja RIF-i (15) ning AMA sihtrühmas (1).

2.2. Embrüote aneuploidsuse siirdamiseelne testimine

PGT-A (varasemas kirjanduses ka PGS, *preimplantation genetic screening*) on geneetiline test, millega hinnatakse embrüoid enne siirdamist kromosoomide arvu suhtes (16). Embrüo võib olla euploidne ehk koosneda normaalse kromosoomide arvuga rakkudest, aneuploidne ehk kromosoomide arv on puudu või üle, või mosaiikne, mille korral on embrüos nii aneuploidseid kui ka euploidseid rakke.

PGT-A tehakse KVV protsessis siis, kui patsient on läbinud KVV tsükli ettevalmistuse, munarakkude kogumise ja nende viljastamise. Testi tarbeks võetakse embrüost biopsia, seejärel analüüsitakse saadud rakke üldiselt kogu genoomi sekveneerimise teel (16). Kuna PGT-A tulemuste saabumine võtab aega, siis tuleb biopsia läbinud embrüod tulemuste ootamise ajaks külmutada (16). Euploidsed embrüod hiljem sulatatakse ja siiratakse (16). Aneuploidseid ja üldjuhul ka mosaiikseid embrüoid ei siirata (4).

PGT-A abil on võimalik siirdamiseks välja valida euploidsed embrüod, vähendades seeläbi ebaõnnestunud KVV, raseduse katkemise ja katkestamise ning kromosoomihäirega (nt Downi või Turneri sündroom) lapse sünni riski. Nii välditakse lapsevanema(te) elukvaliteedi vähenemist ja komplikatsioonidega seotud ravikulu. Teisalt kaasneb testimisega lisakulu ning embrüo kahjustamise risk biopsia võtmise ja embrüo külmutamise tõttu. Esineb ka väärdiagnoosimise risk. PGT-A mõju elussünni määrale on kaudne ja kompleksne: kuigi PGT-A ei muuda embrüote

kvaliteeti, võib PGT-A korral elussünni määr väheneda embrüote mosaiiksuse ja biopsia või külmutamise käigus kahjustumise tõttu, kuid elussünni määr võib ka suurened, kuna kvaliteetne embrüo siiratakse esimesena ning seega nooremas eas ja enne võimalikku KVV-st loobumist. PGT-A tugevusi ja ohte on põhjalikumalt kirjeldatud tabelis 2.1.

Tabel 2.1. PGT-A tugevused ja ohud (17–19)

PGT-A tugevused	PGT-A ohud
Suureneb rasedumise ja elussünni tõenäosus esimesel siirdamisel ehk lüheneb aeg elussünnini , sest esimesena siiratakse suurema potentsiaaliga embrüo: vähem siirdamisi (sääst, vähem stressi), väiksem ravi poolelijätmise risk; eriti oluline AMA rühmas, kus ajal on tähtis osa KVV õnnestumises.	Test ei muuda embrüote kvaliteeti, seega jääb kumulatiivne elussünni määr samaks või väheneb juhul, kui mosaiiksed embrüod jäetakse siirdamata ja kui nende siirdamisel oleks saavutatud elussünd.
Väheneb raseduse katkemise ja katkestamise risk , sest ei siirata aneuploidseid embrüoid: katke(sta)misega seotud ravikulu sääst ja stressi vältimine.	Biopsia ja embrüote külmutamine võivad embrüoid kahjustada , mis võib väljenduda väiksemas elussünni määras või vastsündinute tervisetulemites.
Väheneb haige lapse sünni tõenäosus , sest ei siirata aneuploidseid embrüoid: haigete laste ravikulu sääst ja vanemate stressi vältimine.	Test võib anda valepositiivse või -negatiivse tulemuse (diagnoosi ebatäpsust võib põhjustada nii testi meetodika kui ka embrüo mosaiiksus).
Väheneb mitmikute sünni risk , kui tänu PGT-A-le siiratakse korraga vähem embrüoid: mitmikute ravikulu sääst ja vanemate stressi vältimine.	Testiga kaasneb lisakulu (biopsia võtmine, biopsiamaterjali transport ja analüüs).

Lühendid: AMA – vanusriskiga naised, KVV – kehaväline viljastamine, PGT-A – embrüo siirdamiseelne aneuploidseuse testimine

Kuna PGT-A on invasiivne protseduur ja sellega võib kaasned tervisekahju, tuleks seda kasutada vaid sihtrühmades, kes saavad sellest suurimat kasu. Euroopa Inimreproduktsiooni ja Embrüoloogia Ühingu (ingl European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) juhendis on võimalike sihtrühmadena märgitud AMA, RIF ja RPL (20). Ka kliinilises praktikas pakutakse PGT-A-d just nendele sihtrühmadele.

2017. aastal avaldatud uuringus (3), milles kirjeldati PGT-A läbiviimise praktikat 386 viljatusravikliinikus 70 riigist üle maailma, tõi 90% keskustest välja, et PGT-A-d pakutakse AMA, RIF-i või RPL-i sihtrühmale. Kõigile patsientidele pakkus PGT-A-d vaid 6% kliinikutest. Teise, 44 ESHRE PGT konsortsiumi liikmesriigi 2018. aasta andmeid koondava uuringu (4) põhjal oli

PGT-A näidustuseks 67% juhtudest AMA, 8% RPL ja 6% RIF. Ilma näidustuseta pakuti PGT-A-d 8%-le patsientidest.

PGT-A tarbeks vajaliku biopsia standardkäsitlus on praegu blastotsüsti väliskihi ehk trofektodermi biopsia (21). Võrreldes embrüo varasemas staadiumis (polaarkeha või lõigustuva (ingl *cleavage stage*) embrüo) tehtud biopsiaga on blastotsüsti biopsiat hinnatud täpsemaks, sest trofektodermi biopsiaga saadakse rohkem rakke (21) ja blastotsüstide mosaiiksuse määr on madalam võrreldes embrüo varasemate staadiumitega (22), ning ohutumaks, sest biopsia võetakse vaid blastotsüsti väliskihist (22, 23). Ka väheneb selle meetodiga ebavajalike biopsiate arv, sest analüüsitakse vaid embrüoid, mis on arenenud blastotsüstiks (21). 2018. aastal kasutati 44 ESHRE PGT konsortsiumi liikmesriigis blastotsüsti biopsiat 98%-l PGT-A juhtudest (4).

Biopsiamaterjali analüüsil kasutatakse meetodeid, mis võimaldavad kogu genoomi analüüsi (kirjanduses ka *comprehensive chromosome screening*, CCS), sh mikrokiibi tehnoloogia (nt kiibil põhinev võrdlev genoomne hübriidatsioon (ingl *array-based comparative genomic hybridisation*, aCGH) või ühenukleotiidsetel polümorfismidel põhinev kiip (ingl *single nucleotide polymorphism* (SNP) *array*), reaalaaja polümeraasi ahelreaktsiooni tehnoloogia (ingl *real-time quantitative polymerase chain reaction*, qPCR) või järgmise põlvkonna sekveneerimine (ingl *next generation sequencing*, NGS) (16). Varasemat kuldstandardit, *in situ* fluorestsentshübriidimist (ingl *fluorescence in situ hybridisation*, FISH), millega saab analüüsida üksnes valitud kromosoomi, üldjuhul enam ei kasutata. ESHRE uuringu põhjal kasutati 2018. aastal kogu genoomi analüüsi 98%-l PGT-A juhtudest (4). 2017. aasta rahvusvahelise küsitlusuuringu (3) põhjal tõsteti eelistatuima PGT-A meetodina kõige sagedamini esile NGS (61% vastanutest), millele järgnes aCGH (29%). Teiste meetodite osakaal oli marginaalne.

2.3. Kehaväline viljastamine ja PGT-A Eestis

2.3.1. Seadusandlus ja rahastamine

Eestis võeti kunstliku viljastamise ja embrüokaitse seadus vastu 1997. aastal (24). Kunstlikult on Eestis lubatud viljastada täisealist kuni 50-aastast teovõimelist naist vastavatel meditsiinilistel näidustustel. Siirata võib korraga kuni kolm embrüot. Lapse sugu ei lubata siirdamisel valida, v.a kliinilistel põhjustel. Kehaväliselt loodud embrüot võib külmutada ja säilitada kuni seitse aastat. Seadus ei käsitle embrüodiagnostikat.

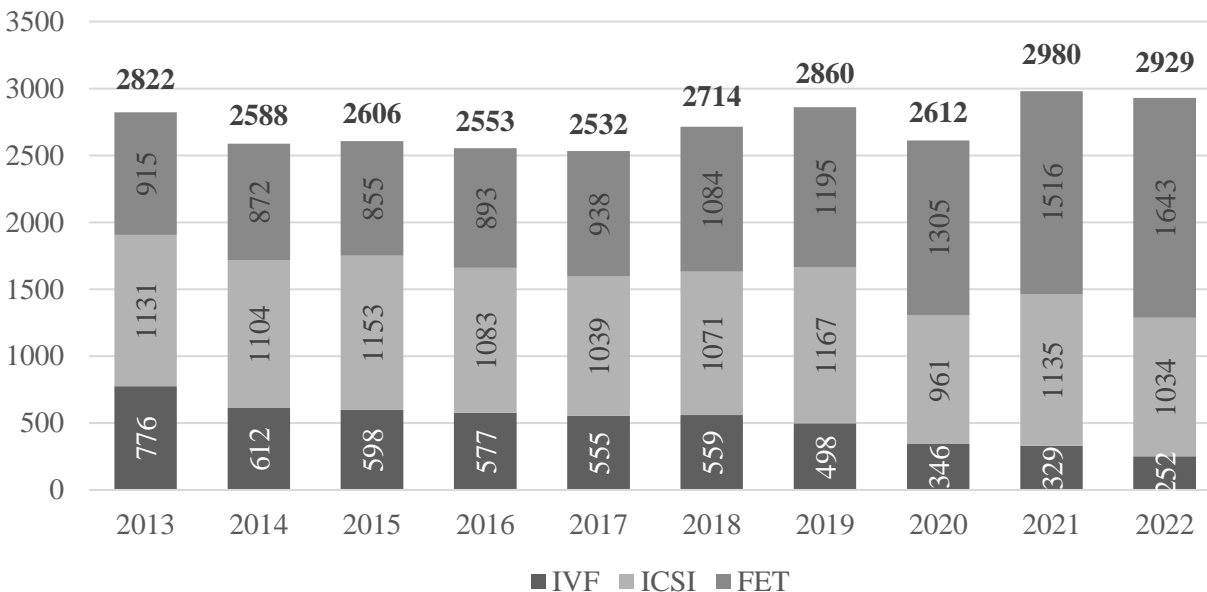
Alates 2008. aastast hüvitab Tervisekassa lepingupartnerite tehtud munarakkude kogumise ja viljastamise ning embrüote külmutamise, sulatamise ja siirdamise protseduurid kuni 40-aastastele ravikindlustatud naistele (25). Ka KVV-ks vajalikke ravimeid saab osta 100% soodustusega (26). Embrüo külmutamise piirhind katab 60 päeva säilitamise kulu (25). Raporti koostamise ajal oli viljatusravi rahastamise leping kolmel haiglal ja kolmel erakliinikul (27). Tervisekassa rahastas 2022. aastal KVV teenuseid¹ 1686 inimesele 2,89 miljoni euro eest (27) ehk keskmiselt ligikaudu 1714 eurot inimese kohta.

Siinse raporti aluseks oleva Tervisekassale esitatud taotluse andmetel pakutakse Eestis embrüodiagnostikat alates 2017. aastast (28). Viljatusravi kliinikute kodulehtede (29–31) ja/või kliinikutega otsesuhtluse põhjal pakub PGT-A-d kolm Tervisekassa lepingupartnerit (Lääne-Tallinna keskhaigla, Nova Vita kliinik ja Next Fertility Nordic kliinik). Biopsia käigus eraldatud rakud analüüsitakse Eestis või saadetakse vajadusel välismaale ((32), otsesuhtlus). PGT-A on patsiendile tasuline, hind algab kahe viljatusravi kliiniku veebilehe andmetel 1475–1550 eurost (29, 30). Võrdluseks, PGT-M-i ja PGT-SR-i korral on võimalik Tervisekassalt taotleda osalist kulude hüvitamist, kui analüüs tehakse välismaal (31). Tervisekassa hüvitab vaid geenianalüüsi, kuid mitte biopsiat ja biopsiamaterjali transporti (31).

2.3.2. Epidemioloogia

Tervise Arengu Instituut avaldab viljatusravi statistikat alates 2013. aastast. Aastatel 2013–2022 tehti Eestis 2500–3000 IVF-i, ICSI-t või FET-i aastas ning nende arv on viimastel aastatel pisut suurenenud (vt joonis 2.1) (33). Samal perioodil suurenes märkimisväärselt külmutatud embrüote siirdamine ja vähenes IVF-ide arv (33). 2022. aastal olid 39% KVV läbinud inimestest kuni 34-aastased, 35% 35–39-aastased, 11% 40-aastased ja 15% 41-aastased või vanemad, kusjuures noorima vanuserühma osakaal on ajas vähenenud (33). Valdavalt siirati üks embrüo (79% siirdamistest 2022. aastal), kaks embrüot siirdati 20%-l ja kolm 1% siirdamistel (34).

¹ Naiseinfertiilsuse (RHK-10 kood N97) või *in vitro* eostamise (Z31.2) diagnoosikoodiga raviarved viljatusravi erialal



Joonis 2.1. KVV-de jaotus viljastamismeetodi järgi 2013–2022 (20)

Märkus: üks naine võis läbida mitu siirdamist ning kasutada erinevaid teenuseid.

Lühendid: FET – külmutatud ja seejärel sulatatud embrüo siirdamine, ICSI – KVV seemneraku süstimise teel munarakku, IVF – KVV katseklaasis, KVV – kehaväline viljastamine

2020. aastal saavutati kliiniline rasedus 32%-l siirdamistest (35). 2021. aastal oli KVV sünnitusel 5,5% kõigist sünnitustest (36), mis on võrreldes teiste Euroopa riikidega üsna suur osakaal (37) ja võib tuleneda KVV teenuse heast kättesaadavusest Eestis (36).

PGT-A levimuse kohta Eestis statistika puudub, kuna erinevalt KVV protseduuridest selle teenuse kohta üle riigi infot ei koguta. Kuna Tervisekassa PGT-A-d ei hüvita, ei kajastu teenus ka Tervisekassa raviarvete andmebaasis.

2.4. Kokkuvõte

KVV on efektiivne meetod viljatusravis, kuid võib siiski ka ebaõnnestuda, kui embrüo on aneuploidne ehk kromosoomide arv rakus on ebanormaalne. Aneuploidse embrüo siirdamisel naine ei rasedustu, rasedus katkeb või katkestatakse või sünnib kromosoomihäirega laps. Selle vältimiseks on võimalik embrüote aneuploidsust enne siirdamist geneetiliselt testida.

Embrüodiagnostika võib suurendada rasedumise tõenäosust esimesel siirdamisel ning vähendada raseduse katkemise ja katkestamise riski, vähendades seeläbi ebaõnnestunud siirdamiste arvu.

Seega oleks PGT-A kasutamisega võimalik hoida kokku tervishoiukulusid ja vähendada KVV ebaõnnestumisega kaasnevat stressi. Lisaks on vaja tähelepanu pöörata kromosoomihäirega lapse sünni ja kasvatamisega seotud kuludele ja tervisetulemitele. Teisalt tuleb arvestada, et testiga on seotud lisakulu ning risk embrüot kahjustada ja väärdiagnoosida.

Kuna PGT-A korral võib kaasneda tervisekahju, tuleks seda kasutada vaid suurimat tervisekasu saavates sihtrühmades. Sellised rühmad on kliinilises praktikas ja Euroopa ravijuhendis AMA, RIF ja RPL.

Eestis tasub Tervisekassa KVV protseduuri eest, ent PGT-A-d ei hüvitata. Samas hüvitatakse osaliselt PGT-M-i ja PGT-SR-i testid siis, kui biopsiamaterjal saadetakse välismaale. Selle kohta, kellele ja kui palju PGT-A-d osutatakse, Eestis statistikat ei ole.

3. PGT-A efektiivsus ja ohutus

Peatükis kirjeldatakse teaduskirjanduse süstemaatilise otsingu tulemusi, mis käsitlevad PGT-A efektiivsust ja ohutust. Otsingumetoodika ja uuringute valiku täpsem kirjeldus on lisas 2. Väärdiagnoosimise riski kohta eraldi infot ei otsitud, kuna see kajastub tervisetulemites.

3.1. PGT-A efektiivsus

3.1.1. PGT-A efektiivsuse ülevaate metoodika

PGT-A efektiivsuse kirjeldamiseks tehti süstemaatiline otsing andmebaasis PubMed. Ülevaatesse kaasati uuringud, kus 1) sihtrühm oli ebasoodsa prognoosiga KVV patsiendid (AMA, RIF või RPL), 2) sekkumisrühmas valiti siirdamiseks sobiv embrüo PGT-A põhjal, milleks tehti blastotsüsti biopsia ja kogu genoomi analüüs ning 3) kontrollrühmas valiti siirdamiseks sobiv embrüo morfoloogiliste kriteeriumite põhjal. Ülevaatesse kaasati ka selliste registrite analüüsid, kus biopsia ja/või analüüsimeetodi kohta info puudus ning mis seetõttu võisid osaliselt sisaldada andmeid ka teiste meetoditega tehtud PGT-A kohta. Kaasati vaid uuringud, kus embrüo(d) loodi partnerite sugurakkudest. Uuringuid ei eristatud KVV meetodi ega siiratud embrüote arvu järgi.

PGT-A efektiivsust kirjeldati kliiniliste raseduste, raseduse katkemiste ja katkestamiste ning elussündide arvu abil. Kliiniline rasedus defineeriti uuringutes ainult lootemuna või lootemuna ja loote südamelöökide olemasoluna ultraheliuuringul. Raseduse katkemisi ja katkestamisi vaadati siinses analüüsis koos, sest raseduse katkestamisi esines uuringutes väga harva ning mõnes uuringus katkemisi ja katkestamisi ei eristatud. Kromosoomihäirega laste sündi ei analüüsitud, sest seda mõjutab lisaks PGT-A-le rasedusaegse sõeluurimise korraldus. Samuti ei analüüsitud mitmikute sündi, sest see sõltub siiratud embrüote arvust, mis uuringuti (eelkõige kontrollrühmades) erines. Samuti on Eesti praktikas juba levinud ühe embrüo siirdamine (vt pkt 2.3.2).

Tulemusnäitajate kirjeldamiseks viidi läbi metaanalüüs. Arvutati riskide suhe (ingl *risk ratio*, RR) 95% usaldusvahemikega (ingl *confidence interval*, CI). Ühe siirdamise kohta arvutatud tulemusnäitajate riskide suhe leiti uuringute põhjal, kus siirdamiste arv esitati. Lisaks arvutati riskide suhe kumulatiivsete efektiivsuse tulemusnäitajate kohta, milleks kaasati vaid uuringud, kus uuritavaid jälgiti tsükli algusest (st arvestades ka aneuploidsete embrüote tõttu siirdamiseni mitte jõudnud patsiente PGT-A rühmas) kogu KVV tsükli (ehk potentsiaalselt mitme siirdamise) jooksul.

3.1.2. PGT-A efektiivsuse ülevaatesse kaasatud uuringute kirjeldus

Kaasatud uuringute metoodikat on kirjeldatud tabelis 3.1. PGT-A efektiivsuse ülevaatesse kaasati 27 kaasamiskriteeriumitele vastavat uuringut (38–64). Tõendust leiti kõigi sihtrühmade kohta: 18 uuringus esitati info AMA, kaheksas RIF-i ja seitsmes RPL-i kohta. AMA patsiente kaasavates uuringutes oli alumine vanusepiir 35–40 aastat. RPL-i defineeriti vähemalt kahe või vähemalt kolme raseduse katkemisena, RIF-i enamasti vähemalt kolme ebaõnnestunud siirdamisena. Kuus uuringut korraldati Euroopas, kümme Põhja-Ameerikas, kümme Aasias ja üks mitmes piirkonnas. Uuringud olid enamasti retrospektiivsed analüüsid viljatusravi kliinikute andmete või riiklike registrite põhjal, kusjuures mitmes uuringus kasutati uuringurühmade võrreldavuse parandamiseks kontrollrühma sobitamist sekkumisrühmaga. Juhuslikustatud kontrolluuringuid oli vaid kaks. Uuringute valim oli vahemikus 50 inimest – 56 000 tsükli.

Uuringute metoodika erines siiratud embrüote osas. Mitmes uuringus, kus oli esitatud siiratud embrüote arv uuringurühmiti, siirati kontrollrühmas rohkem embrüoid kui PGT-A rühmas (39, 42, 45, 46, 48, 52, 57, 59, 60, 62, 64). See võib PGT-A rühma seada sündide arvu mõttes kehvemasse olukorda, kuigi teisalt väheneb nii mitmikete sünni risk. Enamikus uuringutest siirati PGT-A rühmas vaid euploidsed embrüod, kuid kolmes uuringus oli lubatud ka mosaiiksete embrüote siirdamine.

Lisaks varieerus uuringute jälgimisperiod. Enamasti hakati patsiente jälgima KVV tsükli algusest, mõnes uuringus alates siirdamisest. Vaid siirdamiseni jõudnud patsientidel põhinevas analüüsis on tervisetulemite tõenäosus PGT-A rühmas kunstlikult suurem, sest arvesse ei võeta neid patsiente, kes embrüote aneuploidsuse või mosaiiksuse tõttu siirdamiseni ei jõudnudki. Uuringute jälgimisperiod varieerus ühest siirdamisest kuni mitme KVV tsüklini.

3.1.3. PGT-A efektiivsuse ülevaate tulemused

Metaanalüüsi tulemused on esitatud lisa 3 ja kokkuvõtvalt tabelis 3.2. Info siirdamiste arvu kohta uuringurühmades esitati 24 uuringus, nende põhjal oli võimalik arvutada kliiniliste raseduste, raseduse katke(sta)miste ja/või elussündide riskide suhe ühe siirdamise kohta PGT-A rühmas võrreldes kontrollrühmaga. 13 uuringus jälgiti naisi alates KVV tsükli algusest vähemalt ühe tsükli jooksul ning nende põhjal arvutati tervisetulemite kumulatiivne risk ja riskide suhe.

Tabel 3.1. PGT-A efektiivsuse ülevaatesse kaasatud uuringud

Uuring	Disain	Asukoht	Sihtrühm ^a	Biopsia-meetod	Labori-meetod	Valim	Jälgimise algus	Jälgimis-periood
Bhatt 2021 (56)	RS, registriandmed	USA	RPL (≥ 3)	– ^b	– ^b	6592 naist	siirdamine	≥ 1 siirdamist
Du 2023 (55)	RS	Hiina	RIF (≥ 3)	BB	NGS	178 naist	siirdamine	1 siirdamine
Fodina 2021 (54)	RS	Läti	RIF (≥ 3)	BB	aCGH	159 tsüklit	siirdamine	1 siirdamine
Greco 2014 (64)	PS	Itaalia, Hispaania	RIF (≥ 3)	BB	aCGH	76 naist	tsükli algus	1 siirdamine
Haviland 2020 (53)	RS, sobit kontrollid	USA	AMA (≥ 35) ^c	BB	– ^d	1418 naist	tsükli algus	1 tsükkel
Kang 2016 (52)	RS	USA	AMA (≥ 38) ^c	BB	aCGH	381 naist	tsükli algus	1 siirdamine
Kato 2023a (51)	RS, sobit kontrollid	Jaapan	RIF (≥ 3), RPL (≥ 2)	BB	aCGH	602 + 480 naist	tsükli algus	1 aasta
Kato 2023b (50)	RS, sobit kontrollid	Jaapan	RIF (≥ 3), RPL (≥ 2)	BB	aCGH	28 + 22 naist	tsükli algus	1 siirdamine
Kuchеров 2023 (63)	RS, registriandmed	USA	AMA (≥ 35) ^c	BB	– ^b	38 575 tsüklit	tsükli algus	1 tsükkel
Kushnir 2016 (49)	RS, registriandmed	USA	AMA (≥ 35) ^c	– ^b	– ^b	55 945 tsüklit	tsükli algus	1 siirdamine
Lee 2015 (62)	RS	USA	AMA (40–43)	BB	aCGH	620 naist	tsükli algus	1 siirdamine
Lee 2019 (48)	RS	Taiwan	AMA (≥ 38)	BB	aCGH	148 naist	tsükli algus	1 siirdamine
Ma 2023 (45)	RS, sobit kontrollid	Hiina	AMA (≥ 35) ^c , RPL (≥ 2)	BB	NGS	3130 + 1048 naist	tsükli algus	1 tsükkel
Mahesan 2022 (47)	RS, sobit kontrollid	Kanada	AMA (≥ 38) ^c	BB	SNP	119 naist	tsükli algus	1 tsükkel
Mejia 2022 (46)	RS, registriandmed	USA	AMA (35–37) ^c	– ^b	– ^b	8125 naist	tsükli algus	1 tsükkel
Munné 2019 (61)	PS, juhuslikustatud	erinevad ^d	AMA (≥ 35) ^c	BB	NGS	267 naist	siirdamine	1 siirdamine
Murphy 2019 (44)	RS, sobit kontrollid	USA	AMA (≥ 38) ^c	BB	– ^d	277 naist	tsükli algus	1 tsükkel
Ohishi 2023 (43)	RS	Jaapan	AMA (≥ 35) ^c	BB	NGS	919 naist	tsükli algus	≥ 1 siirdamist
Pantou 2022 (42)	RS	Kreeka	RPL (≥ 3), RIF (≥ 4), AMA (≥ 37)	BB	aCGH	65 + 72 + 318 naist	tsükli algus	1 siirdamine
Roberts 2022 (41)	RS, registriandmed	UK	AMA (≥ 35) ^c	– ^b	– ^b	26 531 tsüklit	tsükli algus	1 siirdamine
Sacchi 2019 (60)	PS	Itaalia	AMA (38–44)	BB	qPCR	3213 naist	tsükli algus	2 aastat
Sanders 2021 (59)	RS, registriandmed	UK	AMA (≥ 35) ^c	– ^b	– ^b	108 512 tsüklit	tsükli algus	≥ 1 siirdamist
Sato 2019 (58)	PS	Jaapan	RPL (≥ 2), RIF (≥ 3)	BB	aCGH	79 + 92 naist	tsükli algus	≤ 2 tsüklit
Sui 2020 (57)	PS, juhuslikustatud	Hiina	RPL (defineerimata)	BB	SNP	145 naist	tsükli algus	≤ 5 tsüklit
Wang 2023 (40)	RS	Hiina	RIF (≥ 3)	BB	NGS	78 naist	siirdamine	≤ 3 siirdamist
Whitney 2016 (39)	RS	USA	AMA (≥ 35) ^c	BB	aCGH	221 naist	tsükli algus	1 siirdamine
Yang 2023 (38)	RS	Hiina	AMA (≥ 35)	BB	NGS	1109 naist	tsükli algus	≥ 1 tsüklit

Märkused: ^a AMA korral on sulgudes vanus, RIF-i korral ebaõnnestunud siirdamiste ja RPL-i korral raseduse katkemiste arv. ^b Biopsia ja/või analüüsimeetodi kohta pole registris infot. ^c Uuringu sihtrühm oli laiem; tabelis on märgitud sihtrühm, kelle kohta siinses raportis tulemused esitati. ^d USA, Kanada, UK ja Austraalia.

Lühendid: aCGH – kiibil põhinev võrdlev genoomne hübriidsatsioon, AMA – vanusriskiga naised, BB – blastotsüsti biopsia, KVV – kehaväline viljastamine, NGS – järgmise põlvkonna sekveneerimine, PS – prospektiivne, qPCR – reaalaja polümeraasi ahelreaktsioon, RIF – korduvalt ebaõnnestunud KVV-ga naised, RPL – korduvate raseduse katkemistega naised, RS – retrospektiivne, SNP – ühenukleotiidsetel polümorfismidel põhinev kiip, sobit – sobitatud

Analüüsis leiti, et ühe siirdamise kohta esines PGT-A rühmas rohkem kliinilisi rasedusi ja elussüüde kui kontrollrühmas (RR vastavalt 1,54, 95% CI 1,40–1,70 ja 1,88, 95% CI 1,62–2,19) ning PGT-A efektiivsus ilmnis kõigis sihtrühmades. Seevastu raseduse ja elussüüni kumulatiivne tõenäosus PGT-A ja kontrollrühmas oluliselt ei erinenud. Tulemused kinnitavad hüpoteesi, et PGT-A aitab rasestumist ja sünnini jõudmist kiirendada, kuid ei pruugi suurendada rasestumise või sünni kumulatiivset tõenäosust.

Tabel 3.2. Efektiivsuse tulemusnäitajate riskide suhe ühe siirdamise kohta ja kumulatiivne riskide suhe ühe naise või KVV tsükli kohta PGT-A rühmas võrreldes geneetilise testimiseta

Tulemusnäitaja ja sihtrühm	Efektiivsus ühe siirdamise kohta			Kumulatiivne efektiivsus		
	RR (95% CI)	I ²	N (n) ^a	RR (95% CI)	I ²	N (n) ^a
Kliiniline rasedus						
Ebasoodne prognoos	1,54 (1,40–1,70)	86%	19 (22 069)	0,84 (0,63–1,13)	95%	8 (11 379)
AMA	1,52 (1,38–1,67)	64%	10 (10 564)	0,84 (0,56–1,25)	97%	5 (7034)
RIF	1,73 (1,26–2,39)	85%	8 (1239)	0,95 (0,40–2,28)	87%	2 (2279)
RPL	1,43 (1,18–1,72)	86%	7 (10 267)	0,82 (0,42–1,61)	88%	3 (2066)
Raseduse katke(sta)mise						
Ebasoodne prognoos	0,67 (0,55–0,83)	67%	21 (51 269)	0,28 (0,19–0,42)	88%	11 (58 356)
AMA	0,61 (0,44–0,84)	75%	13 (39 838)	0,33 (0,22–0,50)	90%	8 (54 011)
RIF	1,03 (0,62–1,69)	6%	7 (1142)	0,70 (0,02–26,37)	82%	2 (2279)
RPL	0,66 (0,44–0,99)	61%	7 (10 267)	0,20 (0,05–0,78)	72%	3 (2066)
Elussünd						
Ebasoodne prognoos	1,88 (1,62–2,19)	96%	21 (215 420)	1,05 (0,89–1,24)	98%	13 (174 496)
AMA	1,73 (1,40–2,15)	98%	15 (204 252)	1,08 (0,87–1,33)	99%	10 (168 651)
RIF	2,26 (1,54–3,32)	74%	6 (902)	0,98 (0,59–1,61)	58%	2 (2279)
RPL	2,00 (1,47–2,72)	91%	7 (10 267)	0,95 (0,75–1,21)	49%	4 (3566)

Märkused: Paksus kirjas on tähistatud statistiliselt olulised efektid. Tabeli aluseks olevad metaanalüüsi joonised L3.1–L3.4 ja L3.6–L3.7 on esitatud lisa 3. ^a Uuringute ja uuritavate/siirdamiste arv erinevates sihtrühmades ei anna uuringute ja uuritavate/siirdamiste arvu ebasoodsa prognoosiga KVV patsientide kohta kokku, sest mõnes uuringus esitati rohkem kui ühe sihtrühma tulemused.

Lühendid: AMA – vanusriskiga naised, CI – usaldusintervall, I² – uuringutulemuste heterogeensuse mõõdik (0% – heterogeensus puudub, 100% – tugev heterogeensus), N (n) – uuringute ja uuritavate/siirdamiste arv, RIF – korduvalt ebaõnnestunud KVV-ga naised, RPL – korduvate raseduse katkemistega naised, RR – riskide suhe

Ebasoodsa prognoosiga KVV patsientide PGT-A rühmas oli vähem raseduse katke(sta)misi nii ühe siirdamise kohta kui ka kumulatiivselt ning need tulemused ilmnisid ka AMA ja RPL-i sihtrühmas. RIF-i sihtrühmas olulist erinevust ei leitud. PGT-A rühmas oli tunduvalt vähem raseduse katke(sta)misi ka ühe kliinilise raseduse kohta (RR 0,43, 95% CI 0,33–0,56; vt lisa 3, joonis L3.5).

Uuringutulemused olid valdavalt tugevalt heterogeensed. Metaanalüüsi kaasatud uuringute arv ja patsientide arv kokku oli enamasti piisav.

3.2. PGT-A ohutus

3.2.1. PGT-A ohutuse ülevaate meetodika

PGT-A efektiivsust käsitlevates uuringutes kajastati vastsündinute tervisetulemeid harva. Kuna PGT-A ohutus on eelkõige seotud embrüo biopsia ja mitte sihtrühma, geneetilise testimise näidustuse või biopsiamaterjali analüüsimeetodiga, tehti eraldi otsing blastotsüsti biopsia ohutuse kohta andmebaasis PubMed. PGT-A ohutuse ülevaatesse kaasati uuringud, milles 1) sihtrühm oli KVV patsiendid, 2) sekkumisrühmas valiti siirdamiseks sobiv embrüo blastotsüsti biopsiaga saadud koematerjalile tehtud geneetilise testi (sh PGT-A, PGT-M või PGT-SR) põhjal ning 3) kontrollrühmas valiti siirdamiseks sobivad embrüod morfoloogiliste kriteeriumite põhjal. Võrreldavuse tagamiseks kaasati ülevaatesse vaid need uuringud, kus tervisetulemid esitati üksiklaste kohta eraldi või kus mõlemas uuringurühmas siirati ainult üks embrüo.

PGT-A ohutuse tulemusnäitajateks valiti vastsündinu enneaegsus, väike sünnikaal, makrosoomia, sünnidefektide esinemine ja vastsündinu intensiivravi vajadus. Enneaegsus defineeriti uuringutes valdavalt kui sünd enne 37. rasedusnädalat. Väikeseks sünnikaaluks loeti sünnikaal alla 2500 grammi ja makrosoomiaks sünnikaal üle 4000 grammi. Lisaks valiti ohutuse tulemusnäitajateks laste kaugtulemid, nagu pikkus ja kaal hilisemas vanuses, psühhomotoorse arengu näitajad ning käitumisprobleemide esinemine. Tulemusnäitajad koondati metaanalüüsis riskide suhtena 95% usaldusvahemikega.

3.2.2. PGT-A ohutuse ülevaatesse kaasatud uuringute kirjeldus

PGT-A ohutuse ülevaatesse kaasati 21 uuringut (45, 50, 51, 63, 65–81), mille meetodikat on kirjeldatud tabelis 3.3. Nelja uuringu sihtrühm oli ebasoodsa prognoosiga KVV patsiendid, peaaegu kõigis ülejäänutes selekteerimata KVV patsiendid. Ka PGT-A ohutuse ülevaatesse kaasatud uuringud olid valdavalt retrospektiivsed, prospektiivsetest uuringutest olid juhuslikustatud kontrolluuringud vaid kaks. Seitsmes uuringus kasutati USA, üheksas Hiina, kahes Jaapani, kahes Türgi ja ühes Hispaania andmeid. Valimi suurused olid vahemikus 22 – 16 200.

Tabel 3.3. PGT-A ohutuse ülevaatesse kaasatud uuringud

Uuring	Disain	Asukoht	Sihtrühm ^a	Testimise näidustus	Biopsia meetod	Valim (elussünde)
Cozzolino 2023 (74)	RS	Hispaania	KVV patsiendid	PGT-A	BB	7146
Forman 2012 (75)	RS	USA	KVV patsiendid	PGT-A	BB	112
Gulersen 2021 (73)	RS	USA	KVV patsiendid	PGT-A/M/SR	BB	1015
Hao 2022 (69)	RS	Hiina	KVV patsiendid	PGT-A/M/SR	BB	1898
He 2019 (71)	RS	Hiina	KVV patsiendid	PGT-A/M	BB	1258
Ji 2023 (70)	RS, sobit kontrollid	Hiina	KVV patsiendid	PGT-A/M/SR	BB	600
Kato 2023a (51)	RS, sobit kontrollid	Jaapan	RIF (≥ 3), RPL (≥ 2)	PGT-A	BB	359
Kato 2023b (50)	RS, sobit kontrollid	Jaapan	RIF, RPL (≥ 3 , ≥ 2)	PGT-A	BB	22
Kucherov 2023 (63)	RS, registriandmed	USA	AMA (≥ 35) ^b	PGT-A	BB	14 476
Li 2021 (81)	RS, registriandmed	USA	KVV patsiendid	PGT-A/M/muu	BB	16 246
Li 2022 (80)	RS	Hiina	KVV patsiendid	PGT-A/M	BB	4859
Lu 2020 (77)	RS	Hiina	KVV patsiendid	PGT-A	BB	633
Ma 2023 (45)	RS, sobit kontrollid	Hiina	AMA (≥ 35)	PGT-A	BB	965
Makhijani 2021 (68)	RS	USA	KVV patsiendid	–	BB	756
Ozgur 2019 (78)	PS, juhuslikustatud	Türgi	≤ 35 a KVV patsiendid	PGT-A	BB	110
Sites 2021 (72)	RS, registriandmed	USA	KVV patsiendid	–	BB	2776
Sun 2023 (67)	RS	Hiina	KVV patsiendid	PGT-A/M/SR	BB	3373
Zhang 2019 (79)	PS	USA	KVV patsiendid	PGT-A	BB	305
Zheng 2022 (66)	RS, sobit kontrollid	Hiina	KVV patsiendid	PGT-A/M/SR/muu	BB	831
Özdamar 2023 (65)	RS	Türgi	KVV patsiendid	PGT-A	BB	273
Yan 2021 (76)	PS, juhuslikustatud	Hiina	KVV patsiendid	PGT-A	BB	988

Märkused: ^a AMA korral on sulgudes sihtrühma vanus, RIF-i korral ebaõnnestunud siirdamiste ja RPL-i korral raseduse katkemiste arv. ^b Uuringu sihtrühm oli laiem; tabelis on märgitud sihtrühm, kelle kohta siinses raportis tulemused esitati.

Lühendid: AMA – vanusriskiga naised, BB – blastotsüsti biopsia, KVV – kehaväline viljastamine, PGT-A – embrüote aneuploiduse siirdamiseelne testimine, PGT-M – embrüote siirdamiseelne testimine monogeensete haiguste suhtes, PGT-SR – embrüote siirdamiseelne testimine kromosoomide ümberkorralduse suhtes, PS – prospektiivne, RIF – korduvalt ebaõnnestunud KVV-ga naised, RPL – korduvate raseduse katkemistega naised, RS – retrospektiivne, sobit – sobitatud

3.2.3. PGT-A ohutuse ülevaate tulemused

Metaanalüüsi tulemused on esitatud lisa 4 ja kokkuvõtvalt tabelis 3.4. Kõigi KVV sihtrühmade kohta tehtud metaanalüüsi põhjal ei erinenud ohutuse tulemusnäitajad oluliselt sekkumis- ja kontrollrühmas. Enneaegsuse, väikese sünnikaalu ja makrosoomia korral olid uuringutulemused mõõdukalt heterogeensed, sünnidefektide ja vastsündinu intensiivravi riski korral heterogeensus puudus või oli väike. Uuringute arv ja valimite suurused olid piisavad.

Võrdluseks on toodud ka PGT-A ohutus ebasoodsa prognoosiga KVV patsientide sihtrühmas, kuid selliseid uuringuid oli vähe. Näiteks ei olnud üheski uuringus infot makrosoomia või vastsündinu intensiivravi riski kohta ebasoodsa prognoosiga KVV patsientide sihtrühmas. Sünnidefektide riski kohta leidis infot kahes uuringus ning nende põhjal sekkumis- ja kontrollrühm oluliselt ei erinenud. Metaanalüüsi põhjal esines enneaegsust ja väikest sünnikaalu PGT-A rühmas küll märgatavalt vähem kui kontrollrühmas, kuid mõlema tulemusnäitaja korral tugines üle 90% andmetest Kucherovi jt (63) USA registripõhisele analüüsile, mille tulemusi ei kinnita teised sama registri andmete põhjal tehtud analüüsid kõigi KVV sihtrühmade kohta (72, 81) (vt lisa 4, joonised L4.1 ja L4.2). Uuringutulemused ei olnud heterogeensed.

Tabel 3.4. Ohutuse tulemusnäitajad PGT-A rühmas võrreldes testimise puudumisega

Tulemusnäitaja ^a	Kõik KVV patsiendid			Ebasoodsa prognoosiga KVV patsiendid		
	RR (95% CI)	I ²	N (n)	RR (95% CI)	I ²	N (n)
Enneaegsus	0,99 (0,88–1,12)	65%	15 (45 792)	0,85 (0,80–0,92)	0%	3 (15 813)
Väike sünnikaal	0,97 (0,84–1,13)	51%	16 (42 143)	0,75 (0,67–0,84)	0%	2 (15 441)
Makrosoomia	1,02 (0,90–1,16)	38%	9 (30 128)	–	–	–
Sünnidefekt	1,09 (0,78–1,53)	17%	12 (15 882)	0,91 (0,25–3,31)	0%	2 (381)
Intensiivravi	0,98 (0,81–1,20)	0%	4 (3064)	–	–	–

Märkused: Paksus kirjas on tähistatud statistiliselt olulised efektid. Tabeli aluseks olevad metaanalüüsi joonised L4.1–L4.5 on esitatud lisa 4. ^a Enneaegsus: sünninädal enne 37. rasedusnädalat, väike sünnikaal: sünnikaal < 2500 g, makrosoomia: sünnikaal > 4000 g.

Lühendid: CI – usaldusintervall, I² – uuringutulemuste heterogeensuse mõõdik (0% – heterogeensus puudub, 100% – tugev heterogeensus), KVV – kehaväline viljastamine, N (n) – uuringute ja uuritavate arv, RR – riskide suhe

Laste kaugtulemite kohta kaasamiskriteeriumitele vastavaid uuringuid ei leitud, kõigis potentsiaalselt sobivates uuringutes tehti lõigustuva embrüo või polaarkeha biopsia. Ka 2023. aasta mais avaldatud Alteri jt süstemaatilises ülevaates (82) ei leitud embrüobiopsia ohutuse kohta uuringuid, kus laste kaugtulemeid oleks analüüsitud peale blastotsüsti biopsia tegemist. Viidatud

süsteematisel ülevaates ei leitud, et lõigustava embrüo biopsiaga kaasneks tõendatud riske laste kaugtulemitele, kuid järeldati siiski, et biopsia pikaajaline ohutus pole teada. Varasemas, Natsuaki jt 2018. aasta samasisulisel süsteematisel ülevaates (83) järeldati sarnaste andmete põhjal, et lõigustava embrüo biopsiaga ei kaasne riske laste kaugtulemites. Kuna blastotsüsti biopsiat peetakse ohutumaks kui varases staadiumis embrüo biopsiat (vt ptk 2.2), siis võib tinglikult järeldada, et ka blastotsüsti biopsia ei mõjuta negatiivselt laste kaugtulemeid.

3.3. Ravijuhendid

Eestis embrüodiagnostika riiklikke juhiseid koostatud ei ole ja puudub ka KVV ravijuhend. 2013. aastal ilmunud tervishoiuteenuste hindamise raportis „Kehavälise viljastamise efektiivsus ja kulud Eestis“ (11) tehti ettepanek KVV ravijuhend koostada, kuid praeguseks ei ole riiklikku ravijuhendit loodud. Raportis ei käsitletud embrüodiagnostikat.

Rahvusvaheliste ja teiste riikide PGT-A rakendusjuhiste leidmiseks tehti süstemaatiline otsing, mille tulemusena leiti seitsme organisatsiooni ajakohane seisukoht või konsensusdokument PGT-A kohta (edaspidi ravijuhend). Otsingu täpsemat meetodikat on kirjeldatud lisa 2. Uusimad ravijuhendid on 2023. aastast. Tabelis 3.5 on esitatud lühülevaade ravijuhendite soovitudest PGT-A rakendamise kohta.

Viie organisatsiooni ravijuhendites seitsmest ei sõnastatud soovitusi PGT-A rakendamise või mitterakendamise kohta (16, 19–21, 84–87), ühes ravijuhendis toodi välja seisukoht PGT-A kasutamise kohta kõigi KVV patsientide hulgas (88) ning ühes kitsamates sihtrühmades koos hinnanguga soovitusel tugevusele ja tõenduse kvaliteedile (89, 90). Ka ESHRE ravijuhendites (16, 20, 21, 86), millest Eestis eelkõige lähtutakse, ei sõnastatud selgeid soovitusi, kas PGT-A-d tuleks rakendada või mitte. Kõigi organisatsioonide ravijuhendites arutleti, et PGT-A-d ei ole soovitatav kasutada rutiinselt KVV-s.

Viie organisatsiooni ravijuhendites (19, 20, 84, 88–90) loetleti võimalikud kitsamad sihtrühmad, sh kõigis toodi välja AMA, neljas RIF, neljas RPL ning kahes raske mehepoolne viljatus. Canadian Fertility and Andrology Society (CFAS) ravijuhendis (89), kus soovitusel esitati koos hinnanguga tõenduse kvaliteedile, anti PGT-A kasutamise kohta AMA ja RPL-i sihtrühmas nõrk soovitus, sest see tugines madalal või väga madalal tõenduse kvaliteedil. RIF-i kohta jäeti 2020. aasta ravijuhendis soovitus ebapiisava tõenduse tõttu sõnastamata (90).

Vaid kahes ravijuhendis on loetletud sihtrühmade juures toodud AMA, RIF-i ja RPL-i definitsioon (20, 84). ESRHE ravijuhendis (20) on sihtrühmade rahvusvaheliste definitsioonide juures siiski märgitud, et vanusepiirid, raseduse katkemiste või ebaõnnestunud KVV arvu ja muud kriteeriumid võib iga viljatusravikeskus ise määratleda.

Tabel 3.5. Ravijuhendites esitatud soovitused PGT-A rakendamise kohta

Ravijuhend	Riik, regioon	Soovitus PGT-A rakendamise kohta
HFEA 2023 (88)	UK	PGT-A-d ei soovitata kasutada kõigil KVV patsientidel elussünni tõenäosuse suurendamise eesmärgil, kuid soovitatakse samas sihtrühmas selleks, et vähendada raseduse katkemise riski. Kitsamatest sihtrühmadest on välja toodud AMA, mille kohta märgitakse, et puudub piisava kvaliteediga tõendus, et soovitada sekkumist elussünni tõenäosuse suurendamiseks või raseduse katkemise riski vähendamiseks.
ISRG 2023 (84)	Rahvusvaheline	Soovitusi pole sõnastatud, kuid võimalike sihtrühmadena on loetletud AMA (≥ 38 aastat), RPL (≥ 2 katkemist), RIF (≥ 3 ebaõnnestumist) ja raske mehepoolne viljatus. <i>Muud märkused: koos nõustamisega, IVF või ICSI, ühe embrüo siirdamine, kõik biopsia liigid, ülegenoomne analüüs (sh aCGH, SNP, NGS).</i>
CFAS 2021 (89), CFAS 2020 (90)	Kanada	Soovitus tugevus sõltub sihtrühmast: kõik KVV patsiendid – nõrk soovitus, mõõdukas tõenduse kvaliteet, 35–40-aastased KVV patsiendid – nõrk soovitus, madal tõenduse kvaliteet, RPL – nõrk soovitus, väga madal tõenduse kvaliteet, RIF – pole piisavalt infot soovitus sõnastamiseks, madal tõenduse kvaliteet. <i>Muud märkused: koos nõustamisega, blastotsüsti biopsia, ülegenoomne analüüs.</i>
ACOG 2020 (85)	USA	Soovitusi pole sõnastatud, kuid on märgitud, et PGT-A kasutus pole soovitatav kõigil KVV patsientidel. Kitsamaid sihtrühmi ei esitata.
ESHRE 2020 (16, 20, 21, 86)	Euroopa	Soovitusi pole sõnastatud, kuid võimalike sihtrühmadena on loetletud AMA (≥ 35 aastat), RPL (≥ 2 katkemist), RIF (≥ 3 ebaõnnestumist) ja raske mehepoolne viljatus. <i>Muud märkused: koos nõustamisega, pigem ICSI, blastotsüsti biopsia, aCGH või NGS.</i>
SAMS 2020 (87)	Šveits	Soovitusi pole sõnastatud, kuid on märgitud, et PGT-A kasutus pole soovitatav kõigil KVV patsientidel. Kitsamaid sihtrühmi ei esitata. <i>Muud märkused: koos nõustamisega, ühe embrüo siirdamine.</i>
ASRM 2018 (19)	USA	Soovitusi pole sõnastatud, kuid on märgitud, et PGT-A kasutus pole soovitatav kõigil KVV patsientidel. Võimalike sihtrühmadena on märgitud AMA, RIF ja RPL. <i>Muud märkused: blastotsüsti biopsia.</i>

Lühendid: aCGH – kiibil põhinev võrdlev genoomne hübriidisatsioon, ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists, AMA – vanusriskiga naised, ASRM – Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology, CFAS – Canadian Fertility and Andrology Society, ESHRE – European Society of Human Reproduction and Embryology, HFEA – Human Fertilisation & Embryology Authority, ICSI – embrüo kehaväline viljastamine seemneraku süstimise teel munarakku, ISRG – International Society of Reproductive Genetics, IVF – embrüo kehaväline viljastamine katseklaasis, KVV – kehaväline viljastamine, NGS – järgmise põlvkonna sekveneerimine, PGT-A – embrüote aneuploiduse siirdamiseelne testimine, RIF – korduvalt ebaõnnestunud KVV-ga naised, RPL – korduvate raseduse katkemistega naised, SAMS – Swiss Academy of Medical Sciences, SNP – ühenukleotiidsetel polümorfismidel põhinev kiip

Juhendid erinevad ka selle poolest, kas neis esitatakse konkreetseid soovitusi PGT-A metoodika kohta. Enamikus ravijuhendites märgitakse, et PGT-A-d tuleks pakkuda koos nõustamisega (16, 20, 21, 84, 86, 87, 89). Biopsia metoodikat käsitletakse neljas ravijuhendis ja neist kolme põhjal tuleks eelistada blastotsüsti biopsiat (19, 21, 89). Geenianalüüsi metoodikat on käsitletud kolmes ravijuhendis ja kõigi põhjal tuleks eelistada ülegenoomseid meetodeid (84, 86, 89). Kahes ravijuhendis on märgitud, et PGT-A rakendamisel tuleks siirata vaid üks embrüo (84, 87).

Lisaks leiti kolm ravijuhendit embrüote mosaiiksuse käsitlemise kohta (91–93), mille lühikokkuvõtte on esitatud tabelis 3.6. Tabelis 3.5 esitatud ravijuhendites, milles sõnastati soovitusel PGT-A rakendamise kohta, ei olnud soovitusi embrüo mosaiiksuse käsitlemiseks. Ravijuhendite põhjal on mosaiiksete embrüote siirdamine üha enam aktsepteeritud ja ESHRE 2022. aasta ravijuhendi põhjal ei tohiks madala mosaiiksuse määraga embrüotest loobuda. Mosaiiksete embrüote siirdamisel on võimalik vähendada PGT-A võimalikku negatiivset mõju kumulatiivsele elussünni määrale, kuid suurendada võib raseduse katkemise riski.

Tabel 3.6. Ravijuhendite soovitusel embrüote mosaiiksuse käsitlemiseks

Ravijuhend	Riik, regioon	Soovitus mosaiiksete embrüote siirdamise kohta
ASRM 2023 (93)	USA	Soovitusi pole sõnastatud, kuid on märgitud, et mosaiiksete embrüote siirdamist aktsepteeritakse üha enam. Viljatusravi asutusel peaksid olema paigas selged reeglid embrüo mosaiiksuse raporteerimise ja mosaiiksete embrüote siirdamise kohta.
ESHRE 2022 (92)	Euroopa	Madala mosaiiksuse määraga embrüotest ei tohiks loobuda ja nende olemasolu korral ei ole soovitatav alustada uue KVV tsükliga. Uut biopsiat mosaiiksetele embrüotele ei soovitata. Viljatusravi asutusel peaksid olema paigas selged reeglid embrüote mosaiiksuse käsitlemiseks (sh mosaiiksuse hindamine ja raporteerimine ning mosaiiksete embrüote siirdamine).
PGDIS 2021 (91)	Rahvusvaheline	Siirdamisel peaks eelistama euploidseid embrüoid mosaiiksetele, sest viimaste korral võib suurendada raseduse katkemise riski. Mosaiiksete embrüote olemasolu korral võib kaaluda nende siirdamist või uue KVV tsükli alustamist.

Lühendid: ASRM – Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology, ESHRE – European Society of Human Reproduction and Embryology, KVV – kehaväline viljastamine, PGDIS – Preimplantation Genetic Diagnosis International Society

3.4. Kokkuvõtte

Raportis koostatud metaanalüüsi põhjal esines PGT-A rühmas oluliselt rohkem kliinilisi rasedusi ja elussünni ühe siirdamise kohta kui kontrollrühmas, kuid raseduse ja elussünni kumulatiivne

tõenäosus rühmades tuntavalt ei erinenud. See tähendab, et kuigi PGT-A aitab rasestumist ja sünnini jõudmist kiirendada, ei mõjuta see oluliselt rasestumise või sünni tõenäosust terve KVV tsükli kohta, mille jooksul võib toimuda mitu siirdamist. Raseduse katke(sta)mise risk oli PGT-A rühmas oluliselt väiksem kui kontrollrühmas nii ühe siirdamise, naise kui ka kliinilise raseduse kohta. Raporti teises, PGT-A ohutust käsitlevas metaanalüüsis ei leitud sekkumis- ja kontrollrühma vahel enneaegsuse, väikese sünnikaalu, makrosoomia ega vastsündinu intensiivravi riskis olulist erinevust. Pärast blastotsüsti biopsiat sündinud laste kaugtulemite kohta uuringuid ei leitud, kuid lõigustuva embrüo biopsiale tuginevate uuringute põhjal tehtud metaanalüüsid selgeid riske ei tuvastatud.

Mitmikute sünni ja kromosoomihäirega laste sünni riski vähenemist ei hinnatud, sest see sõltub riigi KVV ja raseduse jälgimise spetsiifikast kontrollrühmas (nt kas levinud on ühe embrüo siirdamine või kas rasedust uuritakse kromosoomihäirete osas). Seda ilmestab asjaolu, et kromosoomihäirete esinemise kohta esitati eraldi info ainult ühes kõigist kaasatud uuringutest (risk 0% PGT-A rühmas ja 0,8% võrdlusrühmas, (60)).

PGT-A efektiivsuse ja ohutuse tõenduse tugevuseks on piisav uuringute arv ja kaasatud patsientide arv kokku, kuid uuringute kvaliteedis esineb puudusi. Valdavalt olid uuringud retrospektiivsed, mistõttu võisid uuringurühmad olla taustatunnuste poolest erinevad või puudus mõne tunnuse kohta info (nt biopsia liik registriuringutes). Uuringurühmade võrreldavuse parandamiseks kasutati mitmes retrospektiivses uuringus sobitamist. Teiseks jälgiti mitmes uuringus naisi vaid ühe siirdamise vältel, mistõttu ei saanud nende põhjal võrrelda uuringurühmade kumulatiivset elussünni määra. Viimaks, uuringutulemused olid valdavalt mõõdukalt või tugevalt heterogeensed. Kokkuvõttes võib öelda, et tõendus PGT-A efektiivsuse ja ohutuse kohta on madala kvaliteediga, sest peamiselt oli tegu vaatlusuuringutega ja uuringutulemused olid heterogeensed.

Eestis embrüodiagnostika riiklikku ravijuhendit ei ole. Süstemaatilise otsinguga leitud rahvusvaheliste ja teiste riikide ravijuhendites enamasti selgeid soovitusi PGT-A rakendamise või mitterakendamise kohta ei sõnastatud, kuid valdav oli seisukoht, et PGT-A-d ei peaks tegema kõigil KVV patsientidel. Enam mainitud kitsamad sihtrühmad olid AMA, RIF ja RPL, kuid pooltel juhtudel jäeti nende sihtrühmade kriteeriumid defineerimata. Mosaiiksete embrüote siirdamine on üha aktsepteeritum.

4. PGT-A kulutõhusus teaduskirjanduse põhjal

Siinse peatüki eesmärk on anda ülevaade PGT-A kasutamise kulutõhususest KVV protsessis võrreldes mittetestimisega ebasoodsa prognoosiga KVV patsientidel. Peatüki alguses tutvustatakse kaasatud uuringute metoodikat ja seejärel tulemusi.

Ülevaate jaoks tehti märtsis 2023 süstemaatiline otsing andmebaasis PubMed (vt metoodikat lisa 2), sama aasta detsembris tehti korduspäring. Alul plaaniti PGT-A efektiivsuse uuringute kaasamiskriteeriumitest lähtudes kaasata ülevaatesse uuringud, kus 1) sihtrühm oli ebasoodsa prognoosiga KVV patsiendid, 2) sekkumiseks oli partnerannetuse teel loodud embrüote valimine siirdamiseks PGT-A alusel, kusjuures biopsia tehti blastotsüsti staadiumis ja ploidsust analüüsiti kogu genoomis, 3) võrdluseks oli KVV teostamine ilma PGT-A testita ning 4) analüüsis võeti arvesse nii tervisetulemeid kui ka kulusid. Kuna nendele kriteeriumitele vastas vaid kaks kulutõhususe uuringut, laiendati teist kriteeriumit ning ülevaatesse kaasati ka uuringud, milles tehti polaarkeha või lõigustava embrüo biopsia.

4.1. Uuringute metoodika

PGT-A kulutõhususe ülevaatesse kaasati kuus uuringut (vt tabel 4.1 ja lisa 2 uuringute valiku kohta). Kaks uuringut tehti USA, kaks Austraalia ja üks Saksamaa vaatenurgast. Ühes uuringus ei olnud analüüs riigispetsiifiline, kulutõhusust hinnati sõltuvana KVV protseduuri hinnatasemest. Kuna nii KVV protseduuri kui ka PGT-A testi kulud on sageli patsiendi kanda, tehti mitmes uuringus analüüs tervishoiu rahastaja perspektiivi kõrval ka patsiendi perspektiivist. Ühes uuringus kasutati ühiskonna perspektiivi.

Kõigis uuringutes oli PGT-A sihtrühm ainult AMA, vanuse alampiir oli uuringutes 35–37. Kahes uuringus eeldati blastotsüsti, kolmes polaarkeha ja ühes lõigustava embrüo biopsiat. Analüüsimeetod oli aCGH. Tervisetulemeid väljendati elussündidena (neljas uuringus) või raseduse katkemistena (kahes uuringus). Tervisetulemistest lähtudes oli uuringute ajaperspektiiv lühike ning modelleerimiseks kasutati valdavalt otsustuspuud. Samal põhjusel ei rakendatud analüüsides diskonteerimist. Enamasti analüüsiti üht KVV tsüklit, vaid kahes uuringus oli analüüsiperiood pikem. Kolmes uuringus kasutati PGT-A efektiivsuse modelleerimiseks USA registriandmeid, kahes juhuslikustatud kontrolluuringute andmeid ja ühes vaatlusuuringu andmeid.

Tabel 4.1. PGT-A kulutõhususe ülevaatesse kaasatud uuringute metoodika

Uuring	Riik	KVV sihtrühm	Tervisetulem	Perspektiiv	Biopsia meetod	Analüüsi-meetod	Efektiivsuse allikas	Mudel	Tsükleid mudelis
Collins 2017 (94)	USA	AMA (≥ 37)	elussünd	tervishoiu-sektor	BB	aCGH	USA registri-andmed, vaatlusuuring	otsustuspuu	1
Lee 2021 (95)	USA	AMA (≥ 35) ^a	elussünd	rahastaja, patsient	BB	aCGH	USA registri-andmed	otsustuspuu	1
Lee 2022 (96)	Austraalia	AMA (35–45)	elussünd	ühiskond, patsient	CSB	aCGH	USA registri-andmed	Markov	2
Neumann 2020 (97)	Saksamaa	AMA (36–40)	raseduse katkemine	patsient	PBB	aCGH	RCT	otsustuspuu	1
Neumann 2020 (98)	pole riigispetsiifiline	AMA (36–40)	raseduse katkemine	rahastaja	PBB	aCGH	RCT	otsustuspuu	1
Lee 2019 (99)	Austraalia	AMA (vanus täpsustamata)	elussünd	tervishoiu-sektor, patsient	PBB	aCGH	vaatlusuuring	puudub	3

Märkused: ^a Uuringu sihtrühm oli laiem; tabelis on märgitud sihtrühm, kelle kohta on siinses raportis tulemused esitatud.

Lühendid: aCGH – kiibil põhinev võrdlev genoomne hübriidisatsioon, AMA – vanusriskiga naised, BB – blastotsüsti biopsia, CSB – lõigustava embrüo biopsia, KVV – kehaväline viljastamine, PBB – polaarkeha biopsia, RCT – juhuslikustatud kontrolluuring

4.2. Uuringutulemused

Tervishoiu rahastaja perspektiivist tehtud uuringutes oli PGT-A täiendkulu tõhususe määr kolme uuringu põhjal 17 500 – 97 000 eurot lisandunud elussünni kohta ja ühe uuringu põhjal sõltuvalt KVV hinnast 31 700 – 47 100 eurot välditud raseduse katkemise kohta võrreldes geneetilise testimiseta. Ühes ühiskonna perspektiivist tehtud uuringus oli PGT-A sõltuvalt naise vanusest kulusäästev või ulatus täiendkulu kuni 19 600 euronit lisandunud elussünni kohta. Kulutõhususe analüüs tehti patsiendi perspektiivist neljas uuringus ning PGT-A täiendkulu lisandunud elussünni kohta oli kolme uuringu põhjal 25 700 – 189 600 eurot ja välditud raseduse katkemise kohta ühe uuringu põhjal 74 000 eurot.

Kolmes uuringus neljast järeldati, et PGT-A on tervishoiu rahastaja perspektiivist kulutõhus. Ka ühiskonna perspektiivist tehtud analüüsi põhjal järeldati PGT-A kulutõhusust. Üheski analüüsis ei olnud PGT-A patsiendi perspektiivist kulutõhus. Mitmes uuringus toodi täiendkulu tõhususe määra tõlgendamisel välja, et erinevalt lisakulust võidetud kvaliteetse eluaasta (ingl *quality-adjusted life-year*, QALY) kohta puudub elussündide korral kulutõhususe piirmäär, mis raskendab kulutõhususe kohta järelduste tegemist.

Tabel 4.2. PGT-A kulutõhususe uuringute tulemused

Uuring	Tervise-tulem	Perspektiiv	ICER eurodes	Artikli järelalus
Blastotsüsti biopsia				
Collins 2017 (94)	Elussünd	Tervishoiusektor	97 046	Kulutõhus
Lee 2021 (95)	Elussünd	Rahastaja	28 947 – 89 538 ^a	Kulutõhus rahastaja
		Patsient	32 938 – 189 583 ^a	perspektiivist
Muu biopsia				
Lee 2022 (96)	Elussünd	Ühiskond	Kulusäästev kuni 19 555 ^a	Kulutõhus ühiskonna
		Patsient	25 667 – 68 997 ^a	perspektiivist
Neumann 2020 (97)	Raseduse katkemine	Patsient	73 434 – 73 980 ^b	Pole kulutõhus
Neumann 2020 (98)	Raseduse katkemine	Rahastaja	31 672 – 47 052 ^c	Pigem pole kulutõhus
Lee 2019 (99)	Elussünd	Tervishoiusektor	17 477	Kulutõhus
		Patsient	38 725	tervishoiusektori perspektiivist

Märkused: ^a sõltuvalt naise vanusest, ^b sõltuvalt KVV rahastamisskeemist, ^c sõltuvalt KVV hinnast.

Lühendid: ICER – täiendkulu tõhususe määr, KVV – kehaväline viljastamine

4.3. Kokkuvõte

Neljas uuringus viiest järeldati, et PGT-A kasutamine AMA sihtrühmas KVV protsessis embrüote selekteerimise meetodina on tervishoiu rahastaja või ühiskonna perspektiivist kulutõhus. PGT-A oli lisandunud elussünni kohta kulusäästev või ulatus täiendkulu kuni 97 000 euronit ning välditud raseduse katkemise kohta 31 700 – 47 100 eurot. PGT-A kulutõhususe kohta teistes ebasoodsa prognoosiga sihtrühmades infot ei leitud.

Tõenduse kvaliteet PGT-A kulutõhususe kohta on mõõdukas ja uuringutulemuste tõlgendamine piiratud. Tõenduse kvaliteeti vähendab see, et blastotsüsti biopsiaga tehtud PGT-A efektiivsuse kohta ei ole juhuslikustatud kontrolluuringuid, mistõttu on ka uusimates kulutõhususe analüüsides kasutatud infot PGT-A efektiivsuse kohta n-ö vanade meetoditega tehtud uuringutest. Blastotsüsti biopsiaga tehtud PGT-A oli vaatluse all vaid kahes tervishoiu rahastaja perspektiivist tehtud kulutõhususe uuringus, mõlemad tuginesid PGT-A efektiivsuse osas vaatlusuuringutele. Neist ühes oli täiendkulu tõhususe määr 97 000 eurot, teises sõltuvalt vanusekohordist 28 900 – 87 500 eurot lisandunud elussünni kohta. Kuna puudub teadmine, milline võiks olla kulutõhususe piirmäär juhul, kui kulutõhusust hinnatakse täiendkuluna lisandunud elussünni või välditud raseduse katkemise kohta, on neid tulemusi keeruline tõlgendada.

Traditsiooniliselt mõõdetakse kulutõhususe analüüsis tervisetulemeid QALY-des ja sel juhul on enamasti teada riigispetsiifiline kulutõhususe piirmäär. Kuna viljatusravi eesmärk on aidata kaasa uue elu tekkele, mitte pikendada olemasolevate patsientide eluiga või parandada elukvaliteeti nagu enamiku teiste tervisesekumiste korral, siis kasutatakse viljatusravi kulutõhususe hindamisel QALY-sid harva (100). Näiteks Van Muylderit jt 2023. aasta süstemaatilise ülevaate (101) põhjal mõõdeti kulutõhusust lisakuluna võidetud QALY kohta vaid 2%-s viljatusravi kulutõhususe uuringutest. Võrdluseks, täiendkulu lisandunud elussünni kohta arvutati 57% uuringutes ja raseduse kohta 19% uuringutes. QALY-de hindamiseks viljatusravis puuduvad sageli elukvaliteedi hinnangud, samuti pole selge, kas ja kuidas kombineerida ema ja lapse (või ka isa) QALY-sid ning kui pikk peaks olema ajaperspektiiv (102). Siinsetes kulutõhususe analüüsides mõõdeti tervisetulemeid enamasti elussündides, mis on küll tavapärane lähenemine viljatusravi kulutõhususe hindamisel (100, 101), kuid ei võta arvesse teisi PGT-A-ga seotud tervisemõjusid, nagu raseduse katkemise või ebaõnnestunud siirdamiste arvu vähenemisega ära hoitud elukvaliteedi langus (103).

5. PGT-A rakendamise korraldus Eestis

PGT-A sihtrühm Eestis

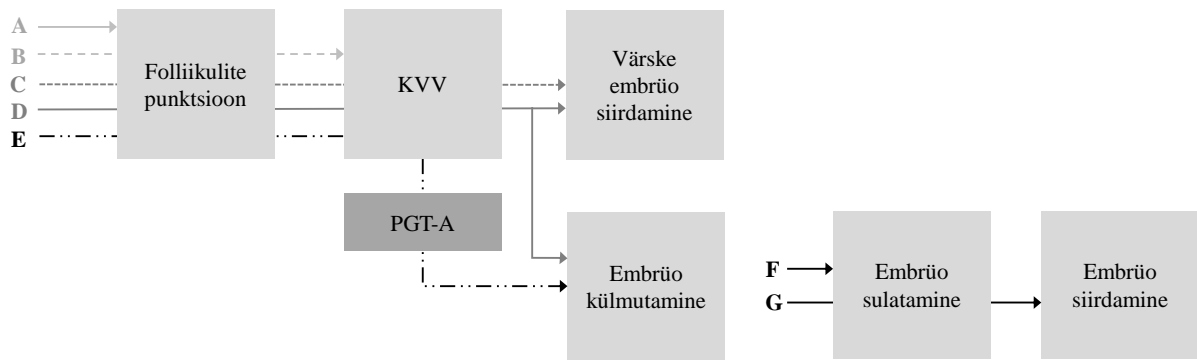
PGT-A sihtrühmaks Eestis soovitatakse siinses raportis sarnaselt muu maailma kliinilise praktikaga (3) ja ravijuhendite soovitusetega (vt ptk 3.3) AMA, RIF-i ja RPL-i patsiente.

- AMA defineeritakse vanusena 36–40 aastat KVV hetkel. Vanuse alumine piir tugineb ESHRE definitsioonile (20), ülemine piir ühtib KVV rahastamise piirangutega Eestis.
- RIF-i defineeritakse kolme või enama ebaõnnestunud siirdamisena, milles kasutati värsked või külmutatud kvaliteetseid embrüoid. See on kõige levinum definitsioon ESHRE 2020. aastal korraldatud rahvusvahelise küsitluse põhjal, milles osales 703 KVV klinitsisti ja embrüoloogi (104). Ebaõnnestunud siirdamiste arvu lävendi vähendamine suurendab sihtrühma.
- RPL-i defineeritakse kahe või enama raseduse katkemisena, põhinedes ESHRE (105), American Society for Reproductive Medicine'i (ASRM, (106)) ja American College of Obstetricians and Gynecologistsi (ACOG, (107)) definitsioonidele. ASRM-i definitsioonis loendatakse järjestikuseid rasedusi, ESHRE ja ACOG definitsioonis jäetakse see täpsustamata. ASRM-i definitsioonis võetakse arvesse ainult kliinilisi rasedusi, ESHRE definitsioonis ka biokeemilisi rasedusi. Siinses raportis soovitatakse tugineda ESHRE kriteeriumitele. Raseduse katkemiste arvu lävendi vähendamine suurendab sihtrühma.

PGT-A näidustustele tuleks lisada nõue kahe või enama kvaliteetse blastotsüsti olemasolu kohta, sest ainult ühe blastotsüsti korral on mõistlik see siirata ilma testimiseta.

Muutused KVV raviteekonnas PGT-A lisandumisel

PGT-A-ks vajalikku biopsiat saab teha vaid sobivas kasvufaasis embrüotele. See tähendab, et PGT-A-d ei saa pakkuda kõigile KVV-d alustanud naistele: kõrvale jäävad naised, kelle folliikulite punktsioonil ei saada munarakke (olukord A joonisel 5.1) või kelle munarakud ei viljastu või ei arene siirdamiskõlblikuks (olukord B joonisel 5.1). Teiseks eeldab PGT-A kasutamine, et kõik embrüod külmutatakse PGT-A tulemuste ootamise ajaks (olukord E). Seega ei saa PGT-A korral teostada värsket embrüo siirdamist (olukorrad C ja D). Peale testitulemuste saabumist sobivad embrüod sulatatakse ja siiratakse (olukord G), kuid embrüo võib külmutamise ja sulatamise protsessis ka kahjustuda (olukord F).



- A Folliikulite punktsioonil ei saa munarakke
- B Munarakud ei viljastu või ei teki siirdamiskõlblikke embrüoid
- C Embrüo siiratakse, kuid külmutamist ei toimu, sest ei ole külmutamiskõlblikke embrüoid
- D Kvaliteetseid embrüoid jätkub nii siirdamiseks kui külmutamiseks
- E Embrüoid ei siirata, vaid kõik embrüod külmutatakse (põhjus: OHSS-i oht, kogumine tulevikuks, ettevalmistus PGT-A-ks)

- F Embrüo sulatatakse, kuid siirdamist ei toimu, sest embrüo hävib sulatamisel või ei ole siirdamiskõlblik
- G Embrüo sulatatakse ja siiratakse

Joonis 5.1. KVV raviteekonnad praegu ja PGT-A lisandumine KVV protsessi

Lühendid: KVV – kehaväline viljastamine, OHSS – munasarjade liigstimulatsiooni sündroom, PGT-A – embrüo siirdamiseelne aneuploidse testimine

Praegu domineerib soovitus teha biopsia blastotsüsti staadiumis embrüole ehk viis-kuus päeva pärast munaraku viljastamist (vt ptk 3.3). Biopsia teeb KVV-d pakkuvas asutuses eriväljaõppe saanud embrüoloog. Biopsia võtmine eeldab, et on olemas laserdissektor, mis ei kuulu KVV labori standardvarustusse. Eraldatud rakud säilitatakse –20 kraadi juures ja saadetakse siirdamiseelset geneetilist testimist teostavasse laborisse. PGT-A ja PGT-SR-i tegemise võimekus on Eestis olemas Tervisetehnoloogiate Arenduskeskuse AS-is. Rakke saab saata ka välismaa laborisse.

Peale biopsia võtmist embrüod külmutatakse, kuni oodatakse PGT-A/SR-i tulemusi. Nii PGT-A kui ka PGT-SR-i jaoks kasutatakse kogu genoomi sekveneerimist, labor teatab materjali saatnud asutusele tulemuse 20 päeva jooksul peale biopsia kättesaamist. Pärast diagnostikat sulatatakse ja siiratakse vaid need embrüod, mis PGT-A põhjal on euploidseid. Aneuploidseid embrüoid ei siirata. Ligikaudu ühel embrüol kümnest esineb karüotüübi mosaiiksust (bioptaadis on nii euploidseid kui ka aneuploidseid rakke) (108). Mosaiiksete embrüote siirdamine on teatud juhtudel samuti võimalik, kui riskianalüüs on tehtud ja patsiendilt nõusolek saadud.

Seoses PGT-A tegemisega suureneb embrüote külmutamiste arv, kuid sulatamiste arvu muutus on kahe-suunaline: embrüote külmutamiste arvu kasvuga suureneb ka sulatamiste arv, kuid mitte samas proportsioonis, sest sulatatakse vaid siirdamiseks sobilikud embrüod.

Rahastatavate testide arv

PGT-A-d saab teha ühes KVV tsüklis tekkivatele embrüotele, seega igas järgnevas tsüklis on vaja teha uus test. Keskmiselt läbivad naised Eestis 1,8 KVV tsüklit, tuginedes 2005.–2011. aasta andmetele Tervisekassa tasutud KVV protseduuride kohta (11). Testide arvule lävendi kehtestamisel tasub kaaluda PGT-A testi kulutõhusust ja eelarvemõju. PGT-A kulutõhusus ei sõltu tõenäoliselt testide arvust, sest iga uue testiga kaasneb küll lisakulu, kuid ka tervisekasu. Küll aga suureneb iga järgmise testiga eelarvemõju.

6. PGT-A kulutõhusus Eestis

Siinse kulutõhususe analüüsi eesmärk on hinnata PGT-A kasutamise kulutõhusust KVV-s ebasoodsa prognoosiga ehk AMA, RIF-i ja RPL-i sihtrühmas võrreldes mittetestimisega. PGT-A testide arvu kulutõhususe hindamisel ei piiratud. Peatükk algab kulutõhususe analüüsi meetodika, s.o mudeli ja selle sisendite kirjeldusega, seejärel esitatakse kulutõhususe analüüsi tulemused.

6.1. Kulutõhususe analüüsi meetodika

PGT-A kulutõhususe ülevaatepeatükis (ptk 4) järeldati, et kuigi viljatusravis kasutatavate sekkumiste (sh PGT-A) kulutõhususe analüüsidest mõõdetakse tervisekasu valdavalt elussündides, ei võimalda see lähenemine arvesse võtta sekkumise teisi võimalikke tervisekasusid. Samuti on lisandunud elussünni kohta arvatud täiendkulu põhjal raske PGT-A kulutõhususele hinnangut anda, sest puuduvad kokkulepitud piirmäärad (109). Mõlemat probleemi on võimalik vältida, mõõtes tervisekasu QALY-des. QALY eelis on ka universaalsus ning seepärast on selle põhjal arvatud täiendkulu tõhususe määr kõige adekvaatsem mõõdik, mille alusel teha riiklikke rahastusotsusi (101, 110). Neil põhjustel hinnati ka siinses analüüsis tervisekasu QALY-des, kuigi see pole viljatusravi kulutõhususe analüüsidest levinud lähenemine.

Muylder jt (101) 2023. aastal avaldatud viljatusravi kulutõhususe analüüside meetodika süstemaatilises ülevaates toodi tervisetehnoloogiate hindamise juhendite põhjal välja, milliseid kulusid ja tervisetulemeid peaks viljatusravi kulutõhususe analüüsidest arvesse võtma. Autorid järeldasid, et tervishoiu riikliku rahastaja perspektiivist tehtud analüüsis, kus kulutõhusust väljendatakse täiendkuluna võidetud QALY kohta, tuleks arvesse võtta viljatusravi rakendamise ning selle tulemuslikkusega kaasnevad kulud (nt raseduse ja sünnituse kulud, aga ka ravi komplikatsioonid, vt detailsemat kulude loetelu lisast 5 tabelis L5.1). Tervisetulemitest tuleks arvesse võtta viljatuse ja selle ravi mõju lapsevanemate tervisele. Juhendite põhjal ega ka viljatusravi kulutõhususe meetodikat käsitlevas kirjanduses (100, 110–112) ei ole senini selge, kas ja kuidas QALY raamistikus mõõta uue elu teket. Vaid naise tervisele keskendudes võib viljatusravi kasu alahinnata (110, 113).

Siinses analüüsis lähtuti kulude hindamisel Tervisekassa perspektiivist ning arvesse võeti PGT-A tõttu lisanduvad (sh testimise ning raseduste, sünnituste, embrüote külmutamiste ja sulatamiste kulu) ja ärahoitavad kulud (sh siirdamiste ja raseduse katke(sta)miste kulu).

Arvesse ei võetud viljatuse diagnoosimise ja muu viljatusravi kulu, sest need on kahes rühmas sarnased. Ülejäänud KVV protseduuri kulu (munasarjade stimuleerimine, munarakkude kogumine ja viljastamine, viljastatud munaraku kasvatamine, komplikatsioonid) on esimeses KVV tsüklis küll mõlemas rühmas sarnane, kuid väheneb edaspidi PGT-A rühmas, kui selles saavutatakse elussünd vähemate KVV tsüklitega. Analüüsis ei võetud ka arvesse mitmikute ja kromosoomihäirega laste arvu võimalikku vähenemist PGT-A rühmas ja sellega seotud kulusid, sest selle kohta puudus piisav tõendus.

Tervisetulemeid väljendati elussündide, raseduse katke(sta)miste ja QALY-dena ning kulutõhusust täiendkulu tõhususe määrana ehk lisakuluna ühe võidetud või ärahoitud tervisetulemi ühiku kohta.

Analüüsis võrreldi kaht strateegiat: PGT-A kasutamine KVV protsessis ning tavapärase KVV protsess, kus PGT-A-d ei tehta (edaspidi tavapraktika).

6.1.1. Mudeli kirjeldus

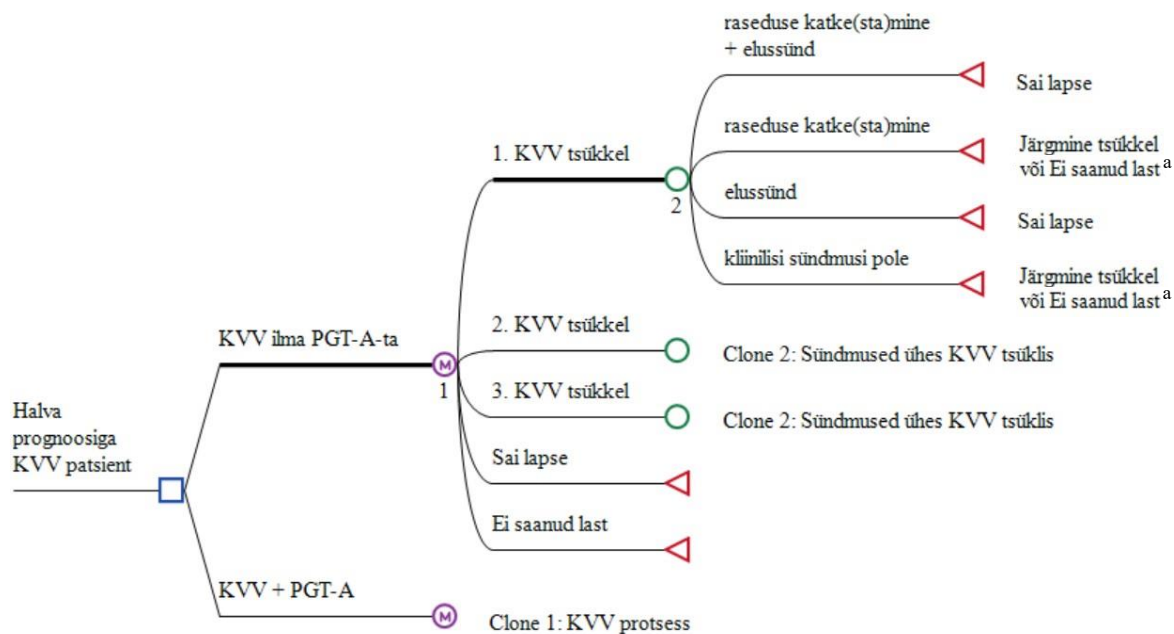
PGT-A kulutõhususe analüüsiks koostati Markovi mudel, mille lihtsustatud struktuur on esitatud joonisel 6.1. Mudelis jälgiti mõlemas strateegias ebasoodsa prognoosiga KVV patsientide terviseseisundeid KVV protsessi jooksul ja järel naise reproduktiivse ea vältel (10 aastat).

KVV protsessi modelleeriti lihtsuse eesmärgil kolme tsüklina, sest enamik naisi rohkem tsükleid ei läbi: näiteks 2005.–2011. aastal läbis Eestis kuni kolm tsüklit 91% naistest (11). Ühes KVV tsüklis võis toimuda rohkem kui üks siirdamine. Eeldati, et peale esimest elussündi naine uut KVV tsüklit ei alusta: 2005.–2011. aastal sünnitas Eestis kõigist KVV läbinud naistest kaks korda vaid 3% (11). Mudelis võeti kõigis KVV tsüklites arvesse ka KVV-st loobumist.

KVV tsükli jooksul võis naine rasestuda või mitte rasestuda ning rasedus võis lõppeda selle katke(sta)mise või elussünniga. Surnultsüände mudelis lihtsuse mõttes ei arvestatud. Mudelis võeti arvesse raseduse katke(sta)mise ja sünnitusega seotud kulusid ja mõju naise elukvaliteedile ning arvestati, et ühe tsükli jooksul võivad esineda mõlemad sündmused. Raseduse katke(sta)mise mõjutas elukvaliteeti lühiajaliselt, viljatust aga pikaajaliselt. Eeldati, et ühes KVV tsüklis saab toimuda vaid üks raseduse katke(sta)mise. Rasedust eraldi sündmusena ei modelleeritud, kuna selle tõenäosust saab mudelis jälgida raseduse katke(sta)miste ja sünnituste arvu kaudu, kuid arvesse võeti rasedusega kaasnev kulu. Peale

kolme KVV tsükli jagunesid naised kaheks – lapse saanud ja lastetud – ning nende elukvaliteet erines. Pikaajalise ajaperspektiivi tõttu arvestati mudelis ka üldsuremusega.

Markovi mudeli tsükli pikkuseks võeti üks aasta, sest Tervisekassa 2022. aasta raviarvete statistika põhjal tehti aastas ühe naise kohta keskmiselt 1,4 KVV tsükli (tervishoiuteenus koodiga 7391 (27)). Kulud ja kvaliteetsed eluaastad diskonteeriti 5% aastamääruga. Mudel konstrueeriti programmis TreeAge Pro 2023 (TreeAge Software Inc).



Joonis 6.1. Kulutõhususe mudeli lihtsustatud struktuur

Märkus: ^a Kui naine ei sünnitanud, liikus ta esimesest ja teisest KVV tsüklist järgmisse tsükli, kolmandast KVV tsüklist aga seisundisse „ei saanud last“. Lisaks arvestati KVV-st loobumise ja üldsuremusega.

Lühendid: KVV – kehaväline viljastamine, PGT-A – embrüo siirdamiseelne aneuploiduse testimine

6.1.2. Mudeli eeldused ja sisendid

Järgnevalt on kirjeldatud kulutõhususe analüüsi baasstsenaariumi sisendandmeid. Tundlikkuse analüüsis kasutatud parameetrite väärtused on esitatud peatükis 6.2.2.

6.1.2.1. Ajaperspektiiv ja populatsioon

Mudeli sihtrühm on ebasoodsa prognoosiga KVV patsiendid, kes siinses raportis on defineeritud kui AMA, RIF-i või RPL-i patsiendid. Kuna piisava detailsusega sisendandmeid

leiti vaid AMA sihtrühma kohta, siis ei hinnatud PGT-A kulutõhusust teistes sihtrühmades eraldi, vaid eeldati AMA sihtrühmale tehtud analüüsi üldistatavust RIF-i ja RPL-i patsientidele. AMA sihtrühm on ka suurim (hinnanguliselt kaks kolmandikku ebasoodsa prognoosiga KVV patsientidest, vt ptk 7.1). Eeldati, et patsientide keskmine vanus simulatsiooni alguses on 37 aastat, tundlikkuse analüüsis testiti väiksemat ja suuremat vanust (vastavalt 35 ja 40 aastat).

Patsiente jälgiti mudelis kümne aasta jooksul, kuna eeldati, et viljatusest tingitud tervisemõju kestab maksimaalselt reproduktiivse ea lõpuni. Tundlikkuse analüüsis vaadati ka lühemat (üks aasta, s.o esimene KVV tsükel) ja pikemat (eluiga) ajaperspektiivi.

6.1.2.2. Kliiniliste sündmuste risk

Mudelis jälgiti raseduse katke(sta)mise ja elussünni tõenäosust kolme KVV tsükli vältel AMA sihtrühma näitel. Selleks kasutati andmeid KVV efektiivsust ja kulusid käsitletud tervisetehnoloogiate hindamise raportist (11), milles avaldati Tervisekassa ja sünniregistri 2006.–2011. aasta andmete põhjal raseduste ja sünnituste arv KVV tsükli järjekorranumbri ja naiste vanuserühmade kaupa. Peale esimest KVV tsüklit rasedus 34,7% 36-aastastest ja vanematest naistest ning sünnitas 22,1%, seega 12,6% naiste rasedus katkes(tati). Järgmistes tsüklites elussünni ja raseduse katke(sta)mise tõenäosus tsüklit alustanud naise kohta vähenes (vt tabel 6.1 ja detailsemaid andmeid lisas 5 tabelis L5.2).

Kumulatiivne tõenäosus kõigi KVV tsüklite kohta oli vastavalt 40,4% ja 23,8%. Võrdluseks on toodud Shi jt 2021. aasta metaanalüüs (114), milles uuriti PGT-A efektiivsust AMA sihtrühmas võrreldes testimiseta, sõltumata biopsia või testi meetodikast ja valdavalt ühe siirdamise jooksul. Viidatud metaanalüüsi kaasatud üheksa juhuslikustatud kontrolluuringu võrdlusrühmades ($n = 1056$) oli kaalutud keskmine raseduse katkemise risk 12,0% (vahemik uuringuti 4,4–23,3%) ja elussünni tõenäosus 25,8% (15,3–53,3%), mis on väga sarnased Eesti andmetega esimese KVV tsükli kohta.

RIF-i ja RPL-i sihtrühma kohta ei leitud raseduse katke(sta)mise ja elussünni andmeid KVV tsüklite kaupa. On võimalik, et elussünni tõenäosus on nendes sihtrühmades sarnane AMA näitajaga, kuid raseduse katke(sta)mise risk on mõnevõrra väiksem. Näiteks RIF-i sihtrühma kohta leiti He jt 2023. aasta metaanalüüs (115), milles analüüsiti erinevate KVV tulemuslikkust parandavate sekkumiste efektiivsust valdavalt ühe siirdamise vältel. Metaanalüüsi kaasatud juhuslikustatud kontrolluuringute võrdlusrühmade põhjal oli raseduse katkemise kaalutud keskmine risk 7,2% (32 uuringut, $n = 2259$) ja elussündide kaalutud keskmine tõenäosus 21,6% (31 uuringut, $n = 2773$). RPL-i sihtrühma kohta sellist ulatuslikku metaanalüüsi ei leitud, kuid

peatükis 3 esitatud vaatlusuuringus, kus jälgiti PGT-A efektiivsust RPL-i sihtrühmas valdavalt ühe tsükli jooksul (58), oli kontrollrühmas ($n = 38$) raseduse katkemise risk 7,9% ja elussünni tõenäosus 21,1%.

Peatükis 3 esitatud teises vaatlusuuringus RPL-i sihtrühma kohta (57) jälgiti kuni viie tsükli tervisetulemeid ja see kajastus ka suuremas riskis (raseduse katkemine 11,9% ja elussünd 35,7%, $n = 42$). Kolmandas vaatlusuuringus (51) jälgiti patsiente keskmiselt 2,5 tsükli jooksul ning sel perioodil sünnitas võrdlusrühmas ($n = 240$) 28,8% naistest ja rasedus katkes 19,6%-l. Tundlikkuse analüüsis testiti kontrollrühma madalama ja kõrgema raseduse katke(sta)mise ja elussünni määra mõju analüüsi tulemustele.

Tabel 6.1. Kliinilised sündmused PGT-A ja tavapraktika rühmas ning KVV-st loobumine

	KVV tsükkel			Allikas
	Esimene	Teine	Kolmas	
KVV-st loobumine	25,3%	27,3%	27,3% ^a	Arvutatud (11) põhjal
<i>Raseduse katke(sta)mise</i>				
Risk tavapraktika rühmas	12,6%	10,9%	9,8%	Arvutatud (11) põhjal
Riskisuhe PGT-A rühmas	0,28	0,28	0,28	Raporti metaanalüüs
<i>Elussünd</i>				
Risk tavapraktika rühmas	22,1%	18,9%	15,2%	Arvutatud (11) põhjal
Riskisuhe PGT-A rühmas	1,05	1,05	1,05	Raporti metaanalüüs

Märkus: ^a eeldus teise KVV tsükli põhjal.

Lühendid: KVV – kehaväline viljastamine, PGT-A – embrüo siirdamiseelne aneuploiduse testimine

Kliiniliste sündmuste risk PGT-A rühmas tugines raportis koostatud metaanalüüsile (vt ptk 3.1.3). Kuna kulutõhususe analüüsi tulemusi sooviti üldistada kõigile ebasoodsa prognoosiga KVV patsientidele, siis kasutati metaanalüüsi koondtulemusi. Ebasoodsa prognoosiga KVV patsientide seas oli raseduse katke(sta)mise riskide suhe PGT-A rühmas 0,28 (95% CI 0,19–0,42) võrreldes kontrollrühmaga. Kumulatiivne elussünni määr oli raporti metaanalüüsi põhjal PGT-A rühmas 5% suurem kui kontrollrühmas. Kuna näitaja ei osutunud statistiliselt oluliseks, varieeriti seda tundlikkuse analüüsis 95% CI piirides (0,89–1,24), s.o testiti ka stsenaariumi, kus sündide arv väheneb. Ka peatükis 4 esitatud kulutõhususe uuringutes tugineti andmetele, mille põhjal elussündide arv PGT-A rühmas suurenes. Baasstsenaariumis PGT-A rakendamise kordi ei piiratud, tundlikkuse analüüsis testiti ühekordse PGT-A kasutamise mõju tulemustele. KVV tervisetehnoloogiate hindamise raportis (11) esitatud Tervisekassa ja sünniregistri andmete põhjal läbis KVV esimest tsüklit alustanud 1046-st 36-aastasest ja vanemast naisest 550 ka teise KVV tsükli. Eeldades, et teist KVV tsüklit ei alustanud ka need naised, kes

esimeses tsüklis sünnitasid, oli KVV-st loobumise määr 25,3%. Samadel eeldustel arvatati teise KVV tsükli loobumise määraks 27,3% ning sama osakaalu eeldati ka kolmandas KVV tsüklis.

Üldsuremuse modelleerimiseks kasutati Statistikaameti andmeid surmade arvu kohta 2022. aastal 100 000 naise kohta (116).

6.1.2.3. Elukvaliteet

Naiste elukvaliteedi kohta kasutati 2022. aasta Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuringu (117) avaldamata andmeid. Viidatud uuringus mõõdeti 16–64-aastaste inimeste tervise enesehinnangut EQ-5D-3L-i küsimustiku VAS-i (ingl *visual analogue scale*) instrumendiga ja leiti, et 35–39-aastaste naiste elukvaliteet oli 0,767 (95% CI 0,735–0,799).

Baaselukvaliteeti korrigeeriti väiksemaks soovimatu viljatuse tõttu. Kroli jt 2019. aasta Hollandi uuringus (118) esitati VAS-i instrumendiga mõõdetud keskmine elukvaliteet erinevate viljatust kirjeldavate tervise seisundite kohta – see tugines 676 inimese hinnangule. Uuringus hinnati elukvaliteet esmase subfertiilsuse korral 9,9% ja teisese subfertiilsuse korral 6,8% väiksemaks kui on üldpopulatsiooni elukvaliteet. Siinses kulutõhususe analüüsis kasutati kahe seisundi keskmist näitajat (8,3%). Sarnast viljatusest tingitud elukvaliteedi vähenemist, 7%, on viljatusravi kulutõhususe hindamisel kasutatud ka Scotlandi jt 2011. aasta uuringus (119). Viljatuse mõju elukvaliteedile arvestati ajaperspektiivi lõpuni.

Tabel 6.2. Elukvaliteet mudelis

Tervise seisund	Elukvaliteet	Allikas
Baaselukvaliteet	0,767	(117)
Elukvaliteet soovimatu viljatuse korral	baaselukvaliteet \times 0,917	(118)
Elukvaliteet raseduse katke(sta)mise korral	baaselukvaliteet \times 0,943 või 0,758 (elussünd tulevikus või mitte)	(120)

Ka raseduse katke(sta)mise korral korrigeeriti elukvaliteeti väiksemaks ja aasta keskmise elukvaliteedi vähenemise ulatus sõltus sellest, kas naine antud KVV tsüklis sünnitas või mitte. Andmed selleks võeti Harrise jt 2004. aasta uuringust (120), milles esitati avaldamata andmed varasemast uuringust (121). Uuringus paluti 534 rasedal naisel hinnata TTO (ingl *time-trade-off*) instrumendiga raseduse katkemisest tingitud elukvaliteedi vähenemist. Uuringu põhjal on raseduse katkemise korral elukvaliteet võrreldes baaselukvaliteediga 5,7% väiksem, kui naine hiljem sünnitab, ja 24,2% väiksem, kui katkemisele sündi ei järgne. Mudelis arvestati raseduse katke(sta)mise mõju elukvaliteedile ühe aasta vältel.

On võimalik, et ka rasedus ja sünnitus vähendavad elukvaliteeti. Võttes arvesse, et rasedumine ja lapse sünd on viljatusravi ja selles osalevate patsientide eesmärk, jäeti nende sündmuste korral elukvaliteet korrigeerimata.

6.1.2.4. Kulud

Testimise kulu

PGT-A kulu kohta info saamiseks kontakteeruti nelja Eesti viljatusravi kliinikuga, kes oma veebilehe andmetel pakuvad embrüo testimise teenust. Soovitud info avaldas üks kliinik, kusjuures PGT-A kulu sisaldas biopsia võtmist, biopsiamaterjali transpordi ja selle koordineerimise ning embrüote geneetilise analüüsi kulu. Kuna geneetilise analüüsi kulu sõltub embrüote arvust, eeldati, et keskmiselt areneb ühes KVV tsükli hea kvaliteediga blastotsüstiks kuni kaks embrüot arvestusega, et ühes KVV tsükli tehakse keskmiselt 1,34 siirdamist (vt arvutuskäiku allpool). Seega võeti siinses raportis PGT-A kuluks ühe KVV tsükli kohta 1500 eurot, tuginedes avalikult kättesaadavale infole (29, 30). PGT-A kulu võib olla suurem, sest ühes KVV tsükli uuritakse rohkem embrüoid – seetõttu varieeriti PGT-A kulu tundlikkuse analüüsis.

PGT-A testi kulu rakendati vaid nendele ebasoodsa prognoosiga KVV patsientidele, kellele saadi vähemalt kaks hea kvaliteediga blastotsüsti. Andmed selleks võeti Kucherovi jt USA registripõhisest uuringust (63), kus siirdamiseks oli vähemalt kaks blastotsüsti 80%-l KVV tsükli alustanud naistest ($n = 133\ 494$).

KVV protseduuridega seotud kulu

KVV protseduuridest arvestati embrüote külmutamise, sulatamise ja siirdamise kuludega, sest need on kahes võrdlusrühmas erinevad. Lisaks arvestati munasarjade stimuleerimise ning munarakkude kogumise ja viljastamise kuluga, kuna kõrgema elussünni määra korral esimeses KVV tsükli on võimalik järgnevat tsükliks ka neid kulusid ära hoida. Kulude arvutamisel kasutati KVV teenuste piirhindu (25) ning teiste KVV protsessiga seotud teenuste ja ravimite kulu puhul Tervisekassa 2022. aasta naiseinfertiilsuse (RHK-10 kood N97) või *in vitro* eostamise (Z31.2) koodiga raviarvete (27) ja retseptide (122) statistikat 35-aastaste ja vanemate naiste kohta (vt detailsemat infot lisas 5 tabelis L5.3). Statistikal põhinev info võib olla ebatäpsem kui patsiendipõhised andmed, mistõttu varieeriti kõiki kulusid tundlikkuse analüüsis.

Munasarjade stimuleerimise ning munarakkude kogumise ja viljastamise kohta kasutati tervishoiuteenuste 7390 (folliikulite punktsioon) ja 7391 (kehaväline viljastamine) piirhindu. Teiste teenuste (nt ultraheliuuring, eriarsti vastuvõtt, anesteesia) keskmine kulu ühe tsükli alguse (defineeritud kui teenus koodiga 7391) kohta oli 339 eurot ja ravimikulu 1175 eurot. Kokku kujunes munasarjade stimuleerimise ning munarakkude kogumise ja viljastamise kuluks 2250 eurot.

Embrüote külmutamise ja sulatamise kulu arutamisel kasutati tervishoiuteenuste 7394 (embrüo külmutamine ühe kõrre kohta) ja 7395 (embrüo sulatamine ja hindamine ühe kõrre kohta) piirhindu, vastavalt 165 ja 186 eurot. Kuna mudelis jälgiti naisi KVV tsüklite, mitte siirdamiste kaupa, arutati Tervisekassa statistika põhjal embrüote külmutamiste ja sulatamiste arv ühe KVV tsükli kohta. Tervisekassa statistika põhjal kasutati ühe KVV tsükli alguse kohta embrüote külmutamist 69% naiste ja sulatamist 67% naiste puhul, teenuste arv oli vastavalt 1,39 ja 0,78 (vt ka arvutuskäiku tabelis L5.4 lisas 5). Eeldades, et PGT-A korral külmutatakse embrüod kõigi nende 80% naiste puhul, kellel saadakse vähemalt kaks hea kvaliteediga blastotsüsti (63) ja ühe blastotsüsti korral siiratakse see värskena, suureneb PGT-A rühmas embrüote külmutamiste arv (teenuseid vastavalt $1,39 \times 80\% / 69\% = 1,61$). Lisaks eeldati, et PGT-A rühmas sulatatakse vaid euploidsed embrüod, mille kaalutud keskmine määr oli raportisse kaasatud kliiniliste uuringute põhjal 39,5% (vahemik uuringutes 20,4–56,3%, vt tabel L5.5 lisas 5) (58, 60–62, 64, 75, 123).

Embrüote siirdamise kulu arutamisel kasutati tervishoiuteenuse 7393 (embrüo siirdamine) piirhinda. Sellele lisandus ravimikulu 22 eurot ühe teenuse kohta. Kokku arvestati embrüote siirdamise kuluks 208 eurot. Tervisekassa statistika põhjal tehti ühe tsükli alguse kohta 1,34 siirdamist (vt ka arvutuskäiku tabelis L5.4 lisas 5). Siirdamiste arvu vähenemise kohta PGT-A rühmas kasutati infot peatükis 3.1 kaasatud uuringutest, kus patsiente jälgiti vähemalt ühe KVV tsükli vältel. Uuringute põhjal oli kaalutud keskmine siirdamiste arvu riskide suhe PGT-A rühmas 0,62 (vahemik 0,23–0,99, vt tabel L5.6 lisas 5) (38, 44, 47, 51, 57, 58, 60).

Raseduse, raseduse katke(sta)mise ja elussünniga seotud kulu

Rasedusega seotud kulu arutati Tervisekassa raviarvete ja retseptide statistika põhjal (27, 122). Selleks võeti vaatluse alla kõik 2022. aasta raviarved ja retseptid, millel oli RHK-10 diagnoosikood O10–48, Z34 või Z35. Selliseid raviarveid oli 18 039 naisel summas 10 006 293 eurot, seega on keskmine raseduse tervishoiuteenuste kulu ühe naise kohta 555 eurot. Sama diagnoosikoodiga retsepte hüvitas Tervisekassa summas 81 500 eurot, mis teeb keskmiseks

raseduse retseptiravimite kuluks 4 eurot naise kohta. Raseduse katke(sta)mise korral arvestati rasedusega seotud kulu eksperthinnangu põhjal 25% ulatuses.

Raseduse katkemise või katkestamisega ning sünnitusega seotud kulu arvatati sarnaselt. Raseduse katke(sta)mise puhul võeti vaatluse alla raviarved ja retseptid diagnoosikoodiga O00–08. Selliseid raviarveid oli 5312 naisel summas 1 611 642 eurot, seega on keskmine raseduse katke(sta)mise tervishoiuteenuste kulu ühe naise kohta 303 eurot, millele lisandus keskmine retseptiravimite kulu 31 senti. Sünnituse puhul võeti vaatluse alla raviarved ja retseptid diagnoosikoodiga O60–99. Selliseid arveid oli 11 992 naisel summas 19 483 046 eurot, mis teeb keskmiseks sünnituse tervishoiuteenuste kuluks 1625 eurot. Keskmine sünnituse retseptiravimite kulu oli 16 eurot.

Tabelisse 6.3 on koondatud kulutõhususe analüüsis kasutatud kulud.

Tabel 6.3. Ressursikasutus ja ühikukulu mudelis

Kululiik	Kulu eurodes	Viide	Sagedus tavapraktika rühmas	Viide	Sagedus PGT-A rühmas	Viide
PGT-A	1500 ^a	Keskmine hind kahe viljatusravi kliiniku kodulehe põhjal (29, 30)	0%	eeldus	100%	eeldus
Munasarjade stimuleerimine, munarakkude kogumine ja viljastamine	2250	TTL, koodid 7390 ja 7391 ^b (25); TK 2022. a statistika (27, 122)	kuni 3 tsükli	eeldus	kuni 3 tsükli	eeldus
Embrüote külmutamine	165	TTL, kood 7394 ^b (25)	1,39 teenust KVV tsükli kohta (69% KVV läbinutest)	TK 2022. a statistika (27)	1,61 teenust (80% KVV läbinutest)	ekspert-hinnang
Embrüote sulatamine ja hindamine	186	TTL, kood 7395 ^b (25)	0,78 teenust KVV tsükli kohta (67% KVV läbinutest)	TK 2022. a statistika (27)	külmutatud embrüod × euploidsuse määr 39,5%	(58, 60–62, 64, 75, 123)
Embrüo siirdamine	208	TTL, kood 7393 ^b (25); TK 2022. a statistika (122)	1,34 teenust KVV tsükli kohta	TK 2022. a statistika (27)	kontrollrühma sagedus × 0,62	(38, 44, 47, 51, 57, 58, 60)
Rasedus	559	TK 2022. a statistika (27, 122)	– ^c	– ^c	– ^c	– ^c
Raseduse katkemine	304	TK 2022. a statistika (27, 122)	9,8–12,6% ^d	tabel 6.1	kontrollrühma risk × 0,28	tabel 6.1
Sünnitus	1641	TK 2022. a statistika (27, 122)	15,2–22,1% ^d	tabel 6.1	kontrollrühma risk × 1,05	tabel 6.1

Märkused: ^a eeldati, et naise kohta on ühes tsükli keskmiselt kuni kaks hea kvaliteediga blastotsüsti, ^b 7390 – folliikulite punktsioon, 7391 – kehaväline viljastamine, 7393 – embrüo siirdamine, 7394 – embrüo külmutamine, ühe kõrre kohta, 7395 – embrüo sulatamine ja hindamine, ühe kõrre kohta, ^c rasedumist mudelis eraldi ei jälgitud, kulu rakendati nendele, kelle rasedus katkeb või kes sünnitavad, ^d sõltuvalt KVV tsükli järjekorranumbrist.

Lühendid: KVV – kehaväline viljastamine, PGT-A – embrüo siirdamiseelne aneuploidsuse testimine, TK – Tervisekassa, TTL – tervishoiuteenuste loetelu

6.1.2.5. Sündinud lapse eluea tervisetulemid ja kulud

Põhianalüüsis arvestati naise tervisekasudega, kuna see on levinud lähenemine viljatusravi kulutõhususe analüüsid, kus tervisekasu väljendatakse QALY-des (101). Sellise lähenemisega võidakse aga alahinnata PGT-A tervisekasu, sest ei võeta arvesse viljatusravi peamist eesmärki – lapse sünniga kaasnevat „tervist“. Seetõttu arvestati tundlikkuse analüüsis PGT-A tervisekasuna ka sündinud lapse QALY-dega tema oodatava eluea jooksul (111, 124).

2022. aastal oli Eestis vastsünninute oodatav eluiga 78,1 aastat (125). Sündinud lapse vanusepõhine elukvaliteet võeti 2022. aasta Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuringu (117) avaldamata andmetest 16–64-aastaste inimeste kohta. Nooremate kui 16-aastaste ja vanemate kui 64-aastaste inimeste elukvaliteet ekstrapoleeriti lineaarse funktsiooniga. Võttes arvesse oodatavat eluiga ja elukvaliteeti selle vältel, kaasneb lapse sünniga 60,8 QALY.

Võttes arvesse sündinud laste tervisekasu, on korrektne arvestada ka lisanduva tervishoiukuluga oodatava eluea jooksul. Tervisekassa 2022. aasta raviarvete statistika (27) põhjal arvutati keskmine tervishoiukulu vanuserühmade kaupa, mille põhjal hinnati oodatava eluea tervishoiukuluks 54 926 eurot inimese kohta. Kulud ja QALY-d diskonteeriti 5% aastamääraga.

6.2. Kulutõhususe analüüsi tulemused

6.2.1. Baasstsenaariumi tulemused

PGT-A rakendamisega KVV protsessis kaasneks lisakulu Tervisekassale 1961 eurot ühe ebasoodsa prognoosiga KVV patsiendi kohta (vt tabel 6.4). Suurim lisakulu on testi kulu (+2219 eurot). PGT-A rakendamine võimaldab säästa munasarjade stimuleerimise, munarakkude kogumise ja viljastamise, embrüote siirdamise ja sulatamise ning raseduse katke(sta)misega seotud kulusid, kuid see kokkuhoid (–335 eurot) on väike võrreldes testi kuluga.

PGT-A rakendamisega suureneks elussünnini jõudvate naiste osakaal 4% ja täiendkulu ühe lisandunud elussünni kohta oleks 121 713 eurot. Võrdluseks, peatükis 4 esitatud kulutõhususe uuringutest kolmes esitati tervishoiu rahastaja perspektiivist arvatud täiendkulu ühe lisandunud elussünni kohta ja see oli 17 500 – 97 000 eurot. Kõigis neis uuringutes järeldati PGT-A kulutõhusust. Valdavalt oli madalama täiendkulu tõhususe määra põhjuseks suurem võit elussünnides või suuremad säästetavad tervishoiukulud võrreldes PGT-A testi hinnaga kui siinses analüüsis. Näiteks moodustas embrüo siirdamise kulu Collinsi jt (94) uuringus 67%

PGT-A testi kulust, Eestis on see näitaja 14%. Kulutõhususe uuringutes (94, 95, 99) kasutatud sisendandmete põhjal oli PGT-A rühmas elussünde 14–20% rohkem kui kontrollrühmas; siinses analüüsis leiti, et elussünde on 4% rohkem.

Lisaks elussündide arvu suurenemisele väheneks raseduse katke(sta)mist kogunud naiste arv 72%, mille põhjal oleks täiendkulu ühe välditud raseduse katke(sta)mise kohta 12 174 eurot. Raseduse katkemise kohta on tervishoiu rahastaja perspektiivist täiendkulu arvutatud vaid ühes kulutõhususe uuringus (98), kus see oli vahemikus 31 700 – 47 000 eurot. Uuringus järeldati, et PGT-A pigem ei ole kulutõhus sekkumine.

Hinnates tervisekasu QALY-des, võidetaks kümne aasta jooksul PGT-A-ga 0,03 QALY ühe ebasoodsa prognoosiga KVV patsiendi kohta võrreldes tavapraktikaga. Sel juhul oleks täiendkulu ühe võidetud QALY kohta 64 200 eurot. Kirjanduses sarnased analüüsid PGT-A kohta puuduvad.

Tabel 6.4. Diskonteeritud^a kulud ja tervisetulemid ebasoodsa prognoosiga KVV patsiendi kohta kümne aasta jooksul ning täiendkulu tõhususe määr

	PGT-A	Tava- praktika	Erinevus absoluut- arvudes	Erinevus protsen- tides
Kulud eurodes				
Kulu kokku	8294	6333	+1961	+31,0
sh testimine	2219	0	+2219	–
sh embrüote külmutamine	492	428	+64	+15,0
sh embrüote sulatamine	219	271	–52	–19,1
sh embrüote siirdamine	320	520	–200	–38,5
sh ülejäänud KVV tegevused	4161	4197	–36	–0,8
sh rasedus ja sünnitus	864	851	+13	+1,5
sh raseduse katke(sta)mise	18	66	–48	–72,2
Tervisetulemid				
Elussünnid, % naistest	39,9	38,3	+1,6	+4,2
Raseduse katke(sta)mised, % naistest	6,2	22,3	–16,1	–72,2
QALY-d	5,868	5,837	+0,031	+0,5
ICER eurodes tervisetulemi kohta				
Täiendkulu lisandunud elussünni kohta	121 713			
Täiendkulu välditud raseduse katke(sta)mise kohta	12 174			
Täiendkulu lisandunud QALY kohta	64 200			

Märkused: ^a tervisetulemitest on diskonteeritud vaid kvaliteetsed eluaastad.

Lühendid: ICER – täiendkulu tõhususe määr, KVV – kehaviline viljastamine, PGT-A – embrüo siirdamiseelne aneuploidsuse testimine, QALY – kvaliteetne eluaasta

6.2.2. Tundlikkuse analüüs

Tundlikkuse analüüsis hinnati sisendparameetrite muutmise mõju baasstsenaariumis leitud täiendkulule ühe lisandunud QALY kohta (vt tabel 6.5). Kokku testiti 55 stsenaariumi.

Tabel 6.5. Sisendparameetrite väärtused baasstsenaariumis ja tundlikkuse analüüsis

Tundlikkuse analüüsi stsenaarium	Baasstsenaariumi väärtus	Tundlikkuse analüüsi väärtused
Elussünni tõenäosus tavapraktikas 1., 2. ja 3. KVV tsüklis	22,1%, 18,9%, 15,2%	20% väiksem (17,7%, 15,1%, 12,2%), 20% suurem (26,5%, 22,7%, 18,2%)
Elussünni riskide suhe PGT-A rühmas	1,05	95% CI (0,89; 1,24)
Raseduse katke(sta)mise tõenäosus tavapraktikas 1., 2. ja 3. KVV tsüklis	12,6%, 10,9%, 9,8%	20% väiksem (10,1%, 8,7%, 7,8%), 20% suurem (15,1%, 13,1%, 11,8%)
Raseduse katke(sta)mise riskide suhe PGT-A rühmas	0,28	95% CI (0,19; 0,42)
PGT-A tervisekasu	katkemised, elussünnid	ainult katkemiste vähenemine
KVV protsessi katkestamine 1. ja 2. KVV tsüklis	25,3%, 27,3%	20% väiksem (20,2%, 21,8%), 20% suurem (30,4%, 32,8%)
Siirdamiste arv tavapraktikas	1,34	20% väiksem (1,07), 50% suurem (2,01)
Siirdamiste riskide suhe PGT-A rühmas	0,62	uuringutes 0,23–0,99
Embrüo külmutamiste arv tavapraktikas	1,39	20% väiksem (1,11), 50% suurem (2,09)
Nende naiste osakaal tavapraktikas, kelle embrüo külmutati	69%	20% väiksem (55%), 20% suurem (83%)
Embrüo sulatamiste arv tavapraktikas	0,78	20% väiksem (0,62), 50% suurem (1,17)
Embrüote euploidsuse määr	39,5%	uuringutes 20,4–56,3%
Baaselukvaliteet	0,767	95% CI (0,735; 0,799)
Elukvaliteet viljatuse korral	0,917	10% väiksem (0,825), 5% suurem (0,963)
Elukvaliteet raseduse katke(sta)misel, kui järgneb elussünd	0,943	10% väiksem (0,849), 5% suurem (0,990)
Elukvaliteet raseduse katke(sta)misel, kui elussünni ei järgne	0,758	10% väiksem (0,682), 10% suurem (0,834)
Vastsündinu eluea QALY-de ja tervishoiukuludega arvestamine	ei arvestata	arvestatakse
Vastsündinu eluea QALY-d ^a	16,6 ^b	20% väiksem (13,3), 20% suurem (19,9)
Vastsündinu eluea tervishoiukulud ^a	9711 ^b	20% väiksem (7769), 20% suurem (11 653)
PGT-A kulu	1500	1000; 2000
PGT-A testide arv	3	1
KVV ja kliiniliste sündmuste kulud ^c	vt tabel 6.3	20% väiksem, 20% suurem
Sünnituse kulu raseduse katke(sta)misel	25%	10%, 75% sünnituse kulust
Vanus simulatsiooni alguses	37	35, 40
Ajaperspektiiv	10 aastat	1 aasta, 50 aastat
Diskontomäär	5%	3%, 0%

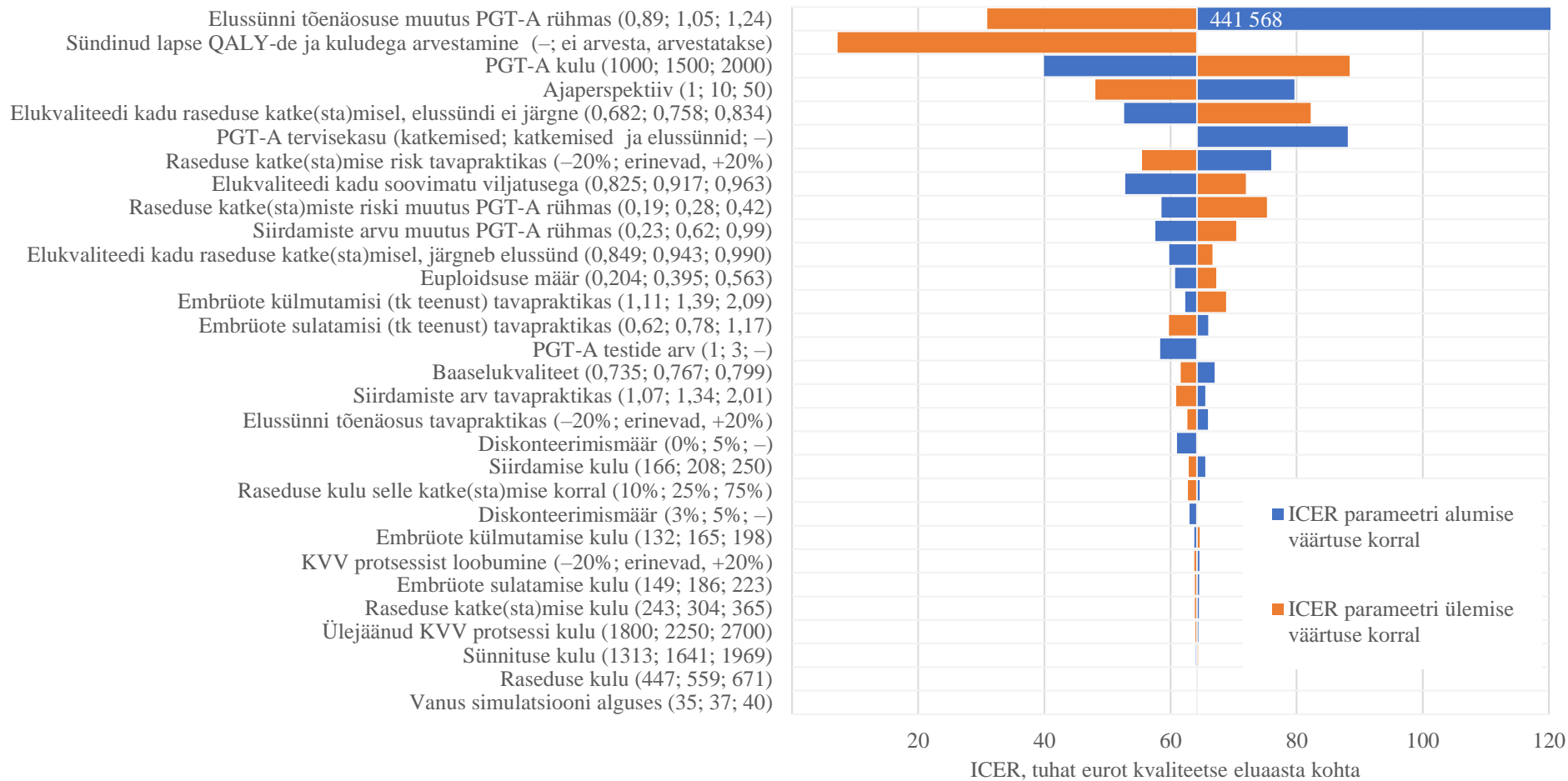
Märkused: ^a tingimusel, et vastsündinu eluea QALY-de ja tervishoiukuludega arvestatakse, ^b diskonteeritud väärtused, ^c ühekaupa muudeti munasarjade stimuleerimise ning munarakkude kogumise ja viljastamise, embrüote külmutamise, embrüote sulatamise, embrüote siirdamise, raseduse, raseduse katke(sta)mise ja sünnituse kulusid.

Lühendid: CI – usaldusintervall, KVV – kehaväline viljastamine, PGT-A – embrüo siirdamiseelne aneuploidsuse testimine, QALY – kvaliteetne eluaasta

Täiendkulu tõhususe määr oli tundlikkuse analüüsis 7200 – 441 600 eurot ühe võidetud QALY kohta. Tundlikkuse analüüsi põhjal mõjutavad täiendkulu tõhususe määra kõige rohkem PGT-A efektiivsus elussünni saavutamisel, tervisekasude analüüsiperspektiiv, PGT-A kulu, ajaperspektiiv, elukvaliteet raseduse katke(sta)mise ja viljatuse korral ning raseduse katke(sta)mise risk ja PGT-A efektiivsus selle vähendamisel (vt joonis 6.2). Teiste stsenaariumite korral muutus täiendkulu tõhususe määr vähesel määral. Nende seas oli ka PGT-A testide arv, mille vähenemise korral täiendkulu tõhususe määr oluliselt ei vähenenud, sest PGT-A kulu vähenemisega kaasnes ka testimise kasu vähenemine.

Kõigist stsenaariumitest oleks täiendkulu tõhususe määr alla 20 000 euro vaid juhul, kui lisaks ema tervisekasule võetaks arvesse sündinud laste eluea QALY-d ja kulud. Täiendkulu tõhususe määr jääb alla 10 000 euro lisanduva QALY kohta isegi siis, kui lapse oodatavad QALY-d on 20% väiksemad või kulud 20% suuremad. Sündinud laste QALY-dega arvestamine ei ole siiski viljatusravi kulutõhususe analüüsidest levinud ja selle lähenemise rakendamise eeldus on kõrgem sünnimäär PGT-A rühmas, mille kohta on tõendus madala kvaliteediga. Arvestades ainult raseduse katke(sta)mise vähenemisega ja mitte elussündide arvu muutusega, oleks täiendkulu tõhususe määr kõrgem, 88 100 eurot võidetud QALY kohta. Tuleb siiski märkida, et näiteks 20 000-eurose piirmäära korral on PGT-A test kulutõhus juba 1,5% suurema sünnimäära korral, kui tervisekasuna arvestatakse ka sündinud laste QALY-dega.

40 000-eurose kulutõhususe piirmäära korral oleks PGT-A kulutõhus ka juhul, kui sekkumise korral suureneks kumulatiivne elussünni määr 24%, mis ei ole pigem realistlik. Ka PGT-A kulu vähenemisel 1000 euroni oleks sekkumine 40 000-eurose piirmäära korral kulutõhus. 20 000-eurose kulutõhususe piirmäära korral peaks testimise kulu olema 590 eurot, et PGT-A oleks kulutõhus.



Joonis 6.2. Üheparameetrilise tundlikkuse analüüsi tulemused

Märkused: Vertikaaltelg ristub horisontaalteljega baasstsenaariumi ICER-i väärtuse (64 200 eurot QALY kohta) juures. ICER-i väärtus 441 568 eurot QALY kohta (stsenaarium, kus kumulatiivne elussünni tõenäosus on PGT-A rühmas 0,89 korda väiksem kui tavapraktikas) ei mahtunud täies ulatuses joonisele.

Lühendid: ICER – täiendkulu tõhususe määr, KVV – kehaväline viljastamine, PGT-A – embrüo siirdamiseelne aneuploidsuse testimine, QALY – kvaliteetne eluaasta

6.3. Kulutõhususe analüüsi kokkuvõte

Eesti andmetel ja AMA sihtrühma näitel tehtud kulutõhususe analüüsis leiti, et PGT-A rakendamise täiendkulu oleks ühe lisandunud elussünni kohta 121 713 eurot, ühe välditud raseduse katke(sta)mise kohta 12 174 eurot ja ühe võidetud QALY kohta 64 200 eurot võrreldes PGT-A mittekasutamisega. Neist vaid viimase põhjal on võimalik kulutõhususele hinnang anda, sest teiste kulutõhususe mõõdikute kohta puuduvad kokkulepitud kulutõhususe piirmäärad. Täiendkulu tõhususe määra 64 200 eurot võidetud QALY kohta ei saa pidada Eestis kulutõhusaks.

Kõrge täiendkulu tõhususe määra peamisi põhjusi on kaks. Uus (ja tüüpiliselt kallim) sekkumine võib olla kulutõhus siis, kui sellega saavutatakse võrreldes tavapraktikaga piisav tervisekasu või kulude kokkuvõid. Siinses analüüsis selgus, et PGT-A-ga saavutatav potentsiaalne kokkuvõid ehk siirdamiste ja järgnevate KVV tsüklite ning raseduse katke(sta)miste arvu vähenemisest tingitud sääst ei ole piisav, et katta ära PGT-A kallis hind. Tundlikkuse analüüsis selgus, et sõltuvalt kulutõhususe piirmäärast (20 000 või 40 000 eurot QALY kohta) peaks PGT-A hind olema maksimaalselt 590 või 1000 eurot, et olla kulutõhus. Lisaks pole viljatusravi kulutõhususe hindamisel üheselt selge, kuidas ravi kasu arvesse võtta. Siinses analüüsis arvestati vaid naise tervisekasuga, kõrvale jäid uue lapse sünniga kaasnev tervisekasu ja ka võimalik mehe tervisekasu, sest see ei ole viljatusravi kulutõhususe uuringutes levinud lähenemine. Tundlikkuse analüüsi põhjal oleks PGT-A väga kulutõhus, kui analüüsis võtta tervisekasuna arvesse ka sündinud lapse eluea QALY-d ja tervishoiukulud. Ka ema tervisekasu võib olla alahinnatud, sest QALY-dega saab mõõta vaid tervisemõju, kuid viljatusravi kasu võib avalduda laiemalt heaolu paranemisena, mida tüüpiliste elukvaliteedi küsimustikega ei suudeta mõõta (110, 113). Paradoksaalselt muudab viljatusravi naise n-ö haigemaks, sest rasedus, sünnitus ja vastsündinu eest hoolitsemine võivad tervisega seotud elukvaliteeti vähendada, mistõttu tundub vajalik võtta arvesse viljatusravi tegelikku eesmärki – laste sündi.

Analüüsi suurim puudus on eeldus elussünni määra suurenemise kohta PGT-A rühmas – raportis esitatud metaanalüüsis ei osutunud kõrgem elussünni määr PGT-A rühmas statistiliselt oluliseks. Arvestades PGT-A tervisekasuna ainult raseduse katke(sta)mise vähenemist, oleks täiendkulu tõhususe määr kõrgem, 88 100 eurot võidetud QALY kohta. Analüüsis ei arvestatud teiste PGT-A võimalike tervisekasudega, nagu mitmike või kromosoomihäirega laste sündide

arvu vähenemine, kuna selle kohta puudus piisav tõendus. Nende tervisekasudega arvestamine muudaks täiendkulu tõhususe määra madalamaks.

7. PGT-A eelarvemõju Eestis

Siinses peatükis on esitatud eelarve mõju analüüsi tulemused. Analüüsis hinnati PGT-A rahastamise mõju Tervisekassa eelarvele viie aasta perspektiivis.

7.1. Eelarvemõju analüüsi meetodika

Sihtrühmade suurus

AMA sihtrühma suuruse hindamiseks Eestis kasutati Tervisekassa raviarvete statistikat (27). 2022. aastal alustas KVV tsüklit (raviarvel diagnoosikood N97 või Z31 ja terviseteenus 7391) 488 naist vanuses 35–39 aastat ning siinses analüüsis eeldati, et 36–40-aastaste ehk AMA sihtrühm on sarnase suurusega. Eelarve mõju analüüsis võeti AMA sihtrühma suuruseks ümardatult 490 naist.

RPL-i sihtrühma suuruse hindamiseks kasutati tervisestatistika ja terviseuringute andmebaasi andmeid iseeneslike raseduse katkemiste kohta varasemate katke(sta)miste arvu ja naise vanuse kaupa (126). Kuna RPL-i ja AMA sihtrühmad võivad kattuda, võeti vaatluse alla ainult kuni 35-aastased naised. 2022. aastal katkes 360 naisel vanuses 15–34 teine rasedus, 2021. aastal oli selliseid naisi 358. Võrdluseks, defineerides RPL-i kolme või enama järjestikuse raseduse katkemisena, oleks sihtrühm 2022. aasta andmete põhjal 148 naist ehk 0,10% 15–34-aastastest naistest Eestis (127). See on sarnane Rootsi registriandmetel tehtud analüüsiga, kus sarnaselt defineeritud RPL-i avaldumus oli 2012. aastal 18–42-aastaste naiste seas 0,07% (128). On võimalik, et RPL-i sihtrühm on suurem, sest eelnev statistika kirjeldab avaldumust ja mitte levimust. Teisalt on RPL-i sihtrühm PGT-A kontekstis tõenäoliselt väiksem, sest kõik RPL-i patsiendid ei soovi KVV-d läbida. Siinses analüüsis eeldati, et KVV-d on valmis PGT-A tõttu tegema 50% RPL-i patsientidest ja sihtrühma suurus on 180 naist.

2022. aasta Lugano RIF Workshopi konsensusdokumendis hinnati RIF-i esinemise sageduseks 2–5% KVV patsientidest (129). Kirjanduses on nimetatud ka kõrgemat, 10% määra (104). Kuna AMA sihtrühm on kaasatud terves ulatuses, hinnati RIF-i patsientide arvu alla 35-aastaste KVV patsientide seas. 2022. aasta Tervisekassa statistika põhjal alustas KVV-d 584 kuni 35-aastast naist (27) ning 2–10%-lise riski korral oleks nende seas RIF-i patsiente 12–58. Eelarve mõju analüüsis võeti RIF-i sihtrühma suuruseks ümardatult 50 patsienti.

Kokku kujunes ebasoodsa prognoosiga KVV patsientide sihtrühma suuruseks 720 patsienti aastas ehk ligikaudu 60% kogu praegusest KVV sihtrühmast, tuginedes 2022. aasta

Tervisekassa statistikale (27). Sihtrühma ei kitsendatud kahe kvaliteetse blastotsüsti nõude tõttu, sest vähem kui kahe kvaliteetse blastotsüstiga naiste kulud on mõlemas rühmas samad (neile ei tehta PGT-A testi).

Kulud

Eelarve mõju analüüsis kasutati kulutõhususe analüüsi sisendeid ressursikasutuse ja ühikukulude kohta (vt ptk 6.1.2.4). Arvesse võeti kõigi kolme tsükli jooksul kaasnevad ja ärahoitavad kulud (vt tabel 7.1). Sellest lähtudes on eelarve mõju analüüsis arvestatud kuni kolme PGT-A testi kuluga.

Tabel 7.1. Kulutõhususe analüüsis arvatud diskonteerimata kulud ühe KVV kohordi^a kohta

	Kulu kokku eurodes	Kulu kulukomponentide kaupa eurodes					
		PGT-A	Siirdamine	Raseduse katke(sta)-mine	Rasedus ja sünnitus	Külmutamine ja sulamine	Ülejäänud KVV kulud
PGT-A							
1. aasta	4533	1200	173	11	515	384	2250
2. aasta	2557	688	99	5	253	220	1291
3. aasta	1461	401	58	3	119	128	752
Tavapraktika							
1. aasta	3445	0	279	38	504	374	2250
2. aasta	1959	0	162	19	251	218	1309
3. aasta	1126	0	96	10	119	128	772

Märkus: ^a Naised, kes alustasid KVV-ga ja läbisid kuni kolm KVV tsüklit.

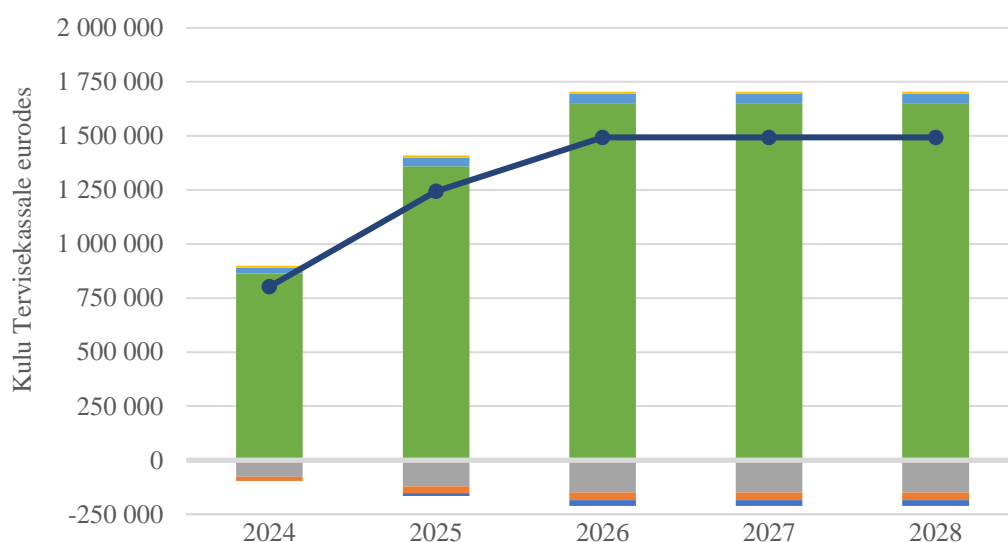
Lühendid: KVV – kehaväline viljastamine, PGT-A – embrüo siirdamiseelne aneuploidsuse testimine

Sarnaselt kulutõhususe analüüsiga eeldati lihtsuse eesmärgil, et ühes aastas tehakse üks KVV tsüklil. Seega arvestati esimesel, 2024. aastal esimese KVV kohordi esimese tsükli kuludega, 2025. aastal esimese KVV kohordi teise tsükli kuludega ja teise KVV kohordi esimese tsükli kuludega ning alates 2026. aastast võeti arvesse kolme KVV kohordi erinevate tsüklite kulud.

7.2. Eelarve mõju analüüsi tulemused

Kuni kolme PGT-A testi rahastamisega kaasneb 2024. aastal Tervisekassale lisakulu 803 000 eurot, mis 2025. aastal kasvab 1,2 miljoni euroni ja edaspidi 1,5 miljoni euroni aastas (vt joonis 7.1). PGT-A testile kulub 2024. aastal 864 000 eurot, 2025. aastal 1,4 miljonit eurot ja edaspidi 1,6 miljonit eurot. Seevastu 76 000 – 149 000 eurot säästetakse siirdamiste arvu vähenemisest. Teiste, nii lisanduvate kui ka ärahoitavate kulude osakaal on marginaalne. Võttes arvesse, et

KVV kulu oli 2022. aastal hinnanguliselt 4,8 miljonit eurot², tähendaks PGT-A rahastamine KVV kulude kasvu 31%.



Rasedus ja sünnitus	8 375	9 870	9 314	9 314	9 314
Embrüote külmutamine ja sulatamine	26 325	40 064	47 410	47 410	47 410
PGT-A test	864 000	1 359 641	1 648 464	1 648 464	1 648 464
Ülejäänud KVV protsess ^a	0	-13 372	-27 641	-27 641	-27 641
Raseduse katke(sta)mine	-19 857	-29 908	-35 260	-35 260	-35 260
Embrüosiirdamine	-76 258	-121 660	-148 920	-148 920	-148 920
Kokku	802 586	1 244 635	1 493 368	1 493 368	1 493 368

Joonis 7.1. PGT-A rahastamisega kaasnev lisakulu Tervisekassa eelarvele viie aasta perspektiivis

Märkus: ^a munasarjade stimuleerimine, munarakkude kogumine ja viljastamine.

Lühendid: KVV – kehaväline viljastamine, PGT-A – embrüo siirdamiseelne aneuploiduse testimine

PGT-A sihtrühm võib olla väiksem, sest osa patsiente keeldub PGT-A-st. 20% väiksema sihtrühma korral (576 patsienti) oleks PGT-A-ga kaasnev lisakulu esimesel aastal 642 000 eurot, seejärel 1,0 miljonit ja edaspidi 1,2 miljonit eurot aastas. PGT-A sihtrühm võib olla ka suurem, sest sihtrühma suurus Eestis on hinnanguline. 20% suurema sihtrühma (864 patsienti) korral oleks esimese, teise ja järgnevate aastate lisakulu vastavalt 1,0, 1,5 ja 1,8 miljonit eurot.

² 2022. aastal oli N97 või Z31.2 diagnoosikoodiga raviarvete summa viljatusravi erialal 2,9 miljoni eurot (27) ja N97 või Z31.2 diagnoosikoodiga KVV retseptiravimite (vt loetelu lisas 5 tabelis L5.3) Tervisekassa hüvitatud summa 1,9 miljonit eurot (27).

Eelarvemõju on võimalik vähendada rahastatavate testide arvu piiramisega. Siinses analüüsis arvestati kuni kolme PGT-A testiga. Rahastades vaid esimest PGT-A testi, jääks eelarvemõju püsima esimese aasta tasemele ehk oleks 803 000 eurot aastas.

Järeldused

1. PGT-A ei mõjuta olemasolevate embrüote kvaliteeti, kuid testi abil välditakse aneuploidsete embrüote siirdamist. Seeläbi väheneb eelkõige ebaõnnestunud siirdamiste ja raseduse katke(sta)mise risk. PGT-A mõju elussünni määrale on kaudne ja kompleksne – see võib testimisega väheneda, kui kõrvalejäävad embrüod oleks arenenud elussünnini, või ka suurenda, kui lühem aeg raseduse ja sünnini vähendab KVV-st loobumist ja vanuseriski realiseerumist.
2. Raporti raames koostatud PGT-A efektiivsuse ($n = 27$) ja ohutuse uuringute ($n = 21$) metaanalüüsi tulemuste põhjal suureneb PGT-A rakendamisel kliiniliste raseduste ja elussündide arv ühe siirdamise kohta (RR vastavalt 1,55 (95% CI 1,40–1,70) ja 1,88 (95% CI 1,62–2,19)). Kumulatiivne raseduse ja elussünni määr kogu KVV tsükli kohta võrdlusrühmades statistiliselt oluliselt ei erinenud. Seevastu kumulatiivne raseduse katke(sta)mise risk oli PGT-A rühmas võrreldes kontrollrühmaga oluliselt väiksem (RR 0,28 (95% CI 0,19–0,42)). Metaanalüüsi põhjal ei erinenud märkimisväärselt enneaegsuse, väikese sünnikaalu, makrosoomia, sünnidefektide ja vastsündinu intensiivravi risk PGT-A ja kontrollrühmas. Tõendus PGT-A efektiivsuse ja ohutuse kohta on madala kvaliteediga, sest peamiselt oli tegemist vaatlusuuringutega ja uuringutulemused olid heterogeensed.
3. Süstemaatilise otsinguga leiti seitsme organisatsiooni PGT-A rakendamise ravijuhendid, kuid enamasti ei sisaldanud need soovitusi PGT-A rakendamise või mitterakendamise kohta. Otsinguga leitud kolme embrüo mosaiiksust käsitleva ravijuhendi põhjal on üha rohkem aktsepteeritud ka (eelkõige madala määraga) mosaiiksete embrüote siirdamine, mis võib aidata vähendada PGT-A võimalikku negatiivset mõju kumulatiivsele elussünni määrale.
4. Süstemaatilise teaduskirjanduse otsinguga leiti neli tervisehoiu rahastaja perspektiivist tehtud kulutõhususe uuringut AMA sihtrühma kohta. Nende põhjal oli PGT-A täiendkulu 17 500 – 97 000 eurot lisandunud elussünni ja 31 700 – 47 000 eurot välditud raseduse katkemise kohta. Neist kolmes järeldati, et PGT-A kasutamine on AMA sihtrühmas embrüote selekteerimise meetodina kulutõhus. Elussünni ja raseduse katkemise määral põhinevate täiendkulu tõhususe määrade tõlgendamine on piiratud, sest puuduvad kokkulepitud kulutõhususe piirmäärad. Kulutõhususe tõenduse kvaliteet oli mõõdukas, sest vaid kahes uuringus kasutati PGT-A tegemisel blastotsüsti biopsiat ning RIF-i ja RPL-i sihtrühmas uuringuid pole tehtud, samuti alahinnatakse vaid ühe kliinilise tervisetulemi kasutamisega PGT-A tervisekasu.

5. Siinses raportis defineeriti PGT-A näidustusena AMA, RIF ja RPL ning vähemalt kahe hea kvaliteediga blastotsüsti olemasolu. PGT-A rakendamisega võib väheneda siirdamiste arv, kuid analüüsitulemuste ootamise tõttu suureneb embrüo külmutamiste arv. Testide arvule lävendi kehtestamisel tuleks kaaluda nii kulutõhusust (testide arvu ei ole mõistlik piirata, sest lisanduv kulu ja tervisekasu on omavahel seotud) kui ka eelarvemõju (testide arvu tuleks piirata).
6. Eesti andmetel ja AMA sihtrühma näitel tehtud kulutõhususe analüüsi põhjal on PGT-A rakendamise täiendkulu ühe lisandunud elussünni kohta 121 713 eurot, ühe välditud raseduse katke(sta)mise kohta 12 174 eurot ja ühe võidetud QALY kohta 64 200 eurot võrreldes PGT-A mittekasutamisega. Vaid viimase korral on teada kulutõhususe piirmäär ja sellest lähtuvalt ei saa PGT-A-d lugeda kulutõhusaks. PGT-A hind peaks 20 000-eurose piirmäära korral olema maksimaalselt 590 eurot ja 40 000-eurose piirmäära korral 1000 eurot, et olla kulutõhus (baasstsenaariumi hind oli 1500 eurot). Tavapärase majandusliku hindamise meetodika on viljatusravi kulutõhususe hindamiseks suurte puudustega. Näiteks võttes naise tervisekasude kõrval arvesse ka sündinud lapse QALY-d, muutub PGT-A väga kulutõhusaks. Selline tulemus kehtib siiski vaid eeldusel, et PGT-A kasutamisega kumulatiivne elussünni määr suureneb, aga selle kohta on tõendus piiratud. Arvestades PGT-A tervisekasuna ainult raseduse katke(sta)mise vähenemist, oleks täiendkulu tõhususe määr 88 100 eurot võidetud QALY kohta.
7. Eelarve mõju analüüsis leiti, et PGT-A testi rahastamisega kaasneb Tervisekassale lisakulu 2024. aastal hinnanguliselt 803 000 eurot, mis 2025. aastal kasvab 1,2 miljoni ja edaspidi 1,5 miljoni euroni aastas. See tähendaks KVV rahastuse kasvu 31%. Rahastades vaid esimest PGT-A testi, jääks eelarvemõju püsima hinnanguliselt 803 000 eurole aastas.

Kasutatud kirjandus

1. Schaeffer E, Porchia L, López-Luna A, et al. Aneuploidy rates inversely correlate with implantation during in vitro fertilization procedures: in favor of PGT. In: *Modern Medical Genetics and Genomics*. IntechOpen; 2018 [09.06.2023]: <https://www.intechopen.com/chapters/64479>.
2. Hassold T, Chen N, Funkhouser J, et al. A cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions. *Ann Hum Genet*. 1980; 44(2): 151–64.
3. Weissman A, Shoham G, Shoham Z, et al. Preimplantation genetic screening: results of a worldwide web-based survey. *Reprod Biomed Online*. 2017; 35(6): 693–700.
4. Spinella F, Bronet F, Carvalho F, et al. ESHRE PGT Consortium data collection XXI: PGT analyses in 2018. *Hum Reprod Open*. 2023; 2023(2): hoad010.
5. Munné S. Status of preimplantation genetic testing and embryo selection. *Reprod Biomed Online*. 2018; 37(4): 393–6.
6. World Health Organization. ICD-11 for mortality and morbidity statistics. 2023. [09.06.2023]: <https://icd.who.int/browse11/1-m/en>.
7. World Health Organization. Infertility. 2023. [09.06.2023]: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>.
8. Sun H, Gong TT, Jiang YT, et al. Global, regional, and national prevalence and disability-adjusted life-years for infertility in 195 countries and territories, 1990-2017: results from a global burden of disease study, 2017. *Aging*. 2019; 11(23): 10952–91.
9. Tervise Arengu Instituut. EH12: Esmashaigestumus 100 000 elaniku kohta soo ja vanuserühma järgi (1998–2016). [09.06.2023]: https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__01Esmashaigestumus/EH12.px/.
10. Tervise Arengu Instituut. EH10: Esmashaigusjuhud soo ja vanuserühma järgi (1998–2016). [09.06.2023]: https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__01Esmashaigestumus/EH10.px/.
11. Tonsiver T, Ehrenberg A, Ringmets I, et al. Kehavälise viljastamise efektiivsus ja kulud Eestis. 2013. [09.06.2023]: https://tervis.ut.ee/sites/default/files/2022-04/TTH04_IVF.pdf.
12. NHS England. Overview. IVF. 2021 [09.06.2023]: <https://www.nhs.uk/conditions/ivf/>.
13. Pacific Centre for Reproductive Medicine. Success Rates. 2019 [09.06.2023]: <https://www.pacificfertility.ca/our-resources/success-rates>.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Assisted Reproductive Technology (ART) data. [09.06.2023]: https://nccd.cdc.gov/drh_art/rdPage.aspx?rdReport=DRH_ART.ClinicInfo&rdRequestForward=True&ClinicId=9999&ShowNational=1.
15. Kort JD, McCoy RC, Demko Z, Lathi RB. Are blastocyst aneuploidy rates different between fertile and infertile populations? *J Assist Reprod Genet*. 2018; 35(3): 403–8.
16. ESHRE PGT-SR/PGT-A Working Group, Coonen E, Rubio C, et al. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the detection of structural and numerical chromosomal aberrations. *Hum Reprod Open*. 2020; 2020(3): 1–20.
17. The Victorian Assisted Reproductive Treatment Authority. The pros and cons of pre-implantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A). 2019 [09.06.2023]:

- <https://www.varta.org.au/sites/default/files/2020-12/The%20pros%20and%20cons%20of%20PGT-A.pdf>.
18. Pacific Fertility Center Los Angeles. Pros and cons of preimplantation genetic screening (PGS). 2021 [09.06.2023]: <https://www.pfcla.com/blog/preimplantation-genetic-screening-pgs-pros-and-cons>.
 19. Penzias A, Bendikson K, Butts S, et al. The use of preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A): a committee opinion. *Fertil Steril*. 2018; 109(3): 429–36.
 20. ESHRE PGT Consortium Steering Committee, Carvalho F, Coonen E, et al. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the organisation of PGT. *Hum Reprod Open*. 2020; 2020(3): 1–12.
 21. ESHRE PGT Consortium and SIG-Embryology Biopsy Working Group, Kokkali G, Coticchio G, et al. ESHRE PGT Consortium and SIG Embryology good practice recommendations for polar body and embryo biopsy for PGT. *Hum Reprod Open*. 2020; 2020(3): 1–12.
 22. Brezina PR, Anchan R, Kearns WG. Preimplantation genetic testing for aneuploidy: what technology should you use and what are the differences? *J Assist Reprod Genet*. 2016; 33(7): 823.
 23. Coll L, Parriego M, Boada M, et al. Transition from blastomere to trophectoderm biopsy: comparing two preimplantation genetic testing for aneuploidies strategies. *Zygote*. 2018; 26(3): 191–8.
 24. Riigikogu. Kunstliku viljastamise ja embrüokaitse seadus. RT I, 20.06.2022, 67.
 25. Vabariigi Valitsus. Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu. RT I, 04.04.2023, 10.
 26. Tervisekassa. Kehavälise viljastamisega seotud ravimid. [19.06.2023]: <https://www.tervisekassa.ee/inimesele/ravimid-ja-meditiiniseadmed/kehavalise-viljastamisega-seotud-ravimid>.
 27. Tervisekassa. Kõik teenused. 2023 [14.06.2023]: <https://www.tervisekassa.ee/koik-teenused>.
 28. Eesti Haigekassa. Embrüote siirdamiseelne geneetiline analüüs ehk embrüodiagnostika. Taotlus nr 1521. 2023. [14.06.2023]: https://www.tervisekassa.ee/sites/default/files/TTL/2023/1521_taotlus_avalik.pdf.
 29. Nova Vita Kliinik. Price list. [19.06.2023]: <https://novavita.ee/en/price-list/>.
 30. Next Fertility Nordic. Hinnakiri. [19.06.2023]: <https://next-fertilitynordic.com/hinnakiri/>.
 31. Pelgulinna Sünnitusmaja. Embrüote siirdamiseelne geneetiline testimine (PGT). [19.06.2023]: <https://www.viljatusravikeskus.ee/embruodiagnostika-pgt/>.
 32. Tervisetehnoloogiate Arenduskeskus. Preimplantation genetic testing. [19.06.2023]: <https://ccht.ee/pgtest/>.
 33. Tervise Arengu Instituut. KV10: Läbitud viljatusravi tsüklite arv viljastamise meetodi ja isiku vanuse järgi. Tervisestatistika ja terviseuringute andmebaas. [14.06.2023]: https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__03Tervishoiuteenused__04Diagnostika/KV10.px/.
 34. Tervise Arengu Instituut. KV14: Siirdamisprotseduuride arv siiratud/ülekantud embrüote (või sügootide) ja viljastamise meetodi järgi. Tervisestatistika ja

- terviseuuringute andmebaas. [14.06.2023]: https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__03Tervishoiuteenused__04Diagnostika/KV14.px/.
35. Tervise Arengu Instituut. KV12: Kliinilised rasedused kunstliku viljastamise tulemusel sugurakkude omaniku ja viljastuse meetodi järgi. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas. [14.06.2023]: https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__03Tervishoiuteenused__04Diagnostika/KV12.px/.
 36. Karro H, Varendi H, Allvee K, Veerus P. Muutused Eesti sünnitusabis aastatel 1992–2021 – kahe perioodi võrdlus raseduse infosüsteemi andmete põhjal. *Eesti Arst*. 2022; 101(6): 1–44.
 37. European IVF Monitoring Consortium (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Gliozheni O, Hambartsoumian E, et al. ART in Europe, 2018: results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod Open*. 2022; 2022(3): 1–20.
 38. Yang Y, Guo X, Zhang M, et al. A study of application effects of next-generation sequencing based preimplantation genetic testing for aneuploidies in advanced maternal age women. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2023; 62(5): 729–34.
 39. Whitney JB, Schiewe MC, Anderson RE. Single center validation of routine blastocyst biopsy implementation. *J Assist Reprod Genet*. 2016; 33(11): 1507–13.
 40. Wang S, Liu L, Ma M, et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy helps to achieve a live birth with fewer transfer cycles for the blastocyst FET patients with unexplained recurrent implantation failure. *Arch Gynecol Obstet*. 2023; 308(2): 599–610.
 41. Roberts SA, Wilkinson J, Vail A, Brison DR. Does PGT-A improve assisted reproduction treatment success rates: what can the UK Register data tell us? *J Assist Reprod Genet*. 2022; 39(11): 2547–54.
 42. Pantou A, Mitrakos A, Kokkali G, et al. The impact of preimplantation genetic testing for aneuploidies (PGT-A) on clinical outcomes in high risk patients. *J Assist Reprod Genet*. 2022; 39(6): 1341–9.
 43. Ohishi S, Otani T. Preimplantation genetic testing for aneuploidy: helpful but not a first choice. *J Assist Reprod Genet*. 2023; 40(1): 161–8.
 44. Murphy LA, Seidler EA, Vaughan DA, et al. To test or not to test? A framework for counselling patients on preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A). *Hum Reprod*. 2019; 34(2): 268–75.
 45. Ma S, Liao J, Zhang S, et al. Exploring the efficacy and beneficial population of preimplantation genetic testing for aneuploidy start from the oocyte retrieval cycle: a real-world study. *J Transl Med*. 2023; 21(779).
 46. Mejia RB, Capper EA, Summers KM, et al. Cumulative live birth rate in women aged ≤ 37 years after in vitro fertilization with or without preimplantation genetic testing for aneuploidy: a Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcome Reporting System retrospective analysis. *F S Rep*. 2022; 3(3): 184–91.
 47. Mahesan AM, Chang PT, Ronn R, et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy in patients with low embryo numbers: benefit or harm? *J Assist Reprod Genet*. 2022; 39(9): 2027.

48. Lee CI, Wu CH, Pai YP, et al. Performance of preimplantation genetic testing for aneuploidy in IVF cycles for patients with advanced maternal age, repeat implantation failure, and idiopathic recurrent miscarriage. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019; 58(2): 239–43.
49. Kushnir VA, Darmon SK, Albertini DF, et al. Effectiveness of in vitro fertilization with preimplantation genetic screening: a reanalysis of United States assisted reproductive technology data 2011–2012. *Fertil Steril.* 2016; 106(1): 75–9.
50. Kato K, Kuroda T, Yamadera-Egawa R, et al. Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy for Recurrent Pregnancy Loss and Recurrent Implantation Failure in Minimal Ovarian Stimulation Cycle for Women Aged 35–42 Years: Live Birth Rate, Developmental Follow-up of Children, and Embryo Ranking. *Reprod Sci.* 2023; 30(3): 974–83.
51. Kato K, Ezoe K, Onogi S, et al. Comparison of 1-year cumulative live birth and perinatal outcomes following single blastocyst transfer with or without preimplantation genetic testing for aneuploidy: a propensity score-matched study. *J Assist Reprod Genet.* 2023; 40(11): 2669–80.
52. Kang HJ, Melnick AP, Stewart JD, et al. Preimplantation genetic screening: who benefits? *Fertil Steril.* 2016; 106(3): 597–602.
53. Haviland MJ, Murphy LA, Modest AM, et al. Comparison of pregnancy outcomes following preimplantation genetic testing for aneuploidy using a matched propensity score design. *Human Reproduction.* 2020; 35(10): 2356–64.
54. Fodina V, Dudorova A, Erenpreiss J. Evaluation of embryo aneuploidy (PGT-A) and endometrial receptivity (ERA) testing in patients with recurrent implantation failure in ICSI cycles. *Gynecol Endocrinol.* 2021; 37(sup1): 17–20.
55. Du Y, Guan Y, Li N, et al. Is it necessary for young patients with recurrent implantation failure to undergo preimplantation genetic testing for aneuploidy? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 14: 1020055.
56. Bhatt SJ, Marchetto NM, Roy J, et al. Pregnancy outcomes following in vitro fertilization frozen embryo transfer (IVF-FET) with or without preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) in women with recurrent pregnancy loss (RPL): a SART-CORS study. *Hum Reprod.* 2021; 36(8): 2339–44.
57. Sui YL, Lei CX, Ye JF, et al. In vitro fertilization with single-nucleotide polymorphism microarray-based preimplantation genetic testing for aneuploidy significantly improves clinical outcomes in infertile women with recurrent pregnancy loss: A randomized controlled trial. *Reproductive and Developmental Medicine.* 2020; 4(1): 32–41.
58. Sato T, Sugiura-Ogasawara M, Ozawa F, et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy: a comparison of live birth rates in patients with recurrent pregnancy loss due to embryonic aneuploidy or recurrent implantation failure. *Hum Reprod.* 2019; 34(12): 2340–9.
59. Sanders KD, Silvestri G, Gordon T, Griffin DK. Analysis of IVF live birth outcomes with and without preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A): UK Human Fertilisation and Embryology Authority data collection 2016–2018. *J Assist Reprod Genet.* 2021; 38(12): 3277–85.
60. Sacchi L, Albani E, Cesana A, et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy improves clinical, gestational, and neonatal outcomes in advanced maternal age patients

- without compromising cumulative live-birth rate. *J Assist Reprod Genet.* 2019; 36(12): 2493–504.
61. Munné S, Kaplan B, Frattarelli JL, et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy versus morphology as selection criteria for single frozen-thawed embryo transfer in good-prognosis patients: a multicenter randomized clinical trial. *Fertil Steril.* 2019; 112(6): 1071–1079.e7.
 62. Lee HL, McCulloh DH, Hodes-Wertz B, et al. In vitro fertilization with preimplantation genetic screening improves implantation and live birth in women age 40 through 43. *J Assist Reprod Genet.* 2015; 32(3): 435–44.
 63. Kucherov A, Fazzari M, Lieman H, et al. PGT-A is associated with reduced cumulative live birth rate in first reported IVF stimulation cycles age ≤ 40 : an analysis of 133,494 autologous cycles reported to SART CORS. *J Assist Reprod Genet.* 2023; 40(1): 137–49.
 64. Greco E, Bono S, Ruberti A, et al. Comparative genomic hybridization selection of blastocysts for repeated implantation failure treatment: a pilot study. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 457913.
 65. Özdamar Ö, Boynukalin FK, Gültomruk M, et al. Impact of trophoectoderm biopsy for preimplantation genetic testing on serum β -hCG levels, time of delivery and birthweight following frozen embryo transfer cycles. *Gynecological Endocrinology.* 2023; 39(1): 2227278.
 66. Zheng W, Yang SH, Yang C, et al. Perinatal outcomes of singleton live births after preimplantation genetic testing during single frozen-thawed blastocyst transfer cycles: a propensity score-matched study. *Fertil Steril.* 2022; 117(3): 562–70.
 67. Sun N, Fang X, Jiao Y, et al. Adverse maternal and neonatal outcomes of preimplantation genetic testing with trophectoderm biopsy: a retrospective cohort study of 3373 intracytoplasmic sperm injection single frozen-thawed blastocyst transfer cycles. *Arch Gynecol Obstet.* 2023.
 68. Makhijani R, Bartels CB, Godiwala P, et al. Impact of trophectoderm biopsy on obstetric and perinatal outcomes following frozen-thawed embryo transfer cycles. *Hum Reprod.* 2021; 36(2): 340–8.
 69. Hao Y, Long X, Kong F, et al. Maternal and neonatal outcomes following blastocyst biopsy for PGT in single vitrified-warmed embryo transfer cycles. *Reprod Biomed Online.* 2022; 44(1): 151–62.
 70. Ji H, Zhang MQ, Zhou Q, et al. Trophectoderm biopsy is associated with adverse obstetric outcomes rather than neonatal outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023; 23(1): 141.
 71. He H, Jing S, Lu CF, et al. Neonatal outcomes of live births after blastocyst biopsy in preimplantation genetic testing cycles: a follow-up of 1,721 children. *Fertil Steril.* 2019; 112(1): 82–8.
 72. Sites CK, Bachilova S, Gopal D, et al. Embryo biopsy and maternal and neonatal outcomes following cryopreserved-thawed single embryo transfer. *Am J Obstet Gynecol.* 2021; 225(3): 285.e1–285.e7.
 73. Gulersen M, Peyser A, Ferraro A, et al. Maternal and neonatal outcomes in pregnancies conceived after preimplantation genetic testing. *Prenat Diagn.* 2021; 41(7): 835–42.

74. Cozzolino M, Cecchino GN, Garcia Velasco JA, et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy is not related to adverse obstetric and neonatal outcomes in singleton pregnancies. *Hum Reprod.* 2023; 38(8): 1621–7.
75. Forman EJ, Tao X, Ferry KM, et al. Single embryo transfer with comprehensive chromosome screening results in improved ongoing pregnancy rates and decreased miscarriage rates. *Hum Reprod.* 2012; 27(4): 1217–22.
76. Yan J, Qin Y, Zhao H, et al. Live birth with or without preimplantation genetic testing for aneuploidy. *N Engl J Med.* 2021; 385(22): 2047–58.
77. Lu MM, Wen YX, Liu YL, et al. Trophoctoderm biopsy reduces the level of serum β -human chorionic gonadotropin in early pregnancy. *Fertil Steril.* 2020; 114(4): 801–8.
78. Ozgur K, Berkkanoglu M, Bulut H, et al. Single best euploid versus single best unknown-ploidy blastocyst frozen embryo transfers: a randomized controlled trial. *J Assist Reprod Genet.* 2019; 36(4): 629.
79. Zhang WY, von Versen-Höynck F, Kapphahn KI, et al. Maternal and neonatal outcomes associated with trophoctoderm biopsy. *Fertil Steril.* 2019; 112(2): 283–290.e2.
80. Li Y, Wen Q, Liao J, et al. Trophoctoderm Biopsy Differentially Influences the Level of Serum β -Human Chorionic Gonadotropin With Different Embryonic Trophoctoderm Scores in Early Pregnancy From 7847 Single-Blastocyst Transfer Cycles. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13: 794720.
81. Li M, Kort J, Baker VL. Embryo biopsy and perinatal outcomes of singleton pregnancies: an analysis of 16,246 frozen embryo transfer cycles reported in the Society for Assisted Reproductive Technology Clinical Outcomes Reporting System. *Am J Obstet Gynecol.* 2021; 224(5): 500.e1–500.e18.
82. Alteri A, Cermisoni GC, Pozzoni M, et al. Obstetric, neonatal, and child health outcomes following embryo biopsy for preimplantation genetic testing. *Hum Reprod Update.* 2023; 29(3): 291–306.
83. Natsuaki MN, Dimler LM. Pregnancy and child developmental outcomes after preimplantation genetic screening: a meta-analytic and systematic review. *World J Pediatr.* 2018; 14(6): 555–69.
84. Xu CM, Lu SJ, Chen SC, et al. Preimplantation genetic testing guidelines of International Society of Reproductive Genetics. *Reproductive and Developmental Medicine.* 2023; 7(1): 3–11.
85. American College of Obstetricians and Gynecologists. Preimplantation Genetic Testing: ACOG Committee Opinion, Number 799. *Obstetrics and gynecology.* 2020; 135(3): E133–7.
86. Carvalho F, Moutou C, Dimitriadou E, et al. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the detection of monogenic disorders. *Hum Reprod Open.* 2020; 2020(3): hoaa018.
87. Swiss Academy Of Medical Sciences. Medical-ethical recommendations: preimplantation genetic testing PGT. *Swiss Med Wkly.* 2020; 150: w20298.
88. Human Fertilisation & Embryology Authority. Pre-implantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A). [15.06.2023]: <https://www.hfea.gov.uk/treatments/treatment-add-ons/pre-implantation-genetic-testing-for-aneuploidy-pgt-a/>

89. Chan C, Ryu M, Zwingerman R. Preimplantation genetic testing for aneuploidy: A Canadian Fertility and Andrology Society Guideline. *Reprod Biomed Online*. 2021; 42(1): 105–16.
90. Shaulov T, Sierra S, Sylvestre C. Recurrent implantation failure in IVF: A Canadian Fertility and Andrology Society Clinical Practice Guideline. *Reprod Biomed Online*. 2020; 41(5): 819–33.
91. Leigh D, Cram DS, Rechitsky S, et al. PGDIS position statement on the transfer of mosaic embryos 2021. *Reprod Biomed Online*. 2022; 45(1): 19–25.
92. De Rycke M, Capalbo A, Coonen E, et al. ESHRE survey results and good practice recommendations on managing chromosomal mosaicism. *Hum Reprod Open*. 2022; 2022(4): hoac044.
93. Practice Committee and Genetic Counseling Professional Group (GCPG) of the American Society for Reproductive Medicine. Clinical management of mosaic results from preimplantation genetic testing for aneuploidy of blastocysts: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2023; 120(5): 973–82.
94. Collins SC, Xu X, Mak W. Cost-effectiveness of preimplantation genetic screening for women older than 37 undergoing in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet*. 2017; 34(11): 1515.
95. Lee M, Lofgren KT, Thomas A, et al. The cost-effectiveness of preimplantation genetic testing for aneuploidy in the United States: an analysis of cost and birth outcomes from 158,665 in vitro fertilization cycles. *Am J Obstet Gynecol*. 2021; 225(1): 55.e1–55.e17.
96. Lee E, Zhang J. Which assisted reproductive technology (ART) treatment strategy is the most clinically and cost-effective for women of advanced maternal age: a Markov model. *BMC Health Serv Res*. 2022; 22(1): 1–11.
97. Neumann K, Griesinger G. An economic analysis of aneuploidy screening of oocytes in assisted reproduction in Germany. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2020; 80(2): 172.
98. Neumann K, Sermon K, Bossuyt P, et al. An economic analysis of preimplantation genetic testing for aneuploidy by polar body biopsy in advanced maternal age. *BJOG*. 2020; 127(6): 710–8.
99. Lee E, Costello MF, Botha WC, et al. A cost-effectiveness analysis of preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) for up to three complete assisted reproductive technology cycles in women of advanced maternal age. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2019; 59(4): 573–9.
100. Keller E, Chambers GM. Valuing infertility treatment: Why QALYs are inadequate, and an alternative approach to cost-effectiveness thresholds. *Front Med Technol*. 2022; 4: 1053719.
101. Van Muylder A, D’Hooghe T, Luyten J. Economic Evaluation of Medically Assisted Reproduction: A Methodological Systematic Review. *Med Decis Making*. 2023; 43(7–8): 973–91.
102. Hulst SM, Brouwer WBF, Mol BW, van den Akker-van Marle ME. Challenges in economic evaluations in obstetric care: a scoping review and expert opinion. *Bjog*. 2020; 127(11): 1399.

103. Wang Z, Cantineau AEP, Hoek A, et al. Live birth is not the only relevant outcome in research assessing assisted reproductive technology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2023; 86: 102306.
104. Cimadomo D, Craciunas L, Vermeulen N, et al. Definition, diagnostic and therapeutic options in recurrent implantation failure: an international survey of clinicians and embryologists. *Human Reproduction.* 2021; 36(2): 305–17.
105. ESHRE Recurrent Pregnancy Loss Guideline Development Group. Recurrent pregnancy loss. [10.01.2024]: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss.aspx>.
106. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2012; 98(5): 1103–11.
107. American College of Obstetricians and Gynecologists. Repeated Miscarriages. [10.01.2024]: <https://www.acog.org/womens-health/faqs/repeated-miscarriages>.
108. Muñoz E, Muñoz M, Bronet F, et al. To transfer or not to transfer: the dilemma of mosaic embryos – a narrative review. *Reprod Biomed Online.* 2024;48(3):103664.
109. Fenwick E, Eze A, D’Hooghe T, et al. The value of treatment for infertility: A systematic literature review of willingness-to-pay thresholds and approaches for determining the cost effectiveness of fertility therapies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2023; 89: 102340.
110. Martins R, Connolly MP. Valuing live births from assisted reproduction: A health economics viewpoint. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2022; 85: 149–58.
111. Polyakov A, Gyngel C, Savulescu J. Modelling fertility in the setting of fertility treatment. *Hum Reprod.* 2022; 37(5): 877.
112. Baird DT, Barri PN, Bhattacharya S, et al. Economic aspects of infertility care: a challenge for researchers and clinicians. *Human Reproduction.* 2015; 30(10): 2243–8.
113. Skedgel C, Cubi-Molla P, Mott D, et al. Unmet Parenthood Goals, Health-Related Quality of Life and Apparent Irrationality: Understanding the Value of Treatments for Infertility. *Pharmacoecon Open.* 2023; 7(3): 337–44.
114. Shi WH, Jiang ZR, Zhou ZY, et al. Different Strategies of Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidies in Women of Advanced Maternal Age: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2021; 10(17): 3895.
115. He Y, Tang R, Yu H, et al. Comparative effectiveness and safety of 36 therapies or interventions for pregnancy outcomes with recurrent implantation failure: a systematic review and network meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2023; 40(10): 2343–56.
116. Statistikaamet. RV57: Surnud 100 000 elaniku kohta surmapõhjuse, soo ja vanuserühma järgi. *Statistika andmebaas.* [30.10.2023]: https://andmed.stat.ee/et/stat/rahvastik__rahvastikusundmused__surmad/RV57.
117. Reile R, Veideman T. Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuring 2022. 2023. [15.10.2023]: https://www.tai.ee/sites/default/files/2023-04/Taiskasvanud_rahvastiku_tervisekaitumise_uuring_2022.pdf.
118. Krol M, Nap A, Michels R, et al. Health state utilities for infertility and subfertility. *Reprod Health.* 2019; 16(1): 1–9.

119. Scotland GS, McLernon D, Kurinczuk JJ, et al. Minimising twins in in vitro fertilisation: a modelling study assessing the costs, consequences and cost-utility of elective single versus double embryo transfer over a 20-year time horizon. *BJOG*. 2011; 118(9): 1073–83.
120. Harris RA, Washington AE, Nease RF, Kuppermann M. Cost utility of prenatal diagnosis and the risk-based threshold. *Lancet*. 2004; 363(9405): 276–82.
121. Kuppermann M, Nease RF, Learman LA, et al. Procedure-related miscarriages and Down syndrome-affected births: implications for prenatal testing based on women's preferences. *Obstetrics and gynecology*. 2000; 96(4): 511–6.
122. Tervisekassa. Tervisekassa poolt kompenseeritud retseptid. 2023 [30.10.2023]: <https://www.tervisekassa.ee/tervisekassa-poolt-kompenseeritud-retseptid>.
123. Schoolcraft WB, Fragouli E, Stevens J, et al. Clinical application of comprehensive chromosomal screening at the blastocyst stage. *Fertil Steril*. 2010; 94(5): 1700–6.
124. Goldhaber-Fiebert JD, Brandeau ML. Evaluating Cost-effectiveness of Interventions That Affect Fertility and Childbearing: How Health Effects Are Measured Matters. *Med Decis Making*. 2015; 35(7): 818–46.
125. Statistikaamet. RV045: Oodatav eluiga sünnimomendil ja elada jäänud aastad soo ja vanuse järgi. Statistika andmebaas. [30.10.2023]: https://andmed.stat.ee/et/stat/rahvastik__rahvastikunaitajad-ja-koosseis__demograafilised-pehinaitajad/RV045.
126. Statistikaamet. RK62: Raseduse katkemised/katkestamised liigi, naise vanuserühma ja varasemate raseduste katkemiste/katkestamiste arvu järgi. [30.10.2023]: https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__01Rahvastik__03Abordid/RK62.px/.
127. Statistikaamet. RV021: Rahvastik soo ja vanuserühma järgi, 1. jaanuar. Statistika andmebaas. [30.10.2023]: https://andmed.stat.ee/et/stat/rahvastik__rahvastikunaitajad-ja-koosseis__rahvaarv-ja-rahvastiku-koosseis/RV021
128. Rasmak Roepke E, Matthiesen L, Rylance R, Christiansen OB. Is the incidence of recurrent pregnancy loss increasing? A retrospective register-based study in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017; 96(11): 1365–72.
129. Pirtea P, Cedars MI, Devine K, et al. Recurrent implantation failure: reality or a statistical mirage?: Consensus statement from the July 1, 2022 Lugano Workshop on recurrent implantation failure. *Fertil Steril*. 2023; 120(1): 45–59.
130. Somigliana E, Busnelli A, Paffoni A, et al. Cost-effectiveness of preimplantation genetic testing for aneuploidies. *Fertil Steril*. 2019; 111(6): 1169–76.
131. Rubio C, Bellver J, Rodrigo L, et al. In vitro fertilization with preimplantation genetic diagnosis for aneuploidies in advanced maternal age: a randomized, controlled study. *Fertil Steril*. 2017; 107(5): 1122–9.

Lisa 1. Lähteülesanne

Lähteülesanne põhineb Eesti Haigekassa taotlusel tervishoiuteenuste loetelu komisjonile hinnata embrüote siirdamiseelse geneetilise testimise efektiivsust ja kuluefektiivsust ja sobivusel lülitada teenus Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu.

Taotluses on ära toodud, et embrüote siirdamiseelne geneetiline analüüs (*preimplantation genetic testing*, PGT) on sõeluuringu test, mida kasutatakse kehavälisel viljastamisel loodud embrüote geneetiliseks testimiseks enne embrüo siirdamist emakasse. Põhiliselt kasutatakse sellist personaliseeritud viljatusravi juhtudel, kui perekonnas on teadaolev raske geneetiline haigus, rasedused on korduvalt katkenud või kui korduvate kehavälise viljastamise protseduuride käigus ei ole olenemata hea kvaliteediga embrüote siirdamisest õnnestunud rasedust saavutada.

Geneetilise haiguse korral võimaldab embrüodiagnostika kasutamine ja geneetiliselt tervete embrüote siirdamine ära hoida haige lapse sünni, mis oleks peredele emotsionaalselt väga raske. Korduvate raseduskatkemiste ja ebaõnnestunud viljatusravi tsüklite korral aitab embrüote geneetiline analüüs välja selgitada, kas probleemide põhjuseks võivad olla embrüote kromosomaalsed häired. Embrüodiagnostika abil leitud normaalse kromosoomikomplektiga embrüo siirdamine suurendab rasestumise ja terve lapse sündimise tõenäosust. Kuna naise vanuse kasvades suureneb risk loote kromosoomihäirete tekkeks, siis võib embrüodiagnostika suurendada ka viljatusravi vajavate üle 38-aastaste naiste eduka rasestumise tõenäosust.

Uurimisküsimus

- Sihtrühm: kehavälise viljastamise patsiendid, kellel on 1) teadaolev geneetiline haigus perekonnas, 2) korduvad raseduse katkemised viljatusravis või 3) korduvad ebaõnnestumised viljatusravis.
- Sekkumine: embrüote siirdamiseelne geneetiline analüüs
- Võrdlus: tavapraktika, kus siirdamise eel embrüoid geneetiliselt ei testita

Uurimisülesanded

1. Hinnata embrüote siirdamiseelse geneetilise analüüsi efektiivsust olulisemate tulemusnäitajate lõikes (raseduse katkemise määr, elussündide määr, kongenitaalsete formatsioonide ja geneetiliste haiguste risk) erinevates sihtrühmades ja erinevate meetodikate kasutusel

Lahendus: teaduskirjanduse analüüs

2. Hinnata PGT ohutust olulisemate tulemusnäitajate lõikes (enneaegsus, madal sünnikaal, spontaanne abort)

Lahendus: teaduskirjanduse analüüs

3. Hinnata PGT kuluefektiivsust võrreldes kunstliku viljastamisega ilma PGT-ta

Lahendus: teaduskirjanduse analüüs ja kuluefektiivsuse hindamine Eesti andmetel

4. Hinnata PGT mõju ravikindlustuse eelarvele

Lahendus: eelarvemõju hindamine Eesti andmetel

5. Anda soovitus PGT korralduseks Eestis, sh teenuse kordade arv

Lahendus: ekspertsoovitus

Lisa 2. Raporti metoodika

Teadusuuringute otsing PGT-A efektiivsuse kohta

Sirveotsinguga andmebaasis PubMed leiti, et PGT-A kohta puudub piisaval hulgal juhuslikustatud kontrolluuringuid, mis oleks tehtud ebasoodsa prognoosiga patsientide seas. Seetõttu võeti vaatluse alla ka mittejhuslikustatud uuringud. Mittejhuslikustatud uuringute kohta puudub PubMedis filter ning seetõttu andis vaid sekkumisepõhiste märksõnadega otsing uuringute pealkirjades ja lühikokkuvõtetes ebamõislikult palju vasteid (> 11 800). Sel põhjusel loodi otsistrateegia, mis oleks pigem spetsiifiline ja mitte niivõrd sensitiivne. Efektiivsuse uuringute leidmiseks kasutati järgmist päringut veebruaris 2023: (((preimplantation[Title]) AND (aneuploid*[Title] OR screening[Title])) OR (PGS[Title]) OR (PGT-A[Title])) AND (birth*[Title/Abstract] OR miscarriage*[Title/Abstract] OR pregnan*[Title/Abstract]). Lisaks otsiti teemakohaseid metaanalüüse, kasutades päringut: (((preimplantation genetic[Title/Abstract]) AND (aneuploid*[Title/Abstract])) OR (preimplantation genetic screening[Title/Abstract]) OR (PGS[Title/Abstract]) OR (PGT-A[Title/Abstract])) AND (meta-analysis[Publication Type] OR systematic review[Publication Type] OR meta-analysis[Title] OR systematic review[Title]).

Esimene päring andis 405 ja teine 117 vastet. Artiklite seast otsiti uuringuid, kus a) sihtrühmaks olid ebasoodsa prognoosiga KVV patsiendid (AMA, RIF, RPL), b) sekkumisrühmas valiti siirdamiseks sobiv embrüo PGT-A põhjal ning kasutati blastotsüsti staadiumis võetud biopsiamaterjali kogu genoomi uurimist aneuploidsuse suhtes, c) kontrollrühmas valiti siirdamiseks sobivad embrüod morfoloogiliste kriteeriumite põhjal. Lisaks kaasati registripõhised analüüsid, kus biopsia ja analüüsimeetodit ei olnud võimalik täpsustada. Uuringuid ei eristatud KVV meetodi (IVF või ICSI) järgi ega selle suhtes, kas siirdati värsked või külmutatud/sulatatud embrüod. Samuti ei eristatud uuringuid siirdatud embrüote arvu järgi. Uuringute otsinguga leiti 20 ja metaanalüüsides lisaks kaks sobivat uuringut. Korduspäringuga detsembris 2023 leiti veel viis uuringut. Kokku kaasati efektiivsuse ülevaatesse 27 uuringut.

Teadusuuringute otsing PGT-A ohutuse kohta

Kuna PGT-A efektiivsust käsitlevates uuringutes vastsündinute tervisetulemeid valdavalt ei kajastatud, tehti uus, laiendatud otsing blastotsüsti biopsia ohutuse kohta veebruaris 2023: (((preimplantation[Title]) AND (testing[Title] OR screening[Title] OR diagnosis[Title] OR genetic[Title])) OR (PGS[Title] OR PGT-A[Title] OR PGT[Title] OR PGD[Title] OR trophoctoderm biopsy[Title] OR blastocyst biopsy[Title]) AND (neonatal[Title/Abstract] OR

perinatal[Title/Abstract] OR obstetric[Title/Abstract] OR complications[Title/Abstract] OR child*[Title] OR health[Title] OR long term[Title])).

Päring andis tulemuseks 173 vastet. Ohutuse ülevaatesse kaasati uuringud, milles: a) sihtrühmaks olid KVV patsiendid, b) sekkumisrühmas valiti siirdamiseks sobiv embrüo geneetilise testimise põhjal, milleks kasutati embrüo blastotsüsti staadiumis võetud biopsiamaterjali, c) kontrollrühmas valiti siirdamiseks sobivad embrüod morfoloogiliste kriteeriumite põhjal. Seega laiendati kaasamiskriteeriume sihtrühma, siirdamise testi ja analüüsimeetodi osas, kuna PGT-A-ga seotud riskid vastündinule sõltuvad eelkõige embrüo biopsiast. Lisaks kaasati vaid uuringud, kus tervisetulemid esitati üksiklaste kohta eraldi või kus mõlemas uuringurühmas oli siirdatud ainult üks embrüo, et tagada tulemuste võrreldavus. Sobivaks osutus üheksa uuringut, päringuga leitud metaanalüüsides leiti veel üks uuring. PGT-A efektiivsuse uuringutest kaasati lisaks kaks uuringut. Kordusotsinguga detsembris 2023 leiti lisaks kuus uuringut ja uuest metaanalüüsist veel kaks uuringut. PGT-A efektiivsuse uuringute kordusotsinguga leitud uuringutest kaasati üks. Kokku kaasati ülevaatesse 21 uuringut.

Uuringute tulemusnäitajad agregeeriti metaanalüüsis riskide suhtena (ingl *risk ratio*, RR) kasutades Mantel-Haenszel meetodit ja juhuslike efektidega mudelit. Statistilist heterogeensust hinnati I^2 statistiku abil. Metaanalüüs tehti programmis RevMan 5.3.

PGT-A ravijuhendite otsing

Juulis 2023 tehti PGT-A-d käsitlevate ravijuhendite süstemaatiline otsing. Selleks tehti päring andmebaasis PubMed, kasutades järgmisi otsingusõnu: ("preimplantation genetic test*" [tiab] OR "preimplantation test*" [tiab] OR "preimplantation genetic screen*" [tiab] OR PGT [tiab] OR PGS [tiab] OR "preimplantation screen*" [tiab]) AND (Guideline [Publication Type] OR guideline* [ti] OR "position statement" [ti] OR statement [ti] OR recommendation* [ti] OR consensus [ti] OR opinion [ti]) .

Otsingu tulemusena saadi 83 vastet, millest pealkirja alusel jäeti kõrvale 54. Lisaks jäeti kõrvale ravijuhendid, mille kohta oli olemas uuem versioon (13 artiklit), vananenud ravijuhendid (2 artiklit aastatest 2004 ja 2008), üks India ravijuhend ja üks ravijuhend, mille täistekst polnud kättesaadav. Ülevaatesse kaasati 12 artiklit kaheksa ravijuhendi kohta, millest kolm käsitlesid eraldi embrüote mosaiiksust. Ühes ravijuhendis viidati sama organisatsiooni ravijuhendile teise PGT-A sihtrühma kohta. Lisaks tehti otsing Googles kasutades fraasi „preimplantation genetic testing guideline“, mille käigus leiti lisaks kolm

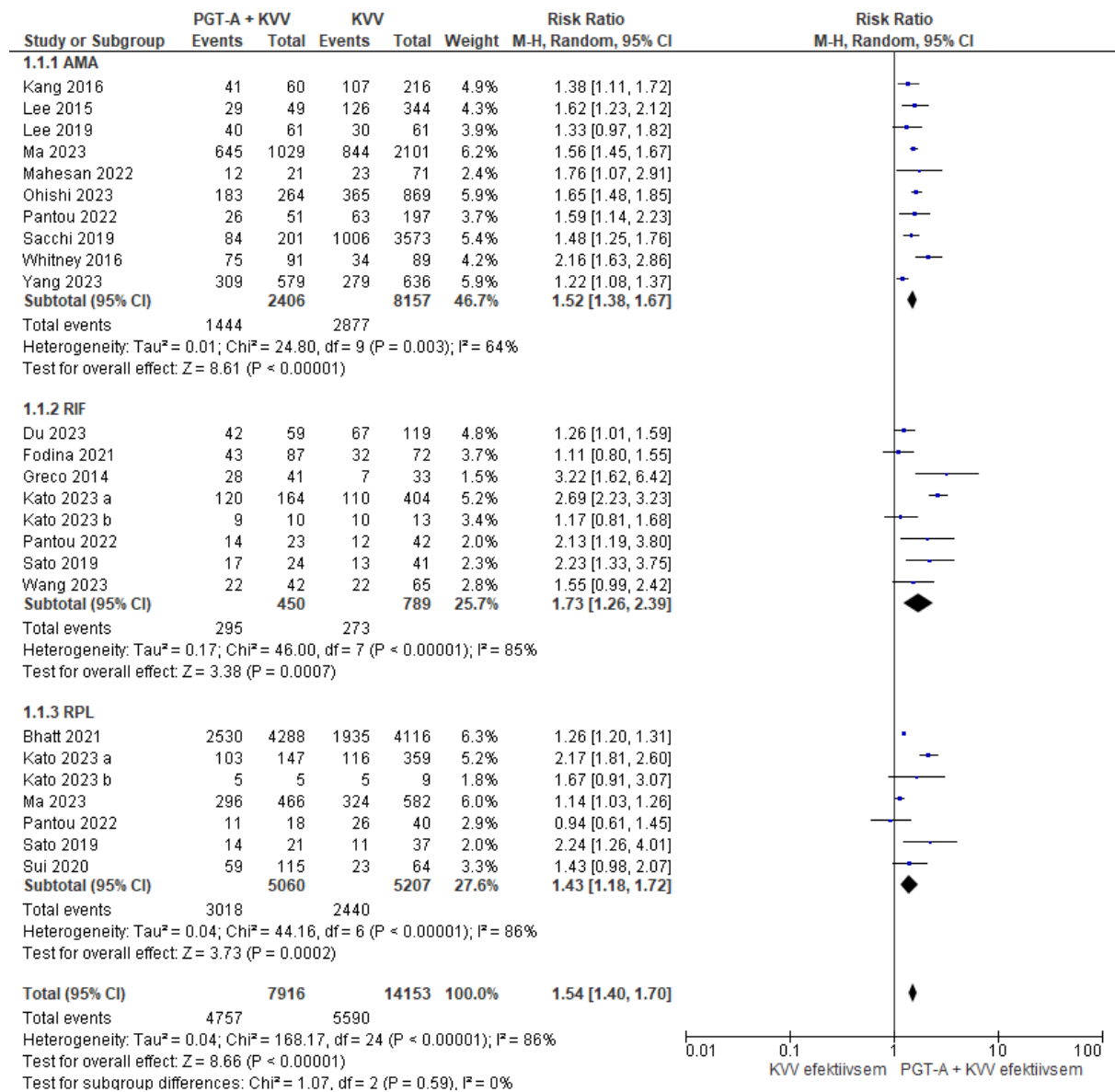
ravijuhendit/seisukohta PGT-A kohta, millest üks oli PubMedist leitud ravijuhendi uuem versioon. Kokku kaasati ravijuhendite ülevaatesse 11 ravijuhendit.

Teadusuuringute otsing PGT-A kulutõhususe kohta

Otsing viidi läbi andmebaasis PubMed märtsis 2023. aastal kasutades järgmisi otsisõnu: (preimplantation genetic testing OR preimplantation genetic screening OR preimplantation screening OR preimplantation genetic testing for aneuploidy OR preimplantation genetic testing for aneuploidy OR preimplantation genetic testing for aneuploidies) AND (cost-effectiveness OR cost-utility OR economic evaluation OR pharmacoeconomic). Pääringu tulemusena saadi 78 vastet.

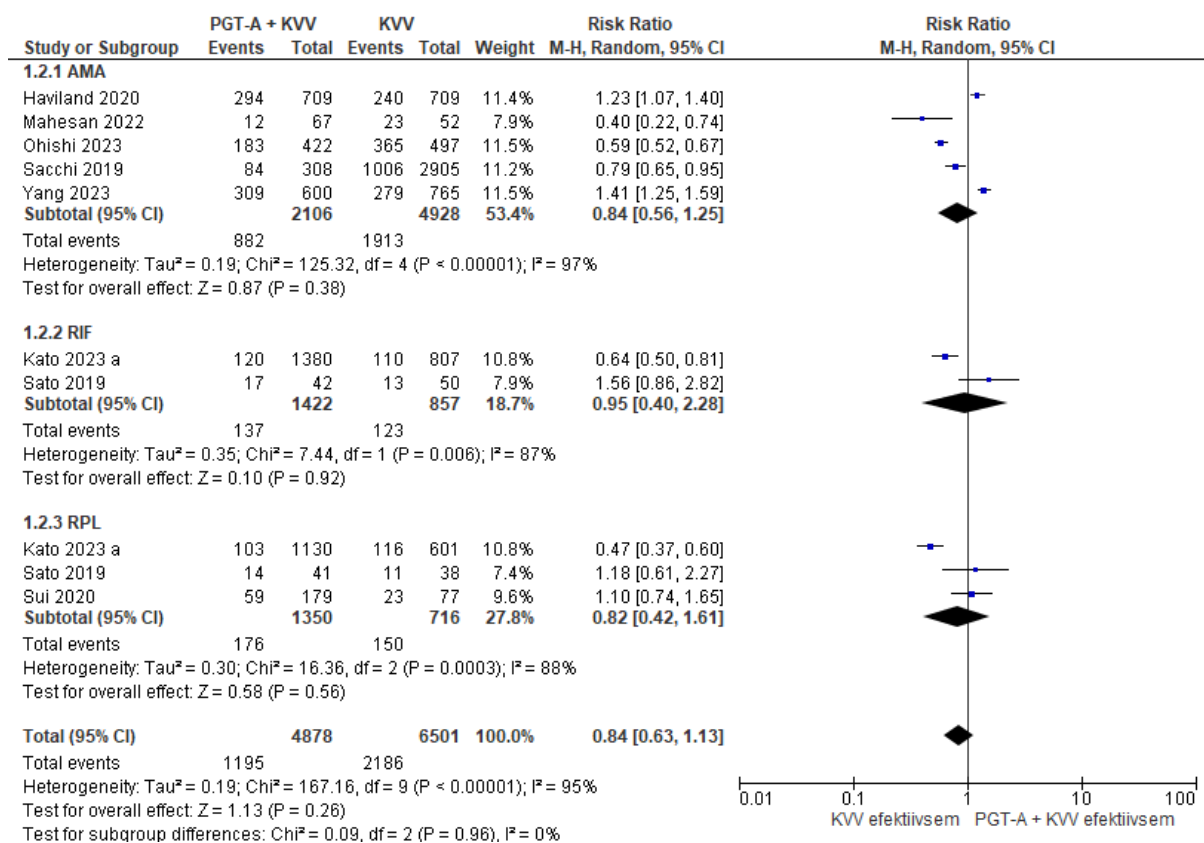
Kulutõhususe ülevaate algsed kaasamiskriteeriumid olid: 1) sihtrühm oli ebasoodsa prognoosiga KVV patsiendid, 2) sekkumiseks oli partnerannetuse teel loodud embrüote valimine siirdamiseks PGT-A alusel, kusjuures biopsia tehti blastotsüsti staadiumis ja aneuploidsust analüüsiti kogu genoomis, 3) võrdluseks oli KVV teostamine ilma PGT-A testita ning 4) analüüsis võeti arvesse nii tervisetulemeid kui ka kulusid. Kuna nendele kriteeriumitele vastas vaid kaks kulutõhususe uuringut, laiendati teist kriteeriumit ning ülevaatesse kaasati ka uuringud, milles biopsia tehti polaarkeha või lõigustuva embrüo staadiumis. Seitse artiklit vastas kaasamiskriteeriumitele, kuid üks (130) jäeti uuringumetoodika madala kvaliteedi tõttu kõrvale. Lisaks leiti üks artikkel kaasatud kulutõhususe uuringute viidetest, kuid jäeti kõrvale metoodika puuduliku raporteerimise tõttu (131). Kordusotsingul detsembris 2023 kaasamiskriteeriumitele vastavaid uusi uuringuid ei leitud. Kokku kaasati ülevaatesse kuus uuringut.

Lisa 3. Embrüote aneuploidsuse siirdamiseelse testimise efektiivsus: metaanalüüs



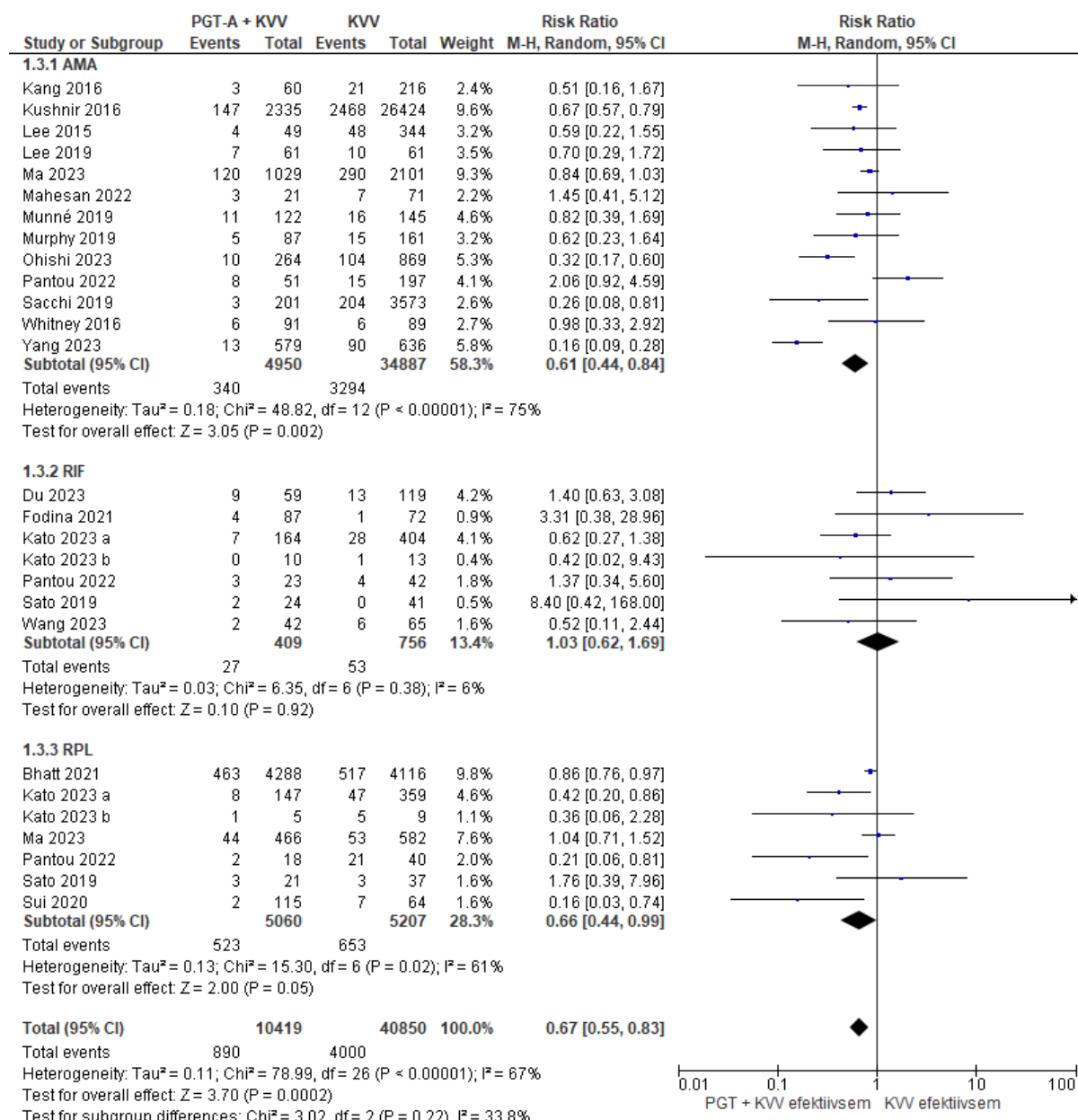
Joonis L3.1. Kliinilised rasedused ühe siirdamise kohta (38–40, 42, 43, 45, 47, 48, 50–52, 54–58, 60, 62, 64)

Lühendid: AMA – vanusriskiga naised, CI – usaldusintervall, KVV – kehaväline viljastamine, PGT-A – embrüote aneuploidsuse siirdamiseelne testimine, RIF – korduvalt ebaõnnestunud KVV-ga naised, RPL – korduvate raseduse katkemistega naised



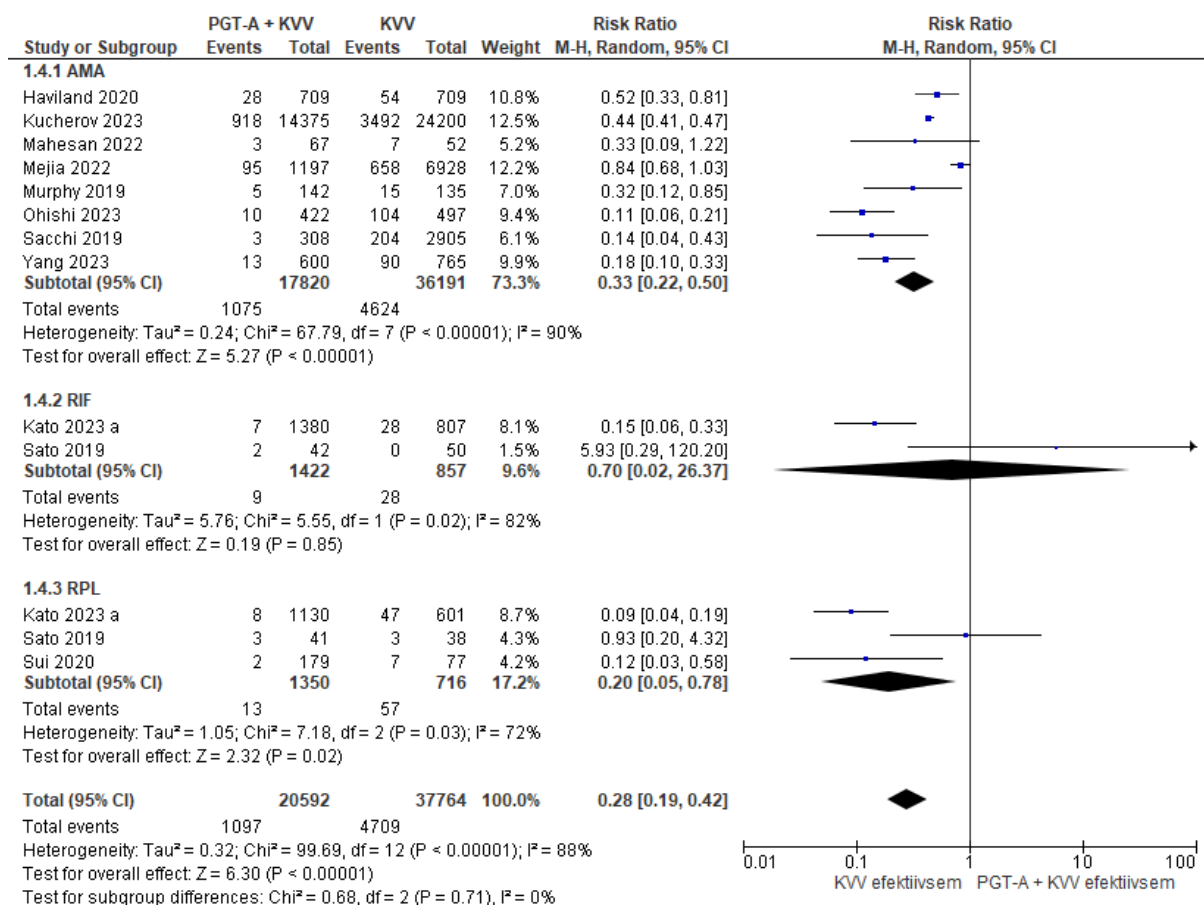
Joonis L3.2. Kliinilised rasedused ühe tsükli või naise kohta (38, 43, 47, 51, 53, 57, 58, 60)

Lühendid: AMA – vanusriskiga naised, CI – usaldusintervall, KVV – kehaväline viljastamine, PGT-A – embrüote aneuploidsuse siirdamiseelne testimine, RIF – korduvalt ebaõnnestunud KVV-ga naised, RPL – korduvate raseduse katkemistega naised



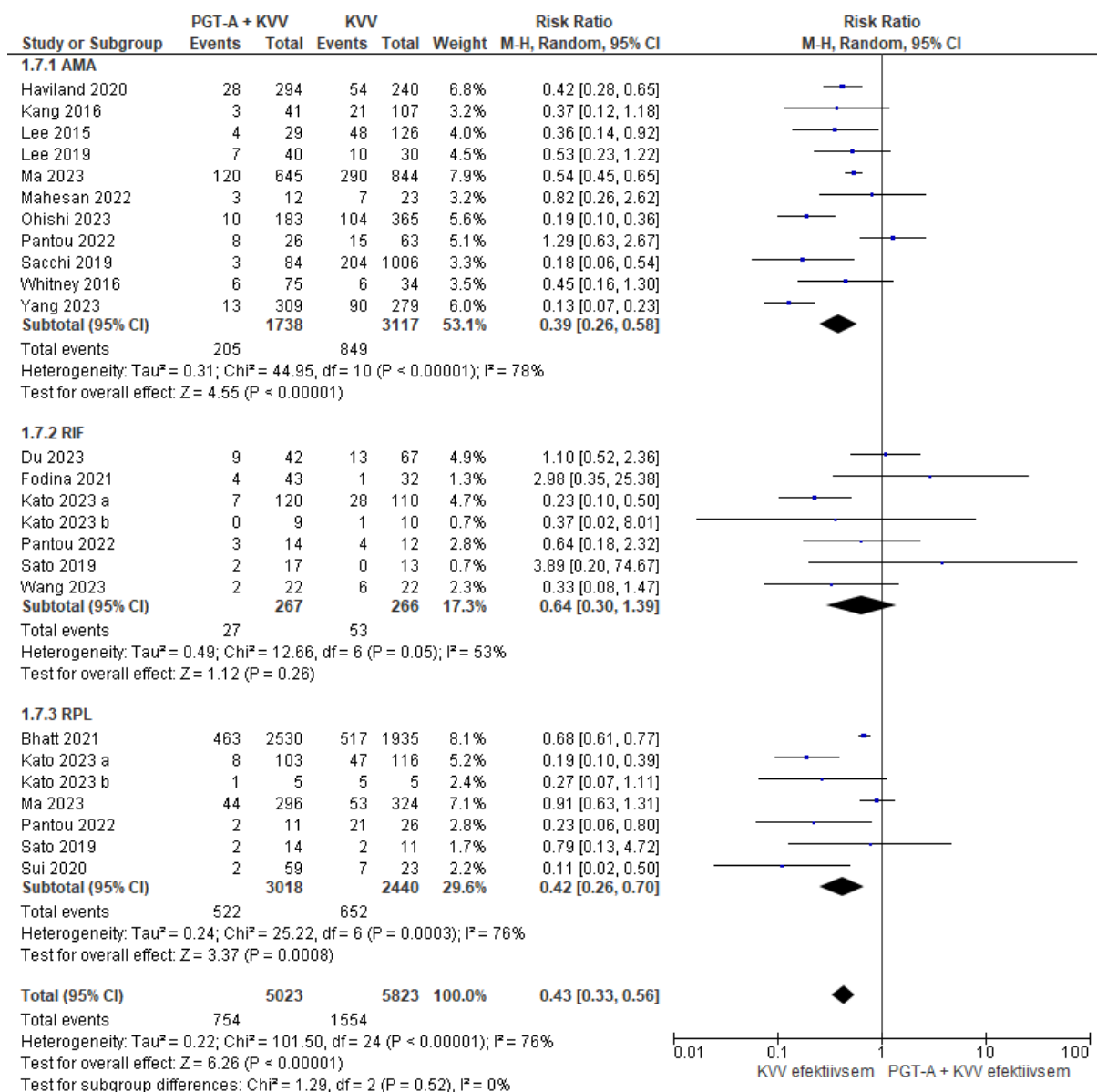
Joonis L3.3. Raseduse katkemised ühe siirdamise kohta (38–40, 42–45, 47–52, 54–58, 60–62)

Lühendid: AMA – vanusriskiga naised, CI – usaldusintervall, KVV – kehaväline viljastamine, PGT-A – embrüote aneuploidsuse siirdamiseelne testimine, RIF – korduvalt ebaõnnestunud KVV-ga naised, RPL – korduvate raseduse katkemistega naised



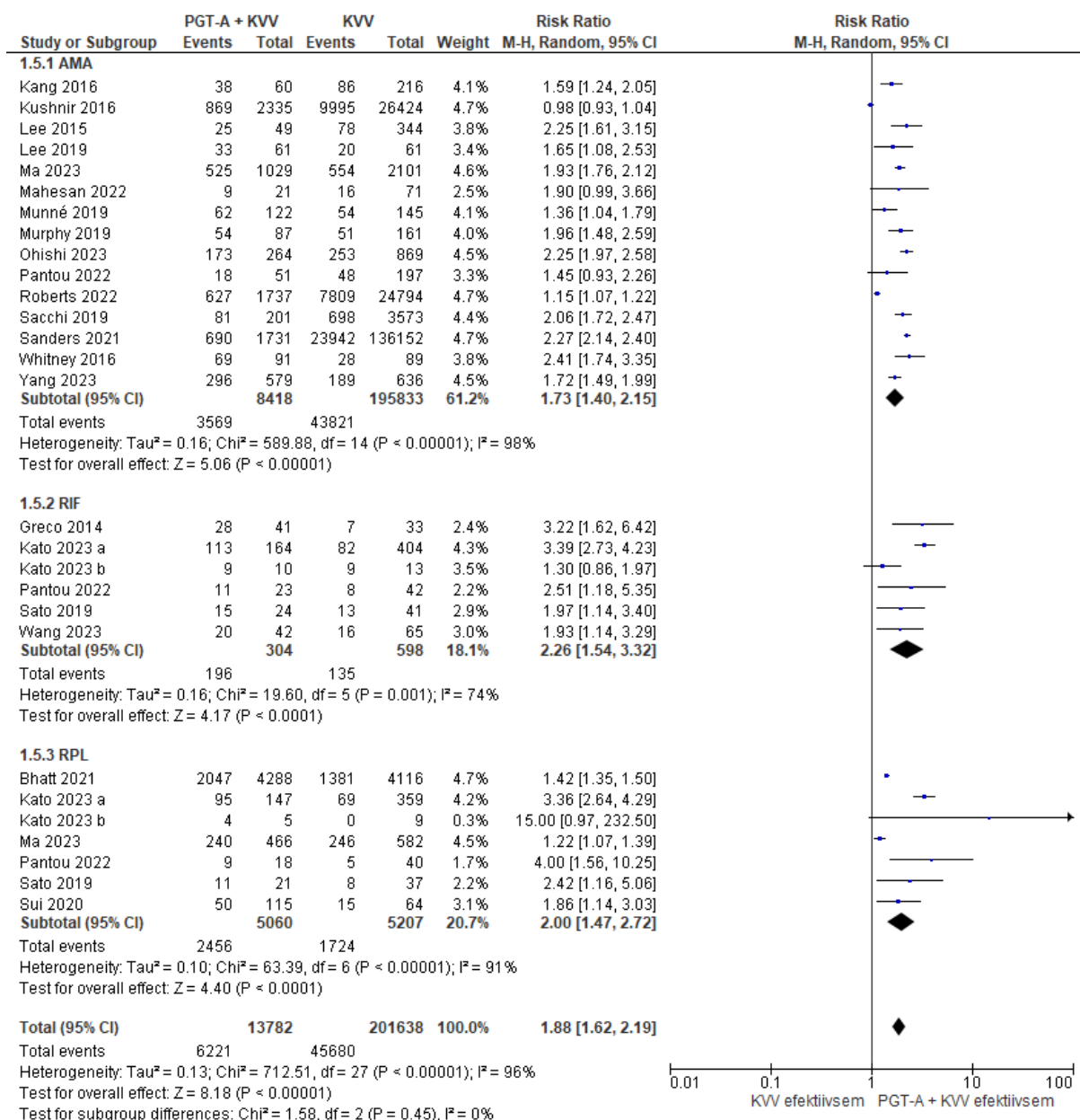
Joonis L3.4. Raseduse katkemised ühe tsükli või naise kohta (38, 43, 44, 46, 47, 51, 53, 57, 58, 60, 63)

Lühendid: AMA – vanusriskiga naised, CI – usaldusintervall, KVV – kehaväline viljastamine, PGT-A – embrüote aneuploiduse siirdamiseelne testimine, RIF – korduvalt ebaõnnestunud KVV-ga naised, RPL – korduvate raseduse katkemistega naised



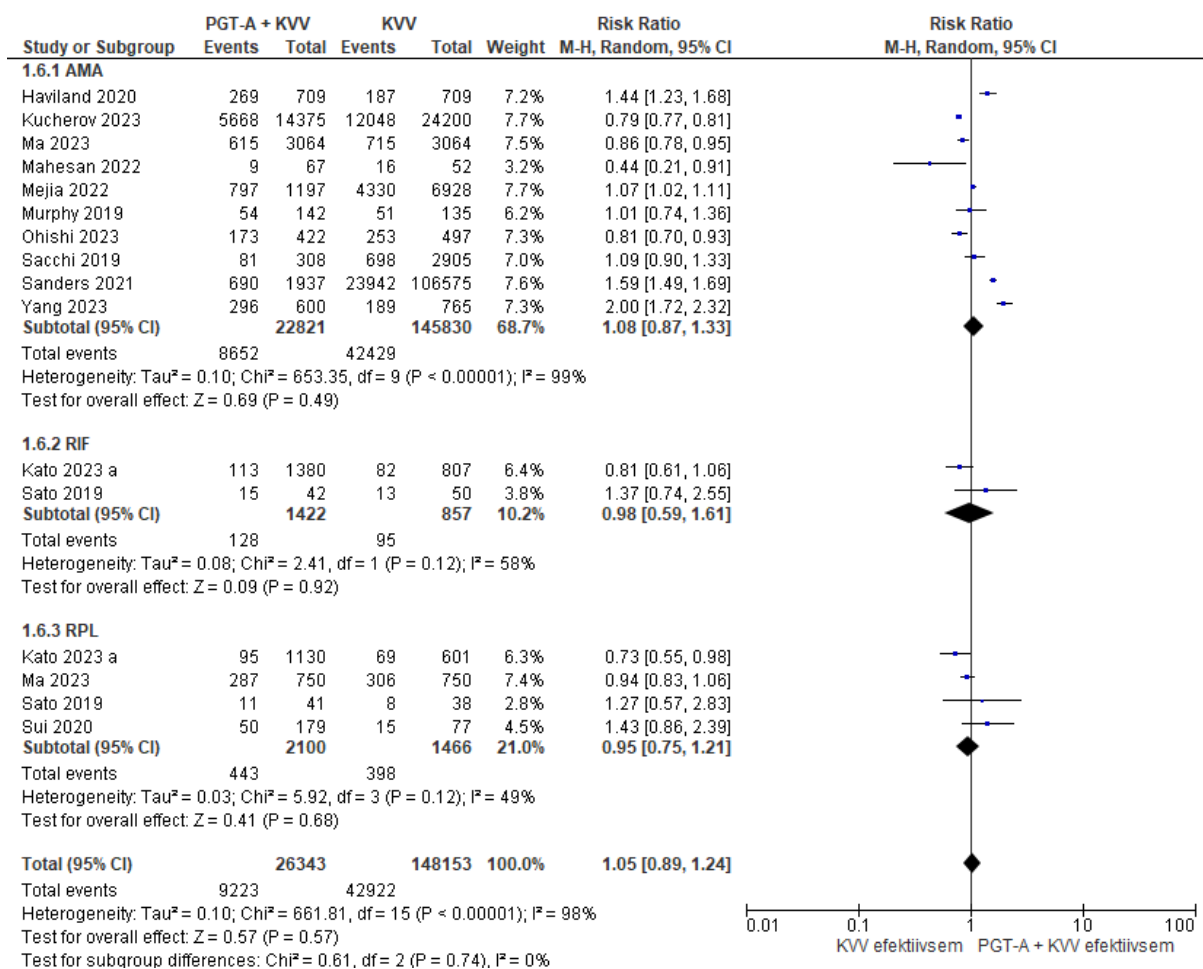
Joonis L3.5. Raseduse katkemised ühe kliinilise raseduse kohta (38–40, 42, 43, 45, 47, 48, 50–58, 60, 62)

Lühendid: AMA – vanusriskiga naised, CI – usaldusintervall, KVV – kehaväline viljastamine, PGT-A – embrüote aneuploidsuse siirdamiseelne testimine, RIF – korduvalt ebaõnnestunud KVV-ga naised, RPL – korduvate raseduse katkemistega naised



Joonis L3.6. Elussünnid ühe siirdamise kohta (38–44, 47–49, 52, 56–62, 64)

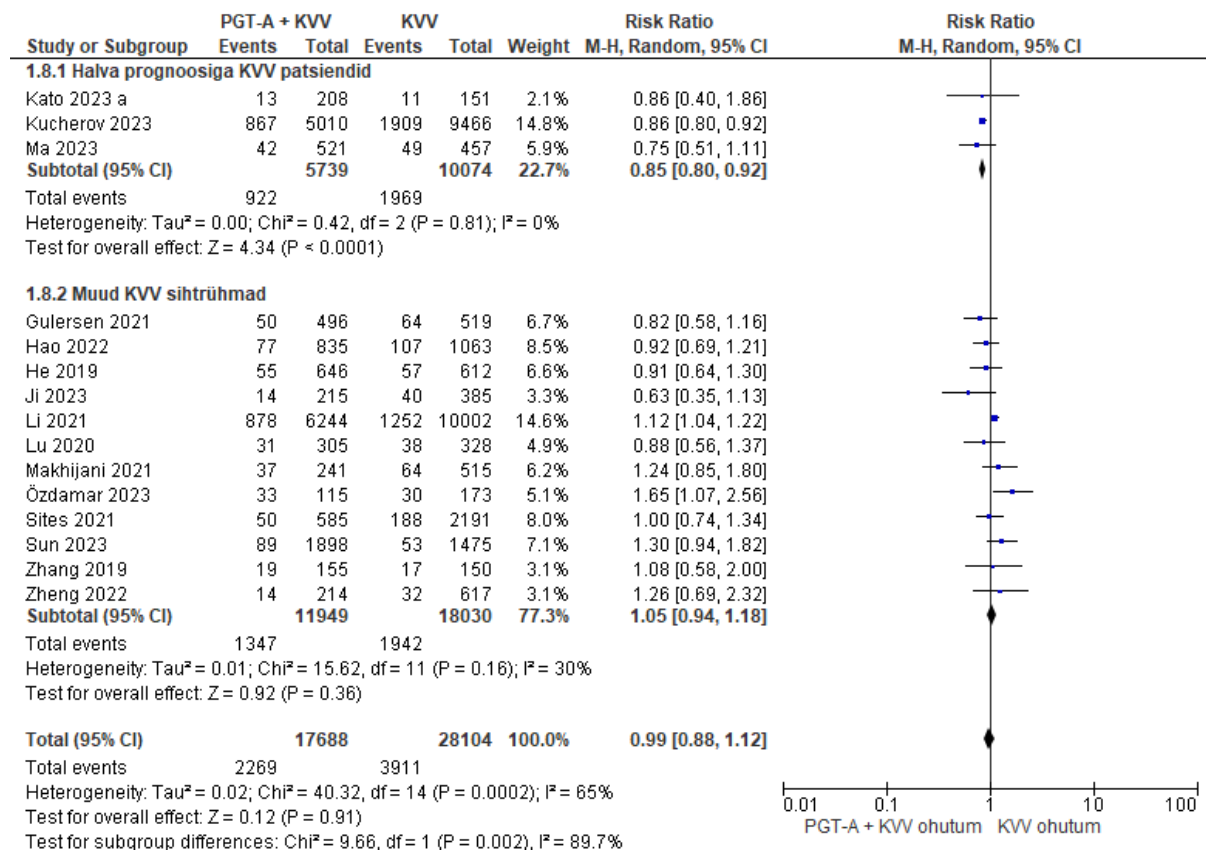
Lühendid: AMA – vanusriskiga naised, CI – usaldusintervall, KVV – kehaväline viljastamine, PGT-A – embrüote aneuploiduse siirdamiseelne testimine, RIF – korduvalt ebaõnnestunud KVV-ga naised, RPL – korduvate raseduse katkemistega naised



Joonis L3.7. Elussünnid ühe tsükli või naise kohta (38, 43–45, 45–47, 50, 51, 51, 53, 57–60, 63)

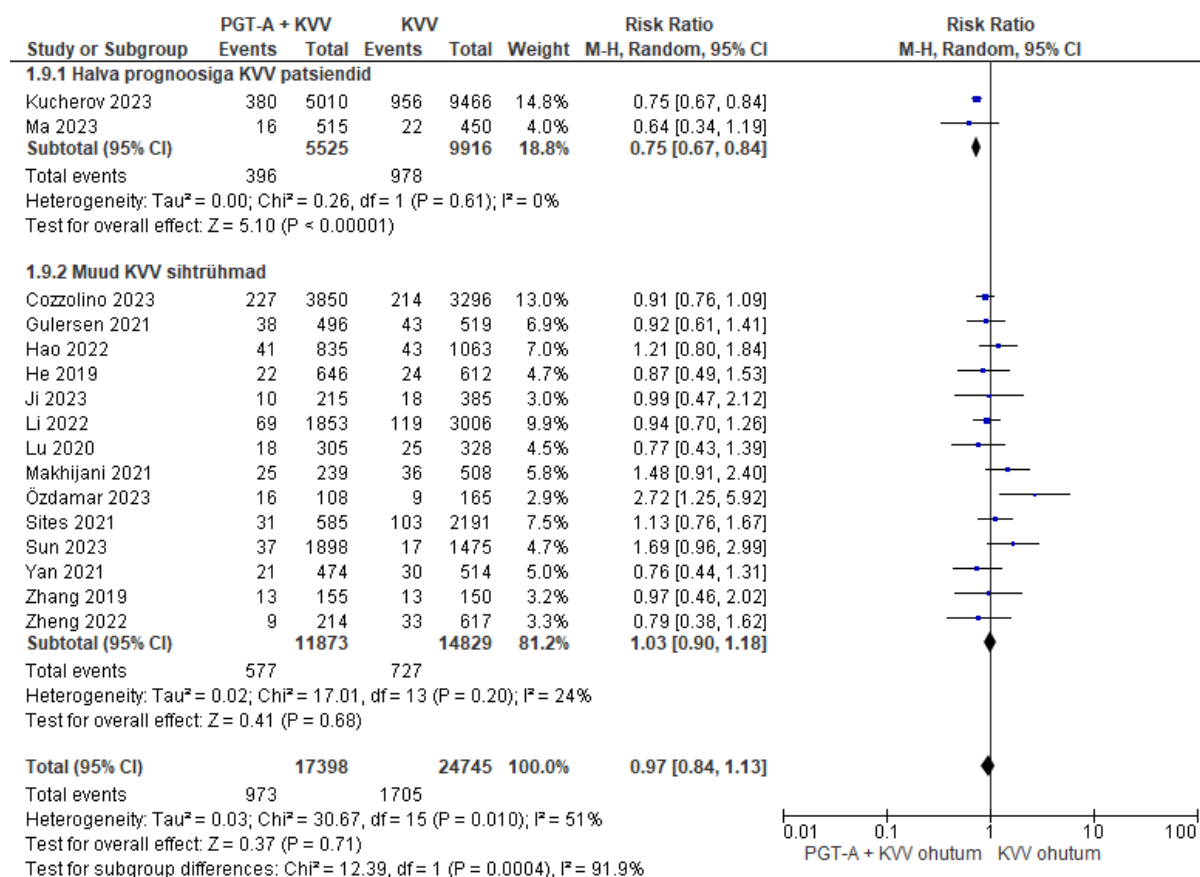
Lühendid: AMA – vanusriskiga naised, CI – usaldusintervall, KVV – kehaväline viljastamine, PGT-A – embrüote aneuploiduse siirdamiseelne testimine, RIF – korduvalt ebaõnnestunud KVV-ga naised, RPL – korduvate raseduse katkemistega naised

Lisa 4. Embrüote aneuploidsuse siirdamiseelse testimise ohutus: metaanalüüs



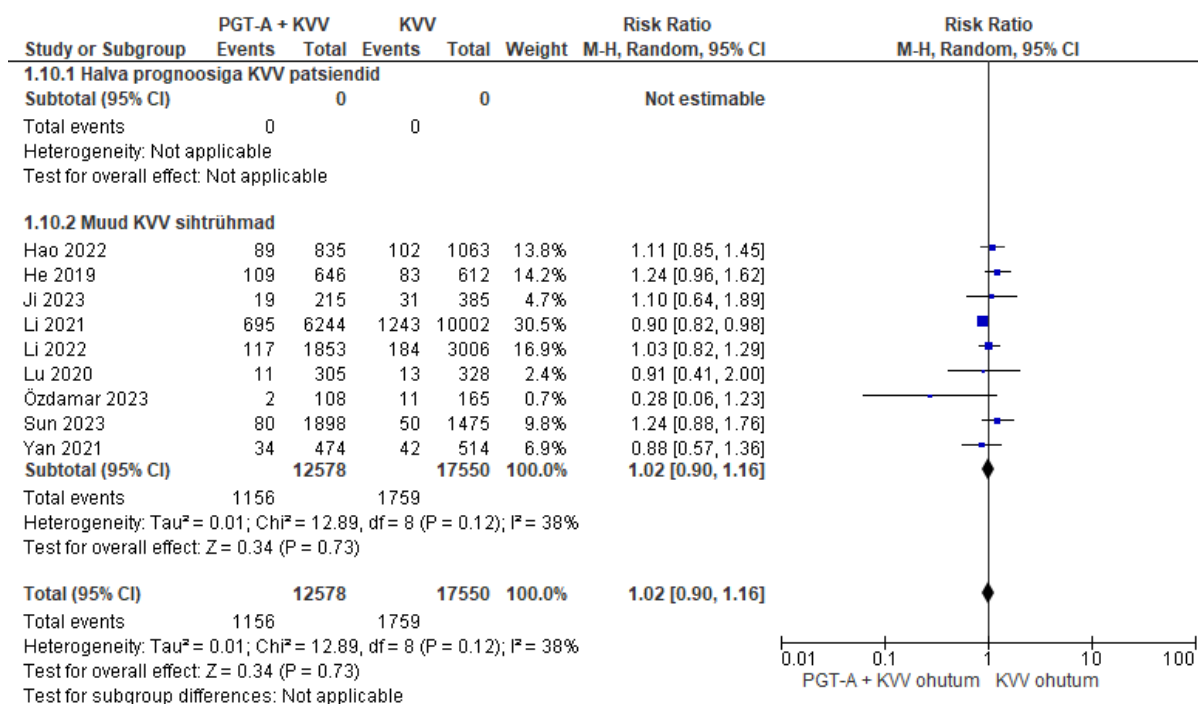
Joonis L4.1. Enneaegsuse (sünd enne 37. rasedusnädalat) risk (45, 51, 63, 65–73, 77, 79, 81)

Lühendid: CI – usaldusintervall, KVV – kehaväline viljastamine, PGT-A – embrüote aneuploidsuse siirdamiseelne testimine



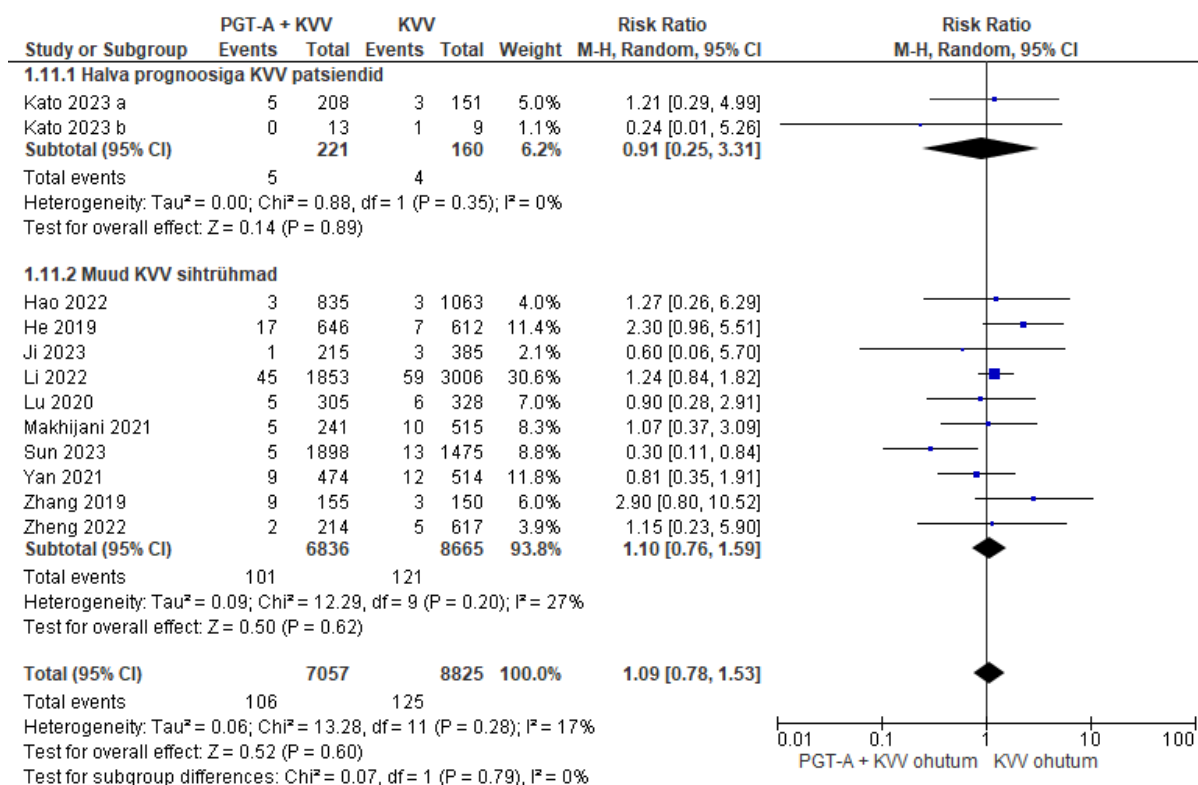
Joonis L4.2. Väikse sünnikaalu (< 2500 g) risk (45, 63, 65–74, 76, 77, 79, 80)

Lühendid: CI – usaldusintervall, KVV – kehaväline viljastamine, PGT-A – embrüote aneuploiduse siirdamiseelne testimine



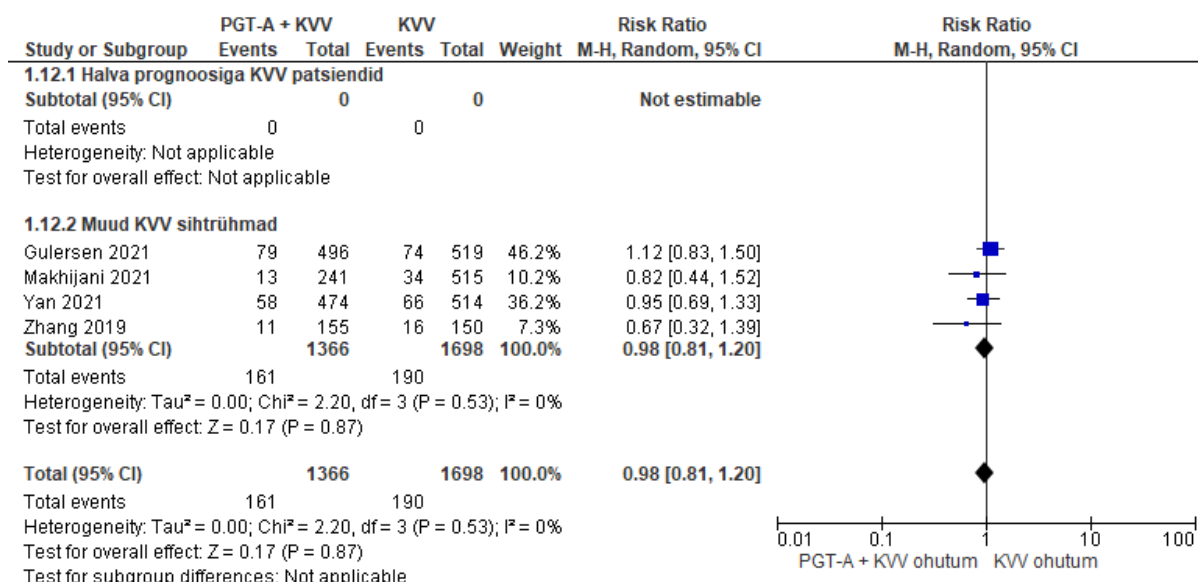
Joonis L4.3. Makrosoomia (sünnikaal > 4000 g) risk (65, 67, 69–71, 76, 77, 80, 81)

Lühendid: CI – usaldusintervall, KVV – kehaväline viljastamine, PGT-A – embrüote aneuploiduse siirdamiseelne testimine



Joonis L4.4. Sünnidefektide risk (50, 51, 66–71, 76, 77, 79, 80)

Lühendid: CI – usaldusintervall, KVV – kehaväline viljastamine, PGT-A – embrüote aneuploidsuse siirdamiseelne testimine



Joonis L4.5. Vastsündinu intensiivravi risk (68, 73, 76, 79)

Lühendid: CI – usaldusintervall, KVV – kehaväline viljastamine, PGT-A – embrüote aneuploidsuse siirdamiseelne testimine

Lisa 5. Kulutõhususe analüüsi metoodika lisad

Tabel L5.1. Kulude ja tervisetulemite valik tervishoiu rahastaja perspektiivist tehtud kulutõhususe analüüsis sõltuvalt sellest, kuidas mõõdetakse tervisekasu (101)

		Elus- sünd	QALY
Kulud			
Viljatusravi	Viljatuse diagnoosimine	✓	✓
	Kunstlik viljastamine	✓	✓
	Muu viljatusravi (nt psühholoogiline abi, viljatuse põhjuste ravi)	✓	✓
	Tervishoiuvälised kulud (nt transport, majutus)	×	×
Sünnitusabi ja günekoloogia	Rasedus	✓	✓
	Sünnitus	?	✓
	Ema ja lapse sünnitusjärgne jälgimine	?	✓
Lapse kasvatamine	Lapse kasvatamine, sh KVV-st tingitud tervisehäired	×	✓
Tootlikkus	Kaotatud tootlikkus viljatusravi tõttu	×	×
	Kaotatud tootlikkus raseduse ja lapsevanemaks olemise tõttu	×	×
	Pikaajalised sotsiaalsed mõjud (töötus, pensionid, maksud)	×	×
Tervisetulemid			
Laps	Vastsündinu tervis	(✓)	?
	Lapse- ja täiskasvanuea tervis, sh viljatusravi komplikatsioonid	×	?
	Lapse heaolu	×	×
Vanemad	Vanemate tervis, sh viljatusravi komplikatsioonid	×	✓
	Vanemate heaolu (nt lapsesoovi täitumine, kasvatusraskused)	×	×

Lühendid: KVV – kehaväline viljastamine, QALY – kvaliteetne eluaasta

Tabel L5.2. Arvutused elussünni, raseduse katke(sta)mise ja KVV-st loobumise tõenäosuse kohta KVV tervisetehnoloogiate hindamise raportis (11) esitatud andmete põhjal

	1. KVV tsükkel	2. KVV tsükkel	3. KVV tsükkel	≥ 4. KVV tsükkel	≥ 3. KVV tsükkel
≥ 36-aastaseid naisi (11)	1046	550	296	236	532
Rasedused					
...arv (11)	363	164	–	–	145
...% naistest	34,7%	20,1%	–	–	20,4%
Sünnitused					
...arv (11)	231	104	45	43	88
...% naistest	22,1%	18,9%	15,2%	18,2%	16,5%
...arv kumulatiivselt	231	335	380	423	423
...% naistest kumulatiivselt	22,1%	32,0%	36,3%	40,4%	40,4%
Raseduse katke(sta)mised					
...arv (11)	132	60	–	–	57
...% naistest	12,6%	10,9%	(29 ^a)	–	10,7%
...arv kumulatiivselt	132	192	–	–	249
...% naistest kumulatiivselt	12,6%	18,4%	(9,8%)	–	23,8%
KVV-st loobumised					
...arv ^b	265	150	–	–	–
...% naistest	25,3%	27,3%	–	–	–

Märkused: ^a raseduse katke(sta)miste arvu hinnang tugineb sünnituste arvu jagunemisele 3. ja ≥ 4. tsükli vahel.

^b KVV-st loobumiste arv arvutati järgmiselt: naiste arv järgmises KVV tsükli – naiste arv käesolevas KVV tsükli – käesolevas KVV tsükli sünnitanud naiste arv. KVV – kehaväline viljastamine

Tabel L5.3. Tervisekassa poolt rahastatavad KVV ravimid ja muud teenused (eksperdi hinnang)

KVV protsessi etapp	Ravim	Teenus (kood)
Munasarjade stimuleerimine ning munarakkude kogumine ja viljastamine	alfafollitropiin	Ärkamisruum, 1 tund (2112)
	alfalutropiin	Anesteesia kestus alla 0,5 (2201)
	alfakooriongonadotropiin	Anesteesia kestus 0,5–1 (2202)
	detafollitropiin	Eriarsti korduv vastuvõtt (3004)
	alfafollitropiin + alfalutropiin	Tervishoiuteenused päevaravis (3075)
	tsetroreliks	Päevakirurgia (3076)
	triptoreliin	Seemnerakkude eraldamine munandi bioptaadist (7392)
	letrosool	Vaginaalne ultraheliuuring (7954)
	ganireliks ^a	Vaagnapiirkonna ultraheliuuring (7958)
Embrüote külmutamine	–	–
	–	–
	–	–
	–	–
Embrüote sulatamine	–	–
	–	–
	–	–
	–	–
	–	–
Embrüote siirdamine, siirdamisjärgne aeg	naatriumenoksapariin	–
	düdrogesteroon	–
	deksametasoon	–
	metüülprednisoloon	–
	prednisoloon	–
östradiool	–	
Sperma ülduuring	–	–
	–	–
	–	–
	–	–
	–	–
Sperma kvaliteedi uuring	–	–
	–	–
automaatanalüsaatoritega	–	–

Märkused: ^a ravim/teenus ei kajastunud 2022. aasta statistikas

Lühendid: KVV – kehaväline viljastamine

Tabel L5.4. Embrüo külmutamised, sulatamised ja siirdamised ühe KVV tsükli alguse (teenus 7391) kohta Tervisekassa 2022. aasta N97 või Z31.2 koodiga raviarvete statistika (27) põhjal, ≥ 35-aastased naised

Teenus, kood	Arv kokku		Arv ühe KVV tsükli kohta	
	Teenused	Inimesed	Teenused	Inimesed
Kehaväline viljastamine (7391)	884	648	–	–
Embrüote külmutamine (7394)	1227	448	1,39	0,69
Embrüote sulatamine (7395)	690	437	0,78	0,67
Embrüote siirdamine (7393)	1188	744	1,34	1,15

Lühendid: KVV – kehaväline viljastamine

Tabel L5.5. Embrüote euploidsuse määr PGT-A efektiivsuse ülevaatesse kaasatud uuringutes

Allikas	Sihtrühm	Blastotsüstide arv	Euploidsete blastotsüstide osakaal
Du 2023 (55)	RIF	293	56,3%
Greco 2014 (64)	RIF	182	46,2%
Kato 2023a (51)	RIF, RPL	604	26,3%
Kato 2023b (50)	RIF, RPL	101	26,7%
Lee 2015 (62)	AMA	451	20,4%
Mahesan 2022 (47)	AMA	263	34,2%
Munné 2019 (61)	AMA	853	35,5%
Murphy 2019 (44)	AMA	1273	46,0%
Pantou 2022 (42)	RPL, RIF, AMA	628	31,5%
Sacchi 2019 (60)	AMA	770	40,8%
Sato 2019 (58)	RPL, RIF	360	24,7%
Wang 2023 (40)	RIF	154	55,2%
Yang 2023 (38)	AMA	1974	47,0%
Kaalutud keskmine			39,5%

Lühendid: AMA – vanusriskiga naised, RIF – korduvalt ebaõnnestunud KVV-ga naised, RPL – korduvate raseduse katkemistega naised

Tabel L5.6. Siirdamiste arvu vähenemine PGT-A rühmas PGT-A efektiivsuse ülevaatesse kaasatud uuringutes, kus patsiente jälgiti vähemalt ühe terve KVV tsükli jooksul

Allikas	Siht-rühm	Naiste arv		Siirdamiste arv		Siirdamisi naise kohta		Riski-suhe
		PGT-A	Kontroll	PGT-A	Kontroll	PGT-A	Kontroll	
Kato 2023a (51)	RIF	301	301	164	404	0,54	1,34	0,41
Kato 2023a (51)	RPL	240	240	147	359	0,61	1,50	0,41
Mahesan 2022 (47)	AMA	67	52	21	71	0,31	1,37	0,23
Murphy 2019 (44)	AMA	142	135	87	161	0,61	1,19	0,51
Sacchi 2019 (60)	AMA	308	2905	201	3573	0,65	1,23	0,53
Sato 2019 (58)	RPL	41	38	21	37	0,51	0,97	0,53
Sato 2019 (58)	RIF	42	50	24	41	0,57	0,82	0,70
Sui 2020 (57)	RPL	103	42	115	64	1,12	1,52	0,73
Yang 2023 (38)	AMA	530	579	579	636	1,09	1,10	0,99
KOKKU		1774	4342	1359	5346	0,77	1,23	0,62

Lühendid: AMA – vanusriskiga naised, KVV – kehaväline viljastamine, PGT-A – embrüote aneuploidsuse siirdamiseelne testimine, RIF – korduvalt ebaõnnestunud KVV-ga naised, RPL – korduvate raseduse katkemistega naised

The effectiveness and cost-effectiveness of preimplantation genetic testing for aneuploidy

Summary

Background: *In vitro* fertilisation (IVF) is an effective treatment method in infertile patients but may fail if aneuploid embryo is transferred, resulting in miscarriage or not achieving pregnancy. Preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) can improve treatment outcomes by helping to select only euploid embryos for transfer. As PGT-A requires an invasive embryo biopsy, the intervention should be indicated only to selected IVF patients.

Objective: To estimate the effectiveness, cost-effectiveness, and budget impact of PGT-A compared to standard practice (i.e. embryo selection based on morphological criteria) in poor-prognosis IVF patients in Estonia.

Methods: A systematic literature search was performed in PubMed to identify relevant guidelines and studies on the effectiveness, safety, and cost-effectiveness of PGT-A. A meta-analysis on the effectiveness and safety and a systematic review on the cost-effectiveness of PGT-A was conducted. A Markov cohort model and a budget impact model were constructed to estimate the cost-effectiveness and budgetary effects of PGT-A in Estonia.

Results: According to clinical guidelines and worldwide clinical practice, most relevant indications for PGT-A are advanced maternal age (AMA), repeated implantation failures (RIF), and repeated pregnancy losses (RPL). Based on the meta-analysis of 27 mainly observational studies, PGT-A is effective in reducing miscarriage rates in poor-prognosis IVF patients compared to standard practice. Although PGT-A is also effective in increasing live birth rates per transfer, the cumulative live birth rates (i.e. considering all embryo transfers resulting from one oocyte retrieval) were not statistically different between study groups. Meta-analysis of 21 studies did not reveal significant health risks with blastocyst biopsy.

Only six cost-effectiveness studies were found on PGT-A. In all studies, health gain was measured in added life years or avoided miscarriages, and the focus was on AMA patients only. Four studies out of six concluded that PGT-A is a cost-effective embryo selection method compared to standard practice, although no agreed cost-effectiveness threshold exists for incremental cost per selected health gain measures.

The incremental cost-effectiveness ratios were 121,700, 12,200, and 64,200 euros per added live birth, per avoided miscarriage, and per added quality-adjusted life-year, respectively. Using a cost-effectiveness threshold of 40,000 euros per added quality-adjusted life-year, PGT-A is not cost-effective in Estonia. Providing PGT-A to the poor-prognosis IVF patients would cost an additional 1,5 million and 803,000 euros annually for Estonian Health Insurance Fund compared to standard practice when up to three or only one test is being reimbursed, respectively.

Conclusions: Although PGT-A is effective in reducing miscarriage rates and leading to live births more quickly, the intervention is not cost-effective in poor-prognosis IVF patients in Estonia compared to standard practice.

Citation: Alloja J, Pöld M, Ehrenberg A, Juus E, Jürisson M. TTH65 Embrüote aneuploidsuse siirdamiseelse testimise efektiivsus ja kulutõhusus. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2024.