

TARTU ÜLIKOOL

Majandusteaduskond

Mikk Truve

NIPT TESTI KULUTÕHUSUS DOWNI SÜNDROOMI TUVASTAMISEKS EESTI
NÄITEL

Bakalaureusetöö

Juhendajad: nooremlektor Andres Võrk, analüütik Janika Alloja

Tartu 2025

Olen koostanud töö iseseisvalt. Kõik töö koostamisel kasutatud teiste autorite tööd, põhimõttelised seisukohad, kirjandusallikatest ja mujalt pärinevad andmed on viidatud.

	3
Sissejuhatus	4
Märksõnad	6
1. NIPT personaalmeditsiinis ja selle kulutõhusus	7
1.1. NIPT testi roll ja olemus personaalmeditsiinis	7
1.2. NIPT kulutõhususe analüüsimeetodid ja tulemused	8
2. NIPT-i kulutõhusus loote kromosoomianomaaliate tuvastamiseks Eesti näitel	14
2.1 Metoodika ja andmed	14
2.2 Tulemused ja arutelu	24
3. Kokkuvõte	28
Viidatud allikad	31
Summary	34

Sissejuhatus

Meditsiinitehnoloogia areng ning samal ajal tervishoiukulutuste kasv tekitab olukordi, kus tuleb hinnata erinevate uuenduslike meditsiiniliste protsesside/teenuste kulutõhusust, et läbi selle pakkuda inimestele efektiivsemaid tulemusi väiksema raha eest. Läbi kulutõhususe analüüside saab riik informatsiooni, milliste teenuste kasutamist soodustada ning millistest loobuda. Nii saab reformida kogu riigi tervishoiusüsteemi kulutõhusamaks ja üldiselt efektiivsemaks.

NIPT (*Non-invasive Prenatal Testing*) ehk sünnieelne loote kromosoomhaiguste sõeluuring on üks selliseid protseduure. NIPT testiga saab kontrollida loote tervislikku seisundit, lisaks tavapärasele sõeluuringutele, ning seda kasutatakse just kromosoomhaiguste varajaseks avastamiseks. NIPT ei anna küll 100% kindlusega teada, et lootel on vastav kromosoomhaigus, kuid kui test hindab haiguse olemasolu tõenäosust kõrgeks, siis saab teha loote kromosoomiuuringu, mis annab lõpliku vastuse. Praegu kasutatakse NIPT testi ainult riskirasedatel, seda testi kõrge hinna tõttu. (Tervisekassa, 2020)

Antud töö eesmärgiks on NIPT testi kulutõhususe hindamine kromosoomhaiguste tuvastamiseks loodetel Eesti näitel. Võrreldakse NIPT kulusid (skriiningtestid, ultrahelid, visiiditasud jms) raseduse lõpetamisega/lõppemisega seotud kuludega ning kromosoomihäirega lapse lisanduva tervisekuludega. Hüpoteesiks on, et NIPT laialdane kasutamine kõikidel rasedatel on kulutõhusam kui selle kasutamine kõigest riskirasedatel.

Bakalaureusetöö eesmärkide saavutamiseks tuleb läbida järgmised ülesanded :

- Nii personaalmeditsiini kui NIPT testi täpsema olemuse välja toomine.
- Otsustuspuu meetodi avamine ja selle koostamiseks vajalike andmete loetlemine.
- NIPT-i kohta varem tehtud tööde loetelu koostamine ja nende tulemuste avamine.
- NIPT testi kulutõhuse leidmine Downi sündroomi avastamiseks loodetel Eesti näitel universaalse testina ning võrrelda seda olukorraga, kus NIPT-i kasutatakse Downi sündroomi avastamiseks loodetel ainult riskirasedatel.
- Teha vajadusel vähemalt üks lisaanalüüs eelmises punktis saadud tulemus(t)ele.

Töö teoreetilises osas tutvustatakse nii personaalmeditsiini kui ka NIPT olemust. Samuti tuuakse välja NIPT-i varasemad kulutõhususe uuringud ja nende tulemused ning tuuakse välja erinevad meetodid meditsiiniliste teenuste tõhususe hindamiseks.

Empiirilises osas keskendutakse NIPT-i kulutõhususe analüüsile otsustuspuu meetodiga Eesti näitel. Kirjeldatakse otsustuspuu meetodit, eelduseid analüüsiks ning ka analüüsis kasutatavaid andmeid. Tuuakse välja konkreetne otsustuspuu, mis koostatakse SilverDecisions tarkvaraga, analüüs otsustuspuu põhjal ning hinnatakse analüüsi tulemusi. NIPT testi täpsuse hindamiseks kasutatakse varasemates töödes leitud hinnanguid. Saadud tulemustele tehakse vajadusel ka lisaanalüüse.

Töö jaoks ise andmeid ei koguta, vaid kasutatakse olemasolevaid Tervisekassa piirhindu tervishoiuteenuste loetelust. Kui vajalikke kulusid ei peaks leiduma Tervisekassa hinnakirjades ega statistikas, siis võetakse vastavad kulud varasematest NIPT testi kulutõhusust hindavatest töödest.

Märksõnad

NIPT - *Non-invasive Prenatal Test*. Mitteinvasiivne sünnieelne loote test.

ICER - *Incremental cost-effectiveness ratio*. Täiendkulu tõhususe määr.

Personaalmehitsiin - mehitsiini vorm, kus igale inimesele leitakse võimalikult individuaalne ennetus- või raviplaan, analüüsid inimese geneetilisi andmeid koos keskkonna-, tervisekäitumise ja tavapäraste haigusandmetega.

Iatrogenne - arsti tekitatud, ravist johtuv.

Kromosoomianomaalia - seisund, kus rakus on ebatavaline arv kromosoome.

1. NIPT personaalmeditsiinis ja selle kulutõhusus

1.1. NIPT testi roll ja olemus personaalmeditsiinis

Personaalmeditsiin on meditsiinis lähenemine, kus ravi määramiseks ja/või haiguste ennetamiseks patsiendi kõiki võimalikke terviseandmeid. Sinna alla lähevad nii geeniinfo, elukeskkond kui ka üldised eluviisid. Personaalmeditsiini eelis seisneb info rohkuses, mille põhjal meditsiinilist sekkumist planeerida või soovitusi anda. Läbi selle saavutatakse soovitud tulemus suurema tõenäosusega ning vähemate komplikatsioonidega ja lõppkokkuvõttes aitab see ka vähendada tervishoiukulutusi. (Aaviksoo et al., 2013)

Viimase 10-15 aastaga on jõutud olukorrani, ka Eestis, kus tänu tehnoloogia arengule on võimalik objektiivselt analüüsida kogu infot iga indiviidi kohta eraldi. IT-taristu on seega kvaliteetse personaalmeditsiini alustalaks, sest ükski inimene ei suudaks vajalikku andmemahutu hallata ning seda analüüsida. Teiseks oluliseks sisendiks on piisavalt suur geenitestide hulk, mida analüüsida. (Sotsiaalministeerium, 2018).

Personaalmeditsiinil on siiski kitsaskohti, mida järgmise paari aasta jooksul ei ole ilmselt võimalik ületada. Juba varem mainitud suur infohulk, mille põhjal personaalseid raviotsuseid langetada, tekitab samal ajal ka privaatsuse küsimuse, et kuidas tagada, et tundlikke terviseandmeid kasutatakse ainult konkreetsel otstarbel. Sama probleem, millega peavad väga paljud valdkonnad (pangandus, sotsiaalmeedia jne) tänapäeval tegelema. Ka ei ole veel olemas efektiivseid mooduseid, kuidas ravimeid toota just konkreetse indiviidi jaoks nii, et ei tekiks kõrvalmõjusid ja see ei oleks väga kallis. Probleemina saab välja tuua ka tervishoiutöötajate ettevalmistuse ja harimise personaalmeditsiini teenuste osas, et nad oleks valmis vastavaid teenuseid pakkuma. (Goetz & Schork, 2018)

NIPT testi olemus

NIPT testi eesmärk on varakult kindlaks teha lootel esinev kromosoomianomaalia ning antud test on selles väga efektiivne, näiteks trisoomia avastamisel on valepositiivsete testide tõenäosus alla 0,1%. Ka on test olemuselt pigem lihtne, sest vajab kõigest tavalist vereproovi. (Fairbrother et al., 2016)

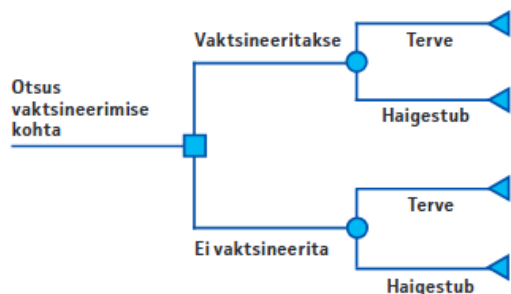
NIPT on levinud trisoomia 21 ehk Downi sündroomi varajaseks avastamiseks. USA andmetel tehtud töös tehti kindlaks, et nelja miljoni raseda naise testimisel oli NIPT Downi sündroomi avastamisel 28%-43% täpsem kui esimese trimestri uuring, Oscari test, ning integreeritud sõeluuring. Lisaks vähenes rohkem kui 95% võrra invasiivsete protseduuride arv ning enam kui 99% vähenes invasiivsete protseduuride tõttu katkenud raseduste arv, kui eelistati NIPT testi Oscari testile ja integreeritud sõeluuringule. NIPT oli seega nii täpsem kui ka ohutum lootele ja emale. Kokkuvõttes olid ka kulud NIPT-ga umbes 35% väiksemad, sest vähenesid nii invasiivsete protseduuride kulud kui ka kulud, mis on seotud Downi sündroomiga, sest kuigi NIPT ise on umbes 10 eurot kallim kui näiteks esimese trimestri uuring, ühe inimese kohta, siis tema efektiivsus Downi sündroomi avastamisel on olulisem kui testiga lisanduv kulu. (Song et al., 2013)

1.2. NIPT testi kulutõhususe analüüsimeetodid ja tulemused

Otsustuspuu

Empiirilises osas läbi viidavat kulutõhususe analüüsi tehakse otsustuspuu meetodiga. Majandusliku hindamise meetodina on otsustuspuu tervishoius väga levinud. Seda kasutatakse juhtudel kui ravil pole alati ühest tulemust, vaid tõenäosuste põhjal erinevad võimalikud lõpptulemused. Sobib kasutamiseks haiguste puhul, mis on üsna stabiilsed ehk haiguse areng ei ole väga kiire. Kiiremate muutuste puhul sobib paremini Markovi mudel. (Juus et al., 2014)

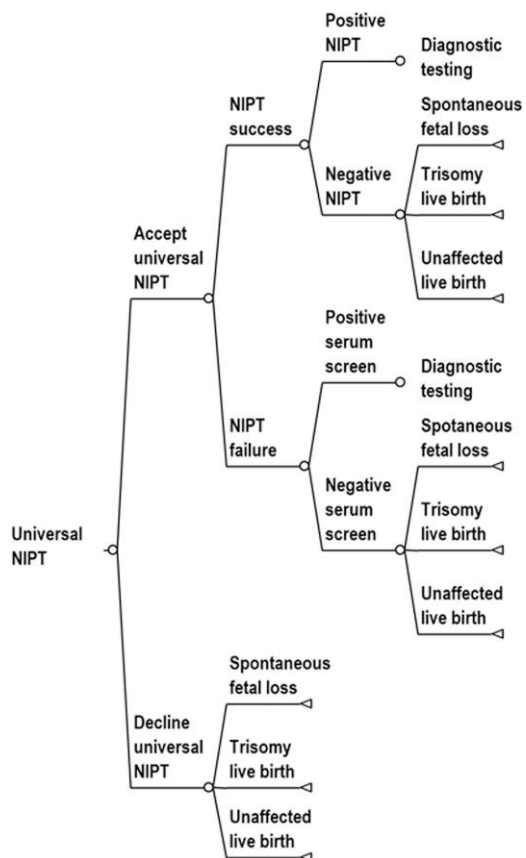
Olemuselt on otsustuspuu (joonis 1) diagramm, kus konkreetse terviseprobleemi lahendamisel tuuakse välja erinevad võimalikud valikud (joonisel 1.1 ruut), kas haiguse ravimisel ja/või ennetamisel, ning nende tulemid. Lisaks lisatakse otsustuspuu sõlmpunktidesse (joonisel 1 ringid) tõenäosused, et millise tõenäosusega, millisesse seisundisse, patsient peale oma valikut liigub. Tõenäosused on võimalik saada varasematest töödest või ka ise leida läbi erinevate mudelite. Ajaraam peab olema otsustuspuu kasutamiseks olema pigem lühike, sest muidu tekiks puule liigselt harusid ja konkreetse otsustuspuu haldamine ja analüüsimine muutuks liiga keeruliseks. (Juus et al., 2014)



Joonis 1. Otsustuspuu vaktsineerimise näitel.

Allikas: Juus et al., 2014

Konkreetsel juhul saab vaadata mingit meditsiinilist sekkumist, kus alguses langetatakse otsus, kas patsiendi või arsti poolt, ning otsuse langetamise järel tekivad erinevad võimalikud variandid, n-ö puuharud. Joonisel 2 on näha otsustuspuud, mis on tehtud universaalse NIPT kohta. Esmalt jaguneb otsustuspuu kaheks, lähtuvalt sellest, kas inimene aktsepteerib NIPT testi tegemisega või mitte. Keeldumise korral on asi lihtne, tekib kolm varianti - raseduse katkemine, elussünd komplikatsioonideta ja elussünd trisoomiaga. Juhul kui antakse luba NIPT-ks, siis on kaks järgnevat võimalikku varianti - NIPT õnnestub või ebaõnnestub. Testi õnnestumise korral saadakse kas positiivne, trisoomia olemasolu, või negatiivne, trisoomia puudumine, vastus. Positiivse vastuse korral tehakse täiendavaid teste ja sealt tekib uus otsustuspuu. Negatiivse vastuse korral jääb järele samad kolm varianti, mis NIPT testist keeldumise korral, sest võib tulla ka valenegatiivne tulemus ehk lapsel siiski esineb trisoomia. NIPT-i ebaõnnestumisel tehakse seerumi sõeluuring, mis on alternatiivne viis trisoomia avastamiseks. Positiivse seerumi sõeluuringu vastuse korral tehakse täiendavad uuringud, et saada täpsem vastus trisoomia olemasolu ja/või selle vormi kohta, negatiivse vastuse korral on jällegi varasemalt välja toodud kolm varianti - elussünd komplikatsioonideta, ootamatu raseduse katkemine ja sünnib laps trisoomiaga - , sest jällegi eksisteerib võimalus valenegatiivseks vastuseks. (Walker et al., 2015)



Joonis 2. Universaalse NIPT otsustuspuu.

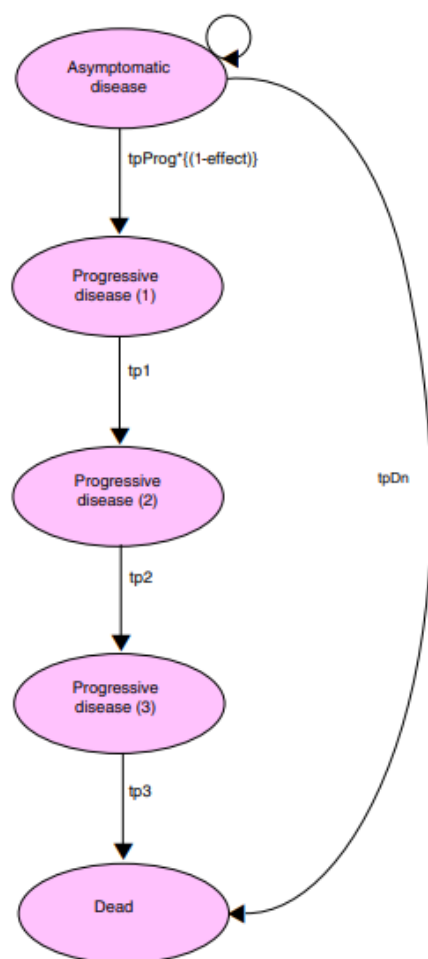
Allikas: Walker et al., 2015

Markovi mudel

Markovi mudel kirjeldab juhuslike protsesse, mille käigus minnakse üle ühest olekust teise. Eelkõige kasutatakse neid keskkondade ja probleemide modelleerimisel, kus aja jooksul toimuvad järjestikused stohhastilised liikumised. Markovi mudeleid on rakendust leidnud nii sotsiaalteadustes, rahanduses kui ka meditsiinis. Olukordades, kus otsustuspuu kasutamine oleks liiga keeruline, segadust tekitav, ehk tekib liiga palju harusid otsustuspuule, või tuleks teha liigselt üldistusi, saab selle asemel modelleerida just Markovi mudelitega. (Komorowski & Raffa, 2016)

Markovi mudeli kasutamiseks tervishoius, näiteks ravimi mõju haiguse raviks või haiguse kulgu aeglustamiseks, on vajalik defineerida haiguse etapid. Haiguse kulg saab olla

näiteks asümptomaatiline faas, progressiivne faas ja surm, kuid haigus võib liikuda ka otse asümptomaatilisesest faasist surmani. Patsient võib ka jääda pidama asümptomaatilisesse faasi või progressiivsesse faasi (joonisel 3 esimese ovaali juures olev tagasipöörduv nool) ilma, et haiguse kulg lõppeks surmaga. Samuti saab progressiivseid faase olla mitu, kui haiguse sümptomid avalduvad järjest raskemal kujul.



Joonis 3. Haiguse võimalik progress

Allikas: Briggs & Sculpher, 1998

Täiendkulu tõhususe määr

Täiendkulu tõhususe määr (*Incremental cost-effectiveness ratio* - ICER) on kulutõhususe analüüsist saadud suhtarv, mis näitab täiendkulu ühe ühiku kohta võrreldes alternatiivse tervisetehnoloogiaga. ICER saadakse kasutatava tervisetehnoloogia ja alternatiivse tervisetehnoloogia kulude vahe jagatud tulemite vahega. Piiratud ressursside jagamisel erinevate meditsiiniliste lähenemiste vahel on ICER üks olulisemaid näitajaid, mille põhjal otsuseid vastu võetakse. (Bambha, K., Kim, W., 2004)

$$ICER = \frac{C_1 - C_0}{E_1 - E_0} \quad (1)$$

kus C_1 - kasutatava tervisetehnoloogia hind

C_0 - alternatiivse tervisetehnoloogia hind

E_1 - kasutatava tervisetehnoloogia efektiivsus

E_0 - alternatiivse tervisetehnoloogia efektiivsus

2019. aastal Kanada andmetel läbi viidud analüüsis leiti, et kui kasutada NIPT universaalse testina, mida tehakse kõikidele rasedatele, siis on selle ICER 100000\$/QALY ehk kvaliteetse eluaasta juurde saamiseks tuleb maksta 100000 Kanada dollarit, võrreldes NIPT-i kasutamisel sõeluuringuna. Antud näitel ei olnud kulutõhus teha NIPT testi kõigile rasedatele ja soovitati Kanada tervishoius jätkata selle kasutamist sõeluuringuna. (Zhang, 2019)

Varasemate uurimuste tulemused

NIPT kulutõhususe analüüse, näiteks suunaga, kas kasutada seda sõeluuringuna või universaalse uuringuna kõikidel rasedatel ning ka võrdluses teiste kromosoomianomaaliat tuvastamise meetoditega, on läbi viidud mitmes erinevas riigis. Enamikel juhtudel on keskendunud mõnele konkreetsele kromosoomianomaaliale, nt Downi sündroom, või kahele-kolmele trisoomia variandile. Tulemused on riigiti erinevad, seega on oluline ka Eesti andmete põhjal läbi viia NIPT tasuvusanalüüs, mitte võtta üle mõne teise riigi tulemused.

USA näitel viidi 2015. aastal läbi uuring, kus osales 4 miljonit rasedat naist, milles keskenduti trisoomia variantidele T21 (Downi sündroom), T18 (Edwardsi sündrom) ja T13 (Patau sündroom). Sooviti teada saada, kas efektiivsem ja majanduslikult kasulikum oleks nende trisoomia variantide tuvastamiseks kasutada FTS (*First Trimester Screening*) skriiningut või NIPT testi. Meetodina kasutati juba varasemalt koostatud analüütilist otsustusmudelit, mida modifitseeriti vastavalt konkreetsetele vajadustele. Tulemuseks saadi, et NIPT testi kasutamisel avastati 15% rohkem trisoomia juhtumeid, invasiivsete protseduuride vajadus vähenes 88% ja meditsiinilise sekkumise põhjustatud katkenud raseduste arv vähenes 95% võrra. Majandusliku analüüsi tulemusena saadi, et kui NIPT testi hind jääb alla 453 dollari, siis on see ka majanduslikult kasulikum. (Fairbrother et al., 2015)

2019. aastal viidi Kanadas läbi uuring, kus võrreldi NIPT testi kasutamist universaalse testina kõikidel rasedatel, Downi sündroomi avastamiseks, olukorraga, kus NIPT-i kasutatakse sõeluuringuna riskirasedatel. Meetodina kasutati otsustuspuud ning analüüsi valimis oli 45605 rasedat, kelle andmetega viidi läbi mikrosimulatsioon 1000 korda. Simulatsioone viidi läbi erinevate testi hindadega vahemikus 150 - 400 Kanada dollarit. Analüüsi tulemusena saadi, et täiendkulu NIPT-i kasutamisel universaalse testina oleks 193 Kanada dollarit iga raseda kohta. Universaalse testiga avastati küll veidi rohkem Downi sündroomi juhtumeid, kuid kulud raseduse lõpuni olid 124076 dollarit universaalse testi puhul ning 47210 dollarit sõeluuringu puhul. Kokkuvõttes anti hinnang, et kasulikum oleks NIPT testi kasutada sõeluuringuna, mitte universaalse testina. (Zhang et al., 2019)

Hollandi andmetel viidi 2014. aastal läbi kulutõhususe analüüs, millega sooviti anda hinnang, kas üldse NIPT testi tuleks hakata kasutama ning kui selle kasutamine oleks vajalik Hollandi tervishoius, siis kas universaalse testina, asendamaks varasemalt kasutatud teste (nt FTS), või testida ainult rasedaid, kelle loodetel on kõrge risk Downi sündroomiks. Meetodina kasutati otsustusmudelit. Analüüsi tulemuseks saadi, et NIPT kasutamine sekundaarse testina tõstis Downi sündroomi juhtumi avastamise tõenäosust 36% võrra ning primaarse testina 54% võrra. Samuti vähenesid protseduuridest põhjustatud raseduse katkemised, vastavalt 44% ja 62% võrra. Samal ajal leiti, et NIPT-i kasutamisel sekundaarse testina kasvaksid tervishoiu kulud 21%, ICER avastatud juhtumi kohta oleks 94000 eurot, ning primaarse testina kasutamisel oleks kulude kasv 157%. Seljuhul ICER oleks 460000 eurot iga avastatud juhtumi kohta. Kokkuvõtvalt

anti soovitus võtta NIPT kasutusele, aga teha antud testi ainult juhtudel, kus on kõrge risk Downi sündroomiks. (Beulen et al., 2014)

Kokkuvõtvalt on näha, et NIPT puhul on tegemist väga efektiivse meetodiga erinevate kromosoomianomaaliate avastamiseks, seda kinnitavad erinevate riikide näited. Samal ajal pole aga ühene see, et mis määral ja kuidas tuleks NIPT testi rakendada tervishoius. Seega on äärmiselt oluline uurida NIPT-i kulutõhusust just Eesti andmetel, et mõista kuidas Eestis saaks antud testi kasutada kõige efektiivsemalt ja kulutõhusamalt.

2. NIPT-i kulutõhusus loote kromosoomianomaaliate tuvastamiseks Eesti näitel

2.1 Metoodika ja andmed

Empiirilises osas koostatakse kaks otsustuspuud - üks universaalse NIPT strateegia jaoks, kus tehakse NIPT test kõigile rasedatele, ning teine riskipõhise strateegia jaoks, kus NIPT tehakse ainult nendele rasedatele, kelle loodetel on kõrge risk Downi sündroomiks. Mõlemas puus on teekonnad alates esialgselt I trimestri sõeluuringust (OSCAR test), mis tehakse kõigile rasedatele, kuni kas lapse elussünni, raseduse katkemiseni või raseduse katkestamiseni. Otsustuspuu aluseks on Zhang et al. (2019) töös koostatud mudel, mida on kohandatud Eesti andmetele. Analüüsi tulemuseks on kahe strateegia kulude ja tulemuste võrdlus ning arvutatakse välja nii täiendkulu tõhususe määr kui ka kulu ühe lisa avastatud õige positiivse juhtumi kohta. Juhul kui leitav määr on madalam kui 20-40 tuhat eurot (antud piire kasutab Eesti Tervisekassa piirmäärana, millest alates tuleks rahastada tervisetehnoloogiaid (Centar 2022)), siis oleks põhjust muuta NIPT test universaalselt kasutatavaks.

Otsustuspuude jaoks vajalikud kulud, tõenäosused ja kasulikkused on toodud välja allpool olevates tabelites. Kulud on võetud Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelust ning tõenäosused ja kasulikkused välismaal varem tehtud sarnase sisuga uuringutest.

Kulud, tõenäosused ja kasulikkused

Tabel 1.

NIPT testi kulud

Nimetus	Ühiku hind (EUR)	Hulk (tk)	Kokku (EUR)
Eriarsti korduv vastuvõtt / Ämmaemanda vastuvõtt (30 min)	24,21	2	48,42
Loote rakuvaba DNA sünnieelne sõeluuring (NIPT) üksikraseduse korral	256,54	1	256,54
Kokku			304,96

Allikas: Autori koostatud Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu põhjal 2024 kevad seisuga

Tabel 2.

OSCAR testi kulud

Nimetus	Ühiku hind (EUR)	Hulk (tk)	Kokku (EUR)
Eriarsti esmane vastuvõtt / Ämmaemanda vastuvõtt (30 min)	36,96	2	73,92
Raseduse ultraheliuuring	31,14	1	31,14
Loote ultraheliuuring dopleriga	31,22	1	31,22
Sõeluuringud, hormoonuuringud, haigustekitajate	7,77	2	15,54

uuringud immuunmeetodil			
Kokku			151,82

Allikas: Autori koostatud Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu põhjal 2024 kevad seisuga

Tabel 3.

Diagnostilise testi kulud

Nimetus	Ühiku hind (EUR)	Hulk (tk)	Kokku (EUR)
Eriarsti vastuvõtt	24,21	1	24,21
Jämenõelabiopsia või punktsioon ultraheli või röntgeni kontrolli all	67,45	1	67,45
Kromosoomianalüüs koorionist	386,49	1	386,49
Kokku			478,15

Allikas: Autori koostatud Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu põhjal 2024 kevad seisuga

Tabel 4.

Lisakulud seoses uuringutega kromosomihäirete tuvastamiseks

Nimetus	Kulu (EUR)
Raseduse katkestamine	171,2
Iatrogenne/spontaanne katkemine	186,11
Downi sündroomiga lapse elussünd	1908,7

Allikas: Autori koostatud Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu põhjal 2024 kevad seisuga

Tabel 5.

Otsustuspuus kasutatavad tõenäosused

Nimetus	Tõenäosus (%)
Kromosoomihäire lootel	0.398
NIPTi õnnestumine	96
NIPTi sensitiivsus	99,2
NIPTi spetsiifilisus	95
Kõrge riskiga kromosoomihäirega loodete määr	85
Valepositiivsete määr	0,3
Iatrogeenne katkemine seoses diagnostilise testiga	0,11
Raseduse spontaanne katkemine kromosoomihäirega loote puhul	36
Raseduse katkestamine peale õige positiivset NIPTi	90

Allikad: Zhang et al., 2019; Alldred et al. 2017

Tabel 6.

Kasulikkused seoses uuringutega kromosoomihäirete tuvastamiseks

Nimetus	Kaal
Iatrogeenne/spontaanne katkemine	0,735
Raseduse katkestamine	0,771
Downi sündroomiga lapse elussünd	0,48
Kromosoomihäireta lapse sünd, kellele tehti sõeluuring ja NIPT	0,931
Kromosoomihäireta lapse sünd, kellele tehti sõeluuring, NIPT ja diagnostiline test	0,921

Allikas: Zhang et al., 2019

Otsustuspuud

Kahe järgneva otsustuspuu juures on selguse mõttes kasutatud kahte lihtsustust: diagnostika looteveeuuringu näol annab alati õige tulemuse ning negatiivse NIPT tulemuse ja terve lapse puhul raseduse spontaanset katkemist ei toimu.

Riskipõhise strateegia otsustuspuu

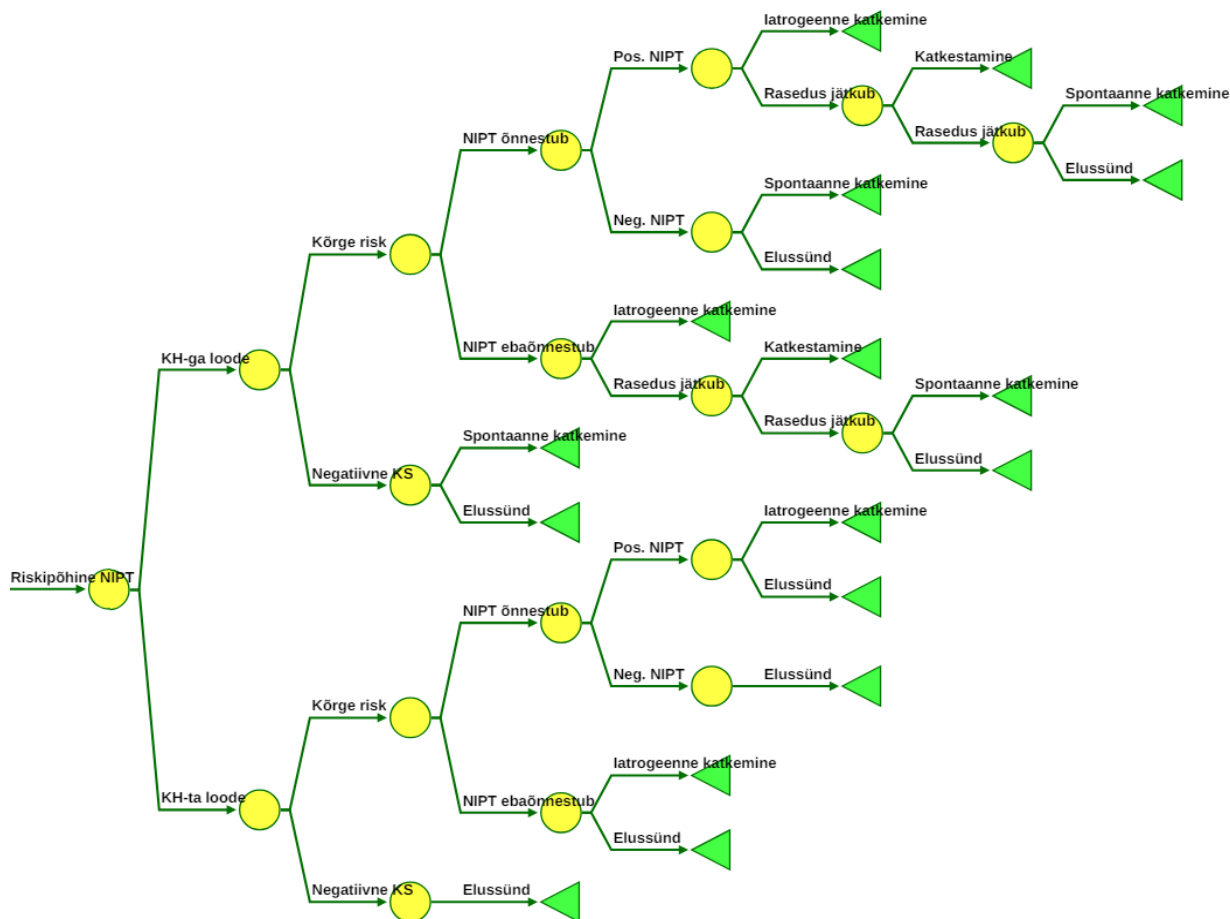
Riskipõhise strateegia otsustuspuus algab puu I trimestri sõeluuringuga, mille tulemusena jaguneb puu kaheks - ühes harus kromosoomihaigusega (KH-ga) ja teises kromosoomihaiguseta (KH-ta) looted. Edasi jagunevad sõeluuringu tulemuste põhjal looted kõrge riskiga (KH-ta loodete puhul on võimalus vale kõrgeks riskiks 5%) ja madal riskiga (negatiivne KS) loodeteks (KH-ga loodete puhul on vale madalaks riskiks tõenäosus 15%).

Kõigile kõrge riskiga loodetele tehakse NIPT, madala riskiga loodetele rohkem teste ei tehta ning järgneb kas elussünd (KH-ta loote puhul) või KH-ga loote puhul elussünd või spontaanne raseduse katkemine. Kõrge riskiga loodetele tehtud NIPT testi puhul on kaks

võimalust - kas test õnnestub või ebaõnnestub, ebaõnnestumise tõenäosus on umbes 4%. Ebaõnnestunud NIPT-le järgneb kohe diagnostiline test.

Ebaõnnestunud NIPT testile järgnenud diagnostilise testi puhul on väike tõenäosus (0,11%) protseduurist põhjustatud raseduse katkemisele, ülejäänud juhtudel rasedus jätkub. KH-ta juhtudel jätkub peale diagnostilist testi rasedus kas elussünni või iatrokeense katkemisega (tõenäosus varem välja toodud 0,11%). Juhul kui loode on KH-ga, on peale ebaõnnestunud NIPTi ja positiivset diagnostilise testi tulemust võimalik rasedus meditsiinilise sekkumisega katkestada, seda kasutab umbes 90% rasedatest. Juhtudel, kui rasedust ei katkestata, on 36% tõenäosus, et rasedus katkeb spontaanselt, ülejäänud juhtudel sünnib Downi sündroomiga laps.

Õnnestunud NIPTi puhul on tulemuseks kas positiivne või negatiivne vastus. KH-ta juhtudel on valepositiivsete määr 0,3% ning valele positiivsele järgneb diagnostiline test, mille puhul on väike tõenäosus iatrokeenseks katkemiseks, ülejäänud juhtudel sünnib ilma kormosoomihäireta laps. KH-ta loote negatiivsele NIPTle järgneb tavaline elussünd. KH-ga loote puhul kui test peaks olema negatiivne (valenegatiivse tõenäosus 8%) järgneb 64% tõenäosusega Downi sündroomiga lapse sünd, ülejäänud juhtudel toimub spontaanne raseduse katkemine. Positiivse NIPTi järel tehakse KH-ga lootele diagnostiline test, kus on võimalus iatrokeenseks katkemiseks, ülejäänud juhtudel (99,89%) kas rasedus katkestatakse (90% juhtudest) või kui otsustatakse rasedust jätkata, siis 64% kordadest sünnib Downi sündroomiga laps, vastasel juhul rasedus katkeb ootamatult



Joonis 4. Riskipõhise NIPTi otsustuspuu

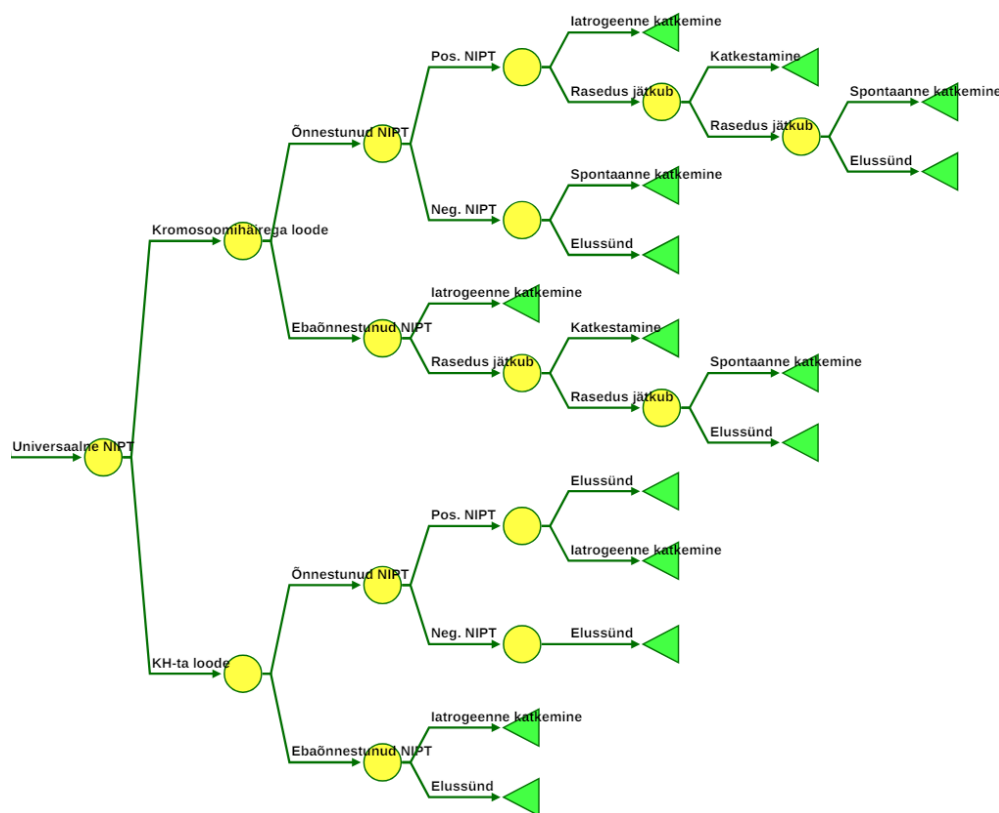
Allikas: Autori koostatud SilverDecisions tarkvaraga

Universaalse strateegia otsustuspuu

Universaalse strateegia peamiseks erinevuseks on riskipõhisega on, et kõigile rasedatele tehakse NIPT, mitte ainult kõrge riskiga rasedatele.

KH-ta loodete puhul järgneb ebaõnnestunud NIPTle diagnostiline test, selle puhul 0,11% tõenäosus iatrogenneks raseduse katkemiseks, muidu järgneb tavaline elussünd. Õnnestunud NIPT jaguneb positiivseks ja negatiivseks. Negatiivsele NIPT-le järgneb tavaline elussünd. Positiivse NIPTi puhul (valepositiivse NIPTi tõenäosus 0,3%) tehakse diagnostiline test ning kui diagnostika rasedust ei katkesta, siis sünnib kromosoomihäireta laps.

KH-ga loodete puhul järgneb ebaõnnestunud testile diagnostiline test, kus võimalus iatrogeneks katkemiseks, enamikel juhtudel rasedus jätkub ning positiivse tulemuse korral on võimalus rasedus katkestada, mida teeb 90% rasedatest. Raseduse jätkumisel sünnib kas Downi sündroomiga laps (64%) või rasedus katkeb spontaanselt. Õnnestunud NIPT jaguneb positiivseks ja negatiivseks (valenegatiivse tõenäosus 0,8%). Negatiivse korral kas laps sünnib Downi sündroomiga või rasedus katkeb ootamatult (vastavalt 64% ja 36%). Positiivse vastuse korral tehakse diagnostiline test, sellest põhjustatud raseduse katkemine 0,11% juhtudel, ning peale diagnostilist testi on võimalik rasedus katkestada (90% juhtudel). Muidu sünnib kas Downi sündroomiga laps (64%) või rasedus katkeb spontaanselt (36%).



Joonis 5. Universaalse NIPTi otsustuspuu

Allikas: Autori koostatud SilverDecisions tarkvaraga

Leitud juhtude arv ja avastatud juhu hind

Universaalse testimise kasulikkust saab ka hinnata selle järgi, kui palju juhte universaalne testimine avastab, võrreldes riskipõhise testimisega, ning mis on kulu ühe täiendava avastatud juhu kohta. Selleks tuleb kõigepealt leida, mitu positiivset juhtu universaalne test avastab rohkem kui riskipõhine. Algseks valimiks on 10000 rasedat. NIPT hind on saadud tabelist number 1 ning kõik vajalikud tõenäosused tabelist number 5.

Riskipõhise NIPTi avastatud juhtumid

Tabel 7.

Riskipõhise NIPT-ga avastatud õige positiivsete testide arv

		Valimi suurus (a)	Tõenäosus (b)	Tulemus = (a) * (b)
1.	KH-ga loode	10000	0,00398	39,8
2.	Kõrge riskiga	39,8	0,85	33,8
3.	Õnnestunud testi	33,8	0,96	32,5
4.	Õige positiivset	32,5	0,992	32,2

Allikas: Autori koostatud

Tabel 8.

Riskipõhise NIPT-ga avastatud valepositiivsete testide arv

		Valimi suurus (a)	Tõenäosus (b)	Tulemus = (a) * (b)
1.	KH-ta loode	10000	1-0,00398	9960,2
2.	Vale kõrge riskiga	9960,2	1-0,95	498,01
3.	Õnnestunud testi	498,01	0,96	478,1
4.	Valepositiivset	478,1	1-0,95	23,9

Allikas: Autori koostatud

Universaalse NIPT-ga avastatud juhtumid

Tabel 9.

Universaalse NIPT-ga avastatud õige positiivsete testide arv

		Valimi suurus (a)	Tõenäosus (b)	Tulemus = (a) * (b)
1.	KH-ga loode	10000	0,00398	39,8
3.	Õnnestunud testi	39,8	0,96	38,2
4.	Õige positiivset	38,2	0,992	37,9

Allikas: Autori koostatud

Tabel 10.

Universaalse NIPT-ga avastatud valepositiivsete testide arv

		Valimi suurus (a)	Tõenäosus (b)	Tulemus = (a) * (b)
1.	KH-ta loode	10000	1-0,00398	9960,2
3.	Õnnestunud testi	9960,2	0,96	9561,8
4.	Valepositiivset	9561,8	1-0,95	478,1

Allikas: Autori koostatud

NIPT kulud kokku

Tabel 11.

Riskipõhise ja universaalse strateegia kulud kokku

		Testide arv (a)	Ühe testi hind (EUR) (b)	Kulud kokku = (a) * (b)
1.	Riskipõhine	33,8 + 498 = 531,8	304,96	162177,72 eurot
2.	Universaalne	100000	304,96	3049600 eurot

Allikas: Autori koostatud tabelite 7. kuni 10. põhjal.

2.2 Tulemused ja arutelu

Peale puude koostamist ning kulude, tõenäosuste ja kasulikkuste lisamist saadi mõlema strateegia, nii riskipõhise kui universaalse, kohta nii eeldatav keskmine kulu kui ka keskmine kasulikkus. Antud tulemuste põhjal arvutati täiendkulu tõhususe määr ehk ICER. Teise tulemusena arvutati palju läheb universaalse strateegiaga maksma iga avastatud täiendav juht võrreldes riskipõhise strateegiaga.

Mõlema analüüsi tulemused on välja toodud allolevas tabelis, kus esimeses pooles on universaalse ja riskipõhise NIPT-i keskmiste kulude ja kasulikkuste kaudu arvutatud täiendkulu tõhususe määr (täpsem selgitus ja valem toodud välja 1.2 peatükis). Teises pooles on välja toodud universaalse ja riskipõhise NIPT strateegiate avastatud juhtude arvud ning kogukulud. Nende kahe näitaja muutuste põhjal on kõigepealt arvutatud mõlema strateegia kulu ühe avastatud juhu kohta ning saadud tulemuse ja kogukulude jagatisena saadakse kulu avastatud täiendava juhu kohta.

Tabel 12.

Otsustuspuude põhised analüüsi tulemused

		Universaalne NIPT (a)	Riskipõhine NIPT (b)	Muutus (a)-(b)
1.	Keskmine kulu (EUR)	328,44	172,42	156,02
2.	Keskmine kasulikkus	0,92984	0,92967	0,00017
3.	Täiendkulu tõhususe määr (EUR) <i>ICER</i> = 1. / 2.			917764,71
4.	Avastatud juhte (tk)	37,9	32,2	5,7
5.	Kulud kokku (EUR)	3049600	162177,72	2887422,28
6.	Kulu ühe avastatud juhu kohta = 5. / 4. (EUR)	80464,38	5036,58	75427,8
7.	Kulu avastatud täiendava juhu kohta = 6. / 5. (EUR)			6249,7

Allikas: Autori koostatud

Tundlikkusanalüüs

Praeguste hindade juures on universaalse strateegiaga ühe positiivse juhu avastamise hind 80464,38 eurot. Selleks, et hakata kaaluma universaalse strateegia kasutuselevõttu võiks, aga ühe avastatud õige positiivse juhu hind langeda 40000 euroni. 40000 euro piir on võetud Centari 2022. aasta lõpparuandest „Tervisetehnoloogiate hindamise protsess ja otsustuskriteeriumid Eestis”

40000 euroni jõudmiseks peaks hind langema umbes $(80464,38 - 40000) / 80464,38 = 0,502 = 50,2\%$ ehk ühe NIPT testi hind peaks langema 151,87 euro võrra, 153,09 euroni, eeldades, et I trimestri sõeluuringu hind jääb samaks ja samaks jääb ka avastatud positiivsete juhtude arv universaalse NIPTga.

Arutelu

Täiendkulu tõhususe määr

Kahe erineva strateegia, riskipõhine NIPT ja universaalne NIPT, millest praegu on kasutusel riskipõhine, võrdlemisel saadi täiendkulu tõhususe määraks 917764,71 eurot ehk universaalse strateegia rakendamisel Eestis oleks Tervisekassa lisakuluks ühe kvaliteetse eluaasta kohta 917764,71 eurot, mis ületab selgelt Tervisekassa seatud piirmäära 20-40000 eurot. Seega tuleks Downi sündroomi tuvastamiseks loodetel jätkata riskipõhise strateegiaga, sest universaalse strateegiaga avastatakse liiga vähe lisajuhte, võrreldes riskipõhise strateegia poolt avastatud juhtude arvuga.

Tulemus võiks muutuda, aga ilmselt mitte piisavalt, et mahtuda Tervisekassa rahastamise piiridesse, kui töös hinnatakse kõigi erinevate kromosoomianomaaliate tuvastamist NIPTga, praegu hinnati ainult Downi sündroomi tuvastamist. Tulemust võib ka mõjutada kui teha suur andmekorje, mille tulemusena saaks Eesti kohta kätte vajalikud tõenäosused ning kasulikkused, sest antud töös kasutati varasema töö andmeid. Selline andmekorje vajaks aga väga palju ressursse ja aega.

Kulu avastatud täiendava juhu kohta

Teise tulemusena saadi töös kulu, mis kaasneb iga täiendava positiivse NIPT testi tulemuse avastamiseks, kui võtta NIPT kasutusele universaalselt. Eesti näitel saadi selleks kuluks 6249,7 eurot. Võrdluspunktidenä toon välja kaks erinevat uurimust, mis on tehtud Kanda näitel. Antud näidete tulemused on välja toodud allpool olevates tabelites. Mõlemas uurimuses on välja toodud mõlema strateegia kohta nii avastatud juhtude arv kui ka kogukulu ning nende põhjal saab välja arvutada kulu avastatud täiendava juhu kohta. Samamoodi arvutati kulu täiendava juhu kohta ka antud töös saadud kogukulu ja avastatud juhtude arvu põhjal (tabel 12).

Tabel 13.

Kulu avastatud täiendava juhu kohta Kanda näitel nr 1

		Universaalne (1)	Riskipõhine (2)	Muutus (1) - (2)
1.	Kulu avastatud juhu kohta (CAD)	286428	67428,5	218999,5
2.	Avastatud juhte (tk)	297	295	2
3.	Kulu avastatud täiendava juhu kohta = 1. / 2. (CAD)			109499,75

Allikas: Autori koostatud Okun et al. (2014) andmete põhjal

Tabel 14.

Kulu avastatud täiendava juhu kohta Kanda näitel nr 2

		Universaalne (1)	Riskipõhine (2)	Muutus (1) - (2)
1.	Kulu avastatud juhu kohta (CAD)	124076	47210	76866
2.	Avastatud juhte (tk)	117	108	9
3.	Kulu avastatud täiendava juhu kohta = 1. / 2. (CAD)			8540,66

Allikas: Autori koostatud Zhang et al. (2019) andmete põhjal

Eurodesse ümber arvatuna on esimese näite kulu avastatud täiendava juhu kohta umbes 73530,18 eurot ning teisel näitel umbes 5736,8 eurot.

Antud töös leitud tulemusega (kulu täiendatud avastatud juhu kohta on 6249,7 eurot) võrreldes on esimeses Kanada uurimuses leitud kulu oluliselt suurem, peaaegu 12 korda, ning teise näite puhul arvatud kulu on umbes 9% väiksem. Kahe Kanada näite võrdlemisel saame, et 5 aastaga vähenes kulu täiendatud avastatud juhu kohta peaaegu 13 korda.

Suhteline erinevus riskipõhise ja universaalse strateegia kuludes avastatud juhu kohta antud töös on umbes 15,97 korda, Okun et al. näites 4,25 korda ja Zhang et al. näites 2,63 korda. Seega on antud töö näites oluliselt suurem vahe mitu juhtu rohkem avastati universaalse strateegiaga võrreldes riskipõhise, täpsemalt avastati 17,7% rohkem juhte. Kahes Kanada näitel tehtud uurimuses avastati vastavalt 0,7% ja 8,3% rohkem positiivseid juhte universaalse strateegiaga.

3. Kokkuvõte

Meditsiinitehnoloogia areng on pakkumas järjest enam uuenduslikke lahendusi erinevate tervisemurede tuvastamiseks, ennetamiseks ja/või ravimiseks. Üheks selliseks protseduuriks on ka NIPT (*Non-invasive Prenatal Testing*), mida kasutatakse praegu kromosoomianomaaliate tuvastamiseks ainult riskirasedatel. Samas sobiva hinna ja efektiivsuse korral oleks mõistlik üle minna universaalsele testimisele, mis tähendaks, et NIPT tehakse kõigile rasedatele.

Töö teoreetilises osas avati personaalmeditsiini olemust, kirjeldati selle eelist tavameditsiini ees ning toodi välja ka selle kitsaskohad. Lisaks kirjeldati täpsemalt NIPT-i ja toodi välja varasemate uurimuste tulemused, kus uuriti NIPT-i kulutõhusust. Teoreetilise osa teises pooles kirjeldati kolme meditsiiniteenuste kulutõhususe arvutamisel kasutatavat meetodit, millest kahte, otsustuspuud ja ICERi, kasutati ka antud töös. Kolmandat, Markovi mudelit, ei kasutatud, kuna see sobib pigem olukordadeks, kus haiguse kulg võib kiiresti muutuda, aga kromosoomianomaaliate puhul seda karta ei ole.

Universaalse NIPT testi kulutõhususe hindamiseks koostati kaks otsustuspuud, millest üks käsitles riskipõhist ja teine universaalset strateegiat. Otsustuspuu tehti Zhang et al. 2019. aasta töös tehtud otsustuspuude põhjal ning kasutati osaliselt ka antud töös välja toodud

tõenäosuseid ja kasulikkuseid. Ülejäänud vajalikud tõenäosused saadi Alldred et al. 2017. aasta tööst. Selleks, et antud tulemus vastaks ikkagi Eesti tingimustele kasutati töös meditsiinilise protseduuride ja juhtumite hindadeks Eesti Tervisekassa hinnakirjas olevaid hindu.

Analüüsi esimeseks tulemuseks saadi, et universaalse strateegia rakendamise täiendkulu tõhususe määraks 917764,71 eurot, mida võrreldi Tervisekassa välja pakutud määraga, et Tervisekassa kaaluks antud strateegia kasutamist, mis on maksimaalselt 40000 eurot. Universaalse NIPT strateegia määr on umbes 25 korda kõrgem kui Tervisekassa maksimaalne määr ehk saab järeldada, et praeguste hindadega ei ole mõistlik üle minna universaalse NIPT strateegiale Downi sündroomi tuvastamiseks loodetel. Praegune erinevus Tervisekassa piirmäära ja täiendkulu tõhususe määra vahel on nii suur, et on raske näha, et hindade kerge langus või NIPT tehnoloogia mõningane areng muudaks selle piisavalt kuluefektiivseks, et saaks kaaluda selle universaalset kasutuselevõttu.

Teise tulemusena arvatati välja palju maksab ühe positiivse lisajuhu avastamine universaalse strateegiaga, võrreldes riskipõhise strateegiaga ning võrreldi seda kahe erineva varasemalt Kanada näitel tehtud tööga. Eesti näitel saadi kuluks avastatud täiendava juhu kohta 6249,7 eurot, kahes Kanada näites saadi samaks kuluks vastavalt 73530,18 eurot ja 5736,8 eurot. Antud töö tulemuse võrdlemisel kahe Kanada näitega saame, et esimeses näites oli kulu avastatud täiendava juhu kohta umbes 1200% kõrgem, aga teises umbes 9% madalam. Kahe Kanada tulemuse omavahel võrdlemisel on kulu avastatud täiendava juhu kohta vähenenud ligi 13 korda 5 aastaga, sest esimene töö tehti aastal 2014 ning teine 2019. aastal. Lisaks võrreldi kolme uurimuse universaalse strateegia ja riskipõhise strateegia kulusid avastatud juhtumi kohta. Eesti näitel olid universaalse strateegia kulud ligi 16 korda kõrgemad, Kanada 2014. aasta näitel 4,25 korda kõrgemad ning 2019. aastal tehtud Kanada uurimuses 2,63 korda kõrgemad. Viimase tulemusena saadi, et Eestis avastati universaalse NIPT-ga 17,7% rohkem õige positiivseid juhtumeid, esimeses Kanada näites 0,7% ning hilisemas 8,3% rohkem.

Tundlikkusanalüüsi raames arvatati välja, mis peaks olema NIPT testi hind, et ühe õige positiivse juhtumi avastamine maksaks alla 40000 euro. Hetkeseisuga on see hind 80464,38 eurot juhtumi kohta ehk 40000 euro peale saamiseks tuleks kulu vähendada 50,2% võrra ja kui

eeldada, et muud kulud ja NIPT efektiivsus jääb samaks, siis peab NIPT testi hind langema praeguselt 304,96 eurolt 153,09 euroni.

Viidatud allikad

1. Aaviksoo, A., Järvan, K., Lepik, K., Konso, P. (2013). *Analüüs personaalmeditsiini rakendamise võimalustest Eestis*. Eesti Arengufond. <https://arenguseire.ee/wp-content/uploads/2022/04/analuus-personaalmeditsiooni-rakendamise-voimalustest-eezis.pdf>
2. Bambha, K., Kim, W. (2004) Cost-effectiveness analysis and incremental cost-effectiveness ratios uses and pitfalls. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 16(6), p519-526
3. Beulen, L., Grutter, J., Faas, B., Feenstra, I., van Vugt, J., Bekker, M. (2014) The consequences of implementing non-invasive prenatal testing in Dutch national health care: a cost-effectiveness analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 182, pp 53-61. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.08.028>
4. Briggs, A., Schulpher, A. (1998) An Introduction to Markov Modelling for Economic Evaluation. *Pharmacoeconomics*, 13(4), pp 397-409.
5. Fairbrother G., Burigo J., Sharon T. & Song K., (2016) Prenatal screening for fetal aneuploidies with cell-free DNA in the general pregnancy population: a cost-effectiveness analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 29(7), 1160-1164, [10.3109/14767058.2015.1038703](https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1038703)
6. Goetz, L., Schork, N. (2018) Personalized medicine: motivation, challenges, and progress. *Fertility and Sterility*, 109(6), pp 952-963, <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.006>
7. Juus, E., Lutsar, K., Võrk, A., Saluse, A., Kiiver, R.-A. (2014) Modelleerimine terviseökonoomikas otsustuspuu ja Markovi mudeli abil. *Eesti Arst*, 93(11), 627–632. <https://ojs.utlib.ee/index.php/EA/article/view/12099/7209>
8. Komorowski, M., Raffa, J. (2016). Markov Models and Cost Effectiveness Analysis: Applications in Medical Research. *Secondary Analysis of Electronic Health Records* (pp 351-367). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-319-43742-2_24

9. Song, K., Musci, T., Caughey, A. (2013) Clinical utility and cost of non-invasive prenatal testing with cfDNA analysis in high-risk women based on a US population. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 26(12), 1180-1185, [10.3109/14767058.2013.770464](https://doi.org/10.3109/14767058.2013.770464)
10. Sotsiaalministeerium. (2018). *Geeniprojekt: 100 000 geeniproovi koos, 2019. aastal saab geenivaramuga liituda veel vähemalt 50 000 inimest*. [Pressiteade]. <https://www.sm.ee/uudised/geeniprojekt-100-000-geeniproovi-koos-2019-aastal-saab-geenivaramuga-liituda-veel-vahevalt>
11. Tartu Ülikool. (2015). *Feasibility Study for Personalised Medicine in Estonia: Clinical Approach*. Sotsiaalministeerium. https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid_ja_tegevused/Personaalmehitsiin/feasibility_study_for_personalised_medicine_in_estonia.pdf
12. Tervisekassa. (2020, 10. jaanuar) *Haigekassa hakkas rahastama NIPT testi*. <https://www.tervisekassa.ee/uudised/haigekassa-hakkas-rahastama-nipt-testi>
13. Walker, B., Nelson, R., Jackson, R., Grenache, G., Ashwood, R., Schmidt, R. (2015) A Cost-Effectiveness Analysis of First Trimester Non-Invasive Prenatal Screening for Fetal Trisomies in the United States. *PLOS ONE*, 10(7), <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131402>
14. Zhang W., Mohammadi T., Sou J., Anis AH. (2019) Cost-effectiveness of prenatal screening and diagnostic strategies for Down syndrome: A microsimulation modeling analysis. *PLoS ONE*, 14(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225281>
15. Alldred S.K., Takwoingi Y., Guo B., Pennant M., Deeks J.J., Neilson J.P., Alfirevic Z. (2017) First trimester ultrasound tests alone or in combination with first trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012600>
16. Centar. (2022) *Tervisetehnoloogiate hindamise protsess ja otsustuskriteeriumid Eestis*. Ravimitootjate Liit. <https://centar.ee/pdf/ee/2022-TTH-Eestis.pdf>

17. N. Okun, M. Teitelbaum, T. Huang, C. S. Dewa, J. S. Hoch. (2014) The price of performance: a cost and performance analysis of the implementation of cell-free fetal DNA testing for Down syndrome in Ontario, Canada. *Prenatal Diagnosis*, 34(4).
<https://doi.org/10.1002/pd.4311>

Summary

NIPT test's cost-effectiveness for detecting Down syndrome on the example of Estonia

Medical technology is developing rapidly, and this has made it necessary to evaluate different technologies' cost effectiveness, so we could provide better healthcare with lower costs to the people.

One such procedure is NIPT (Non-invasive Prenatal Test) and with NIPT we can detect chromosomal abnormalities in fetuses earlier than we have been able before. Right now, NIPT is used only for high-risk pregnancies, because of its high cost. But in recent years technology has become more available and cheaper, so there is a case to analyze if we should use NIPT universally for all pregnancies. The aim of this bachelor's thesis is to evaluate if NIPT with our current medical procedures' prices is effective enough to use it universally. It is done through a decision tree and then the results are analyzed with ICER (Incremental cost-effectiveness ratio).

To achieve the objectives of the bachelor's thesis, the following tasks must be completed:

- Describing the precise nature of both personalized medicine and NIPT.
- Interpreting the decision tree method and listing the data needed to compose it.
- Creating a list of previous works on NIPT and interpreting their results.
- Finding the cost-effectiveness of the NIPT test for detecting Down syndrome in fetuses as a universal test on the example of Estonia and comparing it with the situation where NIPT is used to detect Down syndrome in fetuses only in high-risk pregnancies.
- If necessary, perform at least one additional analysis on the result(s) obtained in the previous point.

In the theoretical part of the thesis there is the introduction of personalized medicine and more specifically NIPT and there is an overview of earlier works on this topic. In the second part

of the theoretical part there are descriptions of three analyzing methods that are used for evaluating medical procedures and technologies.

The empirical part's focus is on analyzing the cost-effectiveness of universally used NIPT. Firstly, we describe the inputs for the decision tree, what they are and where we got the data, then we compose two different decision trees, one for universal NIPT and the other one for when NIPT is used only for high-risk pregnancies. Decision trees give us the average price and effectiveness for both strategies, universal and only high-risk.

Average price for universal NIPT was 328,44 EUR and the effectiveness 0,92984. Same numbers for the risk-based strategy were 172,42 EUR and 0,92967. With those numbers we were able to calculate the ICER for universal strategy and it was 917764,71 EUR. So, the health-care system should pay an extra of 917764,71 EUR for every QALY. 40000 EUR is the amount in Estonia that is low enough to consider implementing the new medical strategy, so right now NIPT universal strategy's cost is 25 times higher than that amount, and the conclusion is that the universal NIPT strategy is not effective enough to implement right now.

Another result was calculated - the cost of detecting one additional positive case with a universal strategy compared to a risk-based strategy and compared it with two different previous works on the Canadian example. In the Estonian example, the cost per discovered additional case was 6249,7 euros, in the two Canadian examples, the same cost was 73530,18 euros and 5736,8 euros, respectively. Comparing the results of this work with the two Canadian examples, we find that in the first example the cost per additional case discovered was about 1200% higher, but in the second one it was about 9% lower.

In addition, the three studies compared the costs per detected case of the universal strategy and the risk-based strategy. In the example of Estonia, the costs of the universal strategy were almost 16 times higher, in the example of Canada in 2014, they were 4.25 times higher, and in the Canadian study conducted in 2019, they were 2.63 times higher. As a result of the latter, 17.7% more true positive cases were detected in Estonia with universal NIPT, 0.7% more in the first Canadian example and 8.3% more in the later one.

As part of the sensitivity analysis, it was calculated what the price of the NIPT test should be, so that the detection of one correct positive case would cost less than 40000 euros. At the moment, this price is 80464,38 euros per case, that is, in order to get 40000 euros, the cost should be reduced by 50,2%, and if we assume that other costs and the effectiveness of NIPT remain the same, then the price of the NIPT test must decrease from the current 304,96 euros to 153,09 to the euro.

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Mikk Truve, annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose „NIPT loote kromosoomianomaaliade tuvastamiseks kulutõhususe analüüsimeetodid ja nende rakendamine Eesti näitel”, mille juhendajad on Andres Võrk ja Janika Alloja, reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada digitaalarhiivi DSpace kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.

Annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu Creative Commons'i litsentsiga CC BY NC ND 3.0, mis lubab autorile viidates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil, kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.

Olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.

Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.