

Vastsündinute tsüstilise fibroosi sõeluuringu efektiivsus ja kulutõhusus

Eva Juus¹, Karit Reinson^{2,3}, Katrin Koiduaru¹, Tiina Kahre^{2,3}, Mikk Jürisson¹

Tervisetehnoloogiate hindamise raporti „Tsüstilise fibroosi vastsündinute sõeluuringu efektiivsus ja kulutõhusus“ eesmärk oli koondada tõendus vastsündinute tsüstilise fibroosi sõeluuringu tervisekasu ja kulutõhususe kohta võrreldes sõeluuringu puudumisega ning hinnata selle kulutõhusust, eelarvemõju ja sõeluuringu korraldamiseks vajalikke tegevusi Eesti oludes. Raport sisaldab kirjanduse ülevaadet vastsündinute tsüstilise fibroosi sõeluuringu tervise mõjudest ja kulutõhususest ning ülevaadet selle sõeluuringu rakendamise teistes riikides. Kirjeldati ka sõeluuringu võimalikku korraldust Eestis, mille põhjal tehti Eesti kuluandmetel põhinevad kulutõhususe ja eelarvemõju analüüsid.

Eesti oludes tehtud arvutuste kohaselt jääb vastsündinute tsüstilise fibroosi sõeluuringu rakendamisel täiendkulu tõhususe määr võrreldes selle mitterakendamisega vahemikku 38 000 – 152 000 eurot iga lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta, sõltudes kahe ravimi – Kaftrio ja Kalydeco – jaemüügihinnast ning sõeluuringus kasutatavast DNA analüüsimise meetodist. 40 000-eurose piirmäära juures ei ole vastsündinute tsüstilise fibroosi sõeluuring kulutõhus, kuid harvikaiguste puhul võib kulutõhususe üle otsustamisel kasutada ka kõrgemaid piirmäärasid.

Tervisetehnoloogiate hindamise eesmärk on toetada põhjendatud rahastusotsuste tegemist tervishoiu piiratud eelarve tingimustes. Ülevaade põhineb tervisetehnoloogiate hindamise (TTH) raportil nr 72 „Tsüstilise fibroosi vastsündinute sõeluuringu efektiivsus ja kulutõhusus“ (1). Raport sisaldab põhjalikumamat metoodika ja tulemuste kirjeldust koos viidatud allikatega.

Tsüstiline fibroos (TF) on harva esinev pärilik haigus, mis avaldub tavaliselt lapseas ja tuleneb *CFTR*-geeni haigusseoselistest muutustest

põhjastatud kloriidioonide transportiks vajaliku valgu funktsiooni häirest, mis muudab kehasekreedid ebanormaalselt viskoosseks. Haigus mõjutab eeskätt kopse ja seedesüsteemi, põhjustades kroonilist obstruktiivset kopsuhaigust, korduvaid infektsioone ning pankrease eksokriinset puudulikkust. TFi ravi kasutatakse igapäevaselt hingamisteede füsioteraapiat, inhalatsioonravi ja seedeensüümide asendusravi koos rasvlahustuvate vitamiinide ning kaloririkka toiduga. Lisaks vajavad paljud haiged maksa toetavat ravi, astmaravimeid, diabeediravi, kodust hapnikravi jm. Kaugelearenenud TFi patsientidele tehakse eluiga pikendavaid kopsu- või muude elundite siirdamisi.

Viimastel aastatel on TFi ravi märkimisväärselt paranenud tänu *CFTR*-modifikaatoritele, mis on suunatud haiguse molekulaarsele põhjusele ning leevendavad sümptomeid, parandavad elukvaliteeti ja pikendavad elumust. Alates

1. juulist 2024 kompenseerib Tervisekassa teatud geenimuutustega TFi haigetele kombinatsioonravina kasutatavaid ravimeid Kaftrio ja Kalydeco, mis muudavad kõik kehasekreedid, sh hingamisteede ja kõhunäärme sekreedid vedelamaks, tänu millele enamik TFi seotud tervisekaebustest leeveneb. Parimate ravitulemuste saavutamiseks tuleks TFi ravi alustada võimalikult vara – presümptoomses faasis, et ennetada TFi põhjustatud terviseprobleemide teket või nende süvenemist. Haiguse varajaseks diagnoosimiseks oleks aga vaja sõeluurida kõiki vastsündinuid TFi suhtes.

TTH-raporti eesmärk oli kirjeldada vastsündinute tsüstilise fibroosi sõeluuringu (TFVS) rakendamise efektiivsust, kulutõhusust ja eelarvemõju Eestis võrreldes selle puudumisega. Raportis kirjeldati ka TFVS korraldust teistes riikides ja võimalikku korraldust Eestis ning selle põhjal tehti Eesti kuluandmetel põhinevad kulutõhususe ja eelarvemõju analüüsid.

VASTSÜNDINUTE TSÜSTILISE FIBROOSI SÕELUURINGU KORRALDUS EUROOPAS

2025. aasta veebruari seisuga toimus ametlik üleriigiline TFVS 35 Euroopa riigis (vt joonis 1). Kõikides riikides, kus seda rakendati, kasutati selleks vastsündinutelt kogutud kapillaarvere proove. Kuna TFi geneetiline varieeruvus on eri rahvusest patsientide vahel suur, varieerub riigiti sõeluuringu skeem – eri kombinatsioonides kasutatakse immuunreaktiivse trüpsinogeeni (IRT) taseme mõõtmist, pankreatiidiga seotud

¹ Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi tervisetehnoloogiate hindamise keskus, ² Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituudi geneetika ja personaalmeditsiini kliinik, ³ Tartu Ülikooli Kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliinik

Kirjavahetajaautor:
Eva Juus
eva.juus@polvahaigla.ee

Võtmesõnad:
tsüstiline fibroos, vastsündinute sõeluuring, kulutõhusus, tervisetehnoloogiate hindamine

TERVISETEHNOLOOGIATE HINDAMINE

valgu (ingl *pancreatitis associated protein, PAP*) taseme määramist ja DNA-testi.

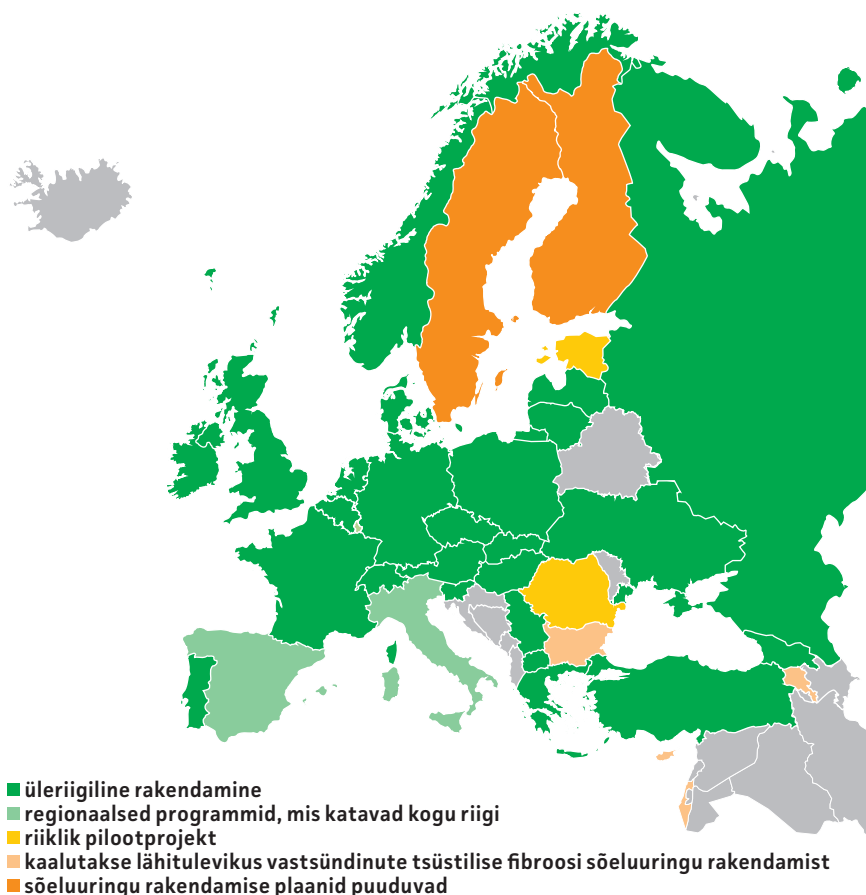
VASTSÜNDINUTE TSÜSTILISE FIBROOSI SÕELUURINGU TERVISEKASU

Rahvusvahelise teaduskirjanduse põhjal parandab TFVSi rakendamine koos varase raviga oluliselt patsientide pikaajalisi ravitulemusi. Uuringutes on tõendatud, et sõeluuringus osalenud patsiente hospitaliseeritakse vähemalt kümnenda eluaastani vähem ning nende haiglas veedetud päevade arv ja ravi intensiivsus on väiksemad kui sõeluuringus mitteosalenud patsientidel. Nooremas eas esineb sõeluuringus osalenud patsientidel vähem varajast kopsuhaigust ja nende kopsufunktsiooni testide tulemused on paremad kui mitteosalenud patsientidel, kuid erinevus väheneb ajas. Lisaks on sõeluuringus osalenud patsientide suurem kuni 25 aasta jooksul väiksem kui mitteosalenud patsientidel.

VASTSÜNDINUTE TSÜSTILISE FIBROOSI SÕELUURINGU KULUTÕHUSUS TEISTES RIIKIDES

Kulutõhusust hinnatakse tavapäraselt täiendkulu tõhususe määra (ingl *incremental cost-effectiveness ratio, ICER*) alusel, mis näitab sekumise rakendamise täiendavat kulu ühe lisanduva tervisetulemi ühiku kohta võrreldes mitterakendamisega. Tervisetulemina eelistatakse kulutõhususe analüüsis kvaliteetseid eluaastaid (ingl *quality-adjusted life-years, QALY*), mis võtavad arvesse nii inimese elatud eluaastad kui ka nende jooksul kogetud elukvaliteedi. TFVSi saab pidada kulutõhusaks, kui ICER on väiksem kui kulutõhususe piirmäär ehk summa, mida ollakse tinglikult valmis maksuma tulemusena lisandunud QALY eest.

TFVSi kulutõhususest ülevaate saamiseks tehtud süstemaatilise otsinguga leiti kaheksa uuringut, milles oli võrreldud selle kulutõ-



Märkus: alates 1. jaanuarist 2026 toimub ka Eestis vastsündinute üleriigiline tsüstilise fibroosi sõeluuring.

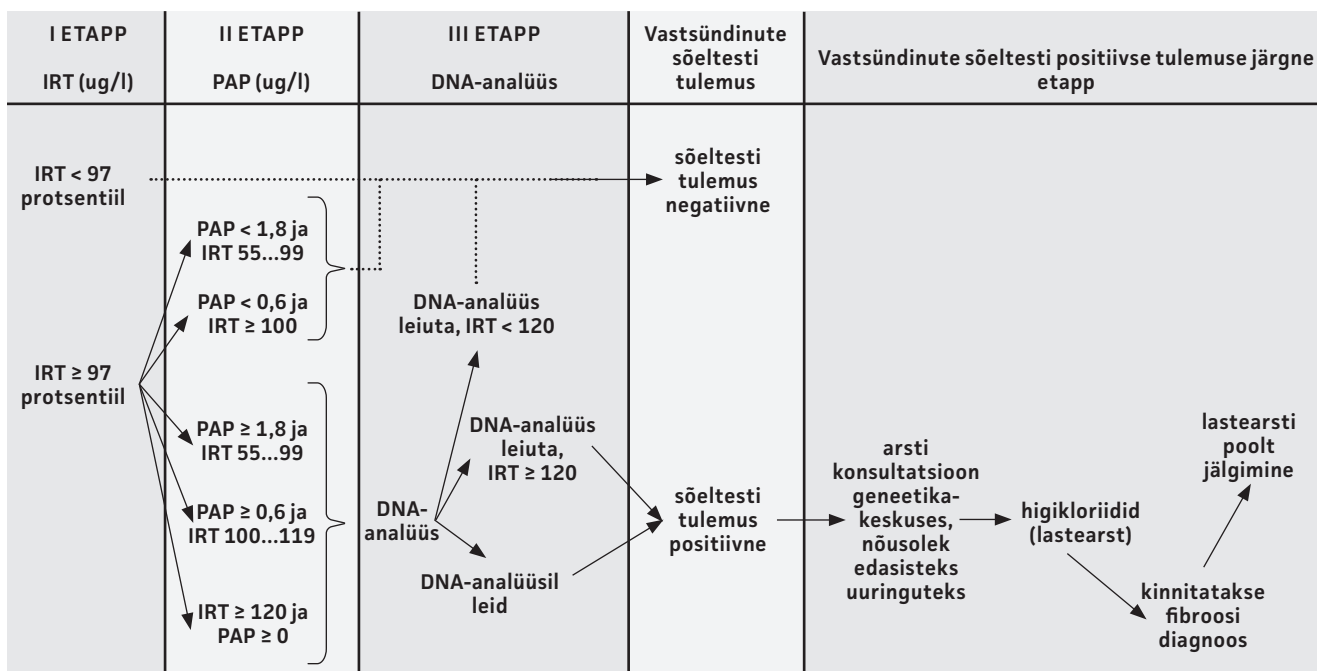
Joonis 1. Vastsündinute tsüstilise fibroosi sõeluuringu rakendamine Euroopas 2025. aasta veebruaris (2).

husust sõeluuringu puudumisega või erinevaid sõeluuringu strateegiaid omavahel. Ühes tervishoiu rahastaja vaates (arvestati ainult tervishoiu rahastajale tekkivate kuludega) tehtud uuringus leiti, et sõeluuringu skeemi IRT + PAP kasutamisel kaasneb TFVSi võrreldes sõeluuringu mittetegemisega väiksem kulu ja suurem tervisekasu. Võrreldes sõeluuringu skeemi IRT + DNA sõeluuringu puudumisega leiti, et TFVS on kulutõhus. Ühiskonna vaatest lähtunud uuringutes (lisaks patsiendi, tervishoiuteenuse osutaja ja kolmanda osapoole otsestele kuludele arvestati ka kaudsete kuludega) jäi sõltuvalt sõeluuringu skeemist TFVSi ICER võrreldes sõeluuringu puudumisega vahemikku 23 600 – 29 200 eurot ühe lisanduva eluaasta kohta ning 24 800 – 39 800 eurot ühe

lisanduva avastatud TFi juhu kohta. Ühiskonna kulu vaatest arvatud ICERi põhjal ei ole uuringutes antud hinnangut TFVSi kulutõhususele.

VASTSÜNDINUTE TSÜSTILISE FIBROOSI SÕELUURINGU OPTIMAALNE KORRALDUS EESTIS

Raportis käsitleti ka TFVSi optimaalset korraldust Eestis (vt joonis 2). TFi sõeluuring on rakendatav Eestis toimiva vastsündinute skriiningu osana, mis tugineb 2023. aasta aprillis alustatud TFi sõeluuringu juhtprojektile, mida koordineeris Tartu Ülikooli Kliinikumi genetiika ja personaalmeditsiini kliinik. TFVSi puhul kasutatakse sama kapillaarvereproovi, mis kogutakse vastsündinute riikliku sõeltestimise programmis. TFVSi esimeses etapis



Lühendid: IRT – immuunreaktiivne trüpsinogeen, PAP – pankreatiidiga seotud valk. DNA analüüsimisel kasutati juhtprojektis paralleelselt Sangeri sekveneerimist ja kogu *CFTR*-i geeni sekveneerimist.

Joonis 2. Vastsündinute tsüstilise fibroosi sõeluuringu võimalikud etapid Eestis.

analüüsitakse kuivatatud vereplekist IRT taset ja IRT positiivse tulemusega vastsündinute vereplekidel määratakse samast kaardist teise etapina PAP. PAPI kõrge nendega väärtusega proovid suunatakse DNA-testile, mille analüüsimiseks kasutati juhtprojektis paralleelselt kahte meetodit: Sangeri sekveneerimist, millega määratakse Eesti rahvastikus levivat kahte sagedasemat *CFTR*-i geeni põhimuutust, ja kogu *CFTR*-i geeni sekveneerimist.

VASTSÜNDINUTE TSÜSTILISE FIBROOSI SÕELUURINGU KULUTÕHUSUS JA MÕJU EELARVELE EESTIS

Eesti oludes – Tervisekassa vaatest tehtud kulutõhususe analüüsi baasstsenaariumis – hinnati TFVSi (IRT + PAP + DNA) kulutõhusust võrreldes sõeluuringu mittetegevusega. Eraldi hinnati kulutõhusust kahe TFVSi skeemi korral, mille erinevus seisnes DNA analüüsimise meetodis – Sangeri sekveneerimine või kogu *CFTR*-i geeni sekveneerimine. Analüüsi sihtrühm oli Eesti

vastsündinute kohort (ligikaudu 10 000 last aastas), kelle TFiga seotud kulusid ja tervisetulemeid hinnati nende oodatava eluea ehk 80 aasta perspektiivis. Kuna analüüsi kaasati ka kahe ravimi – Kaftrio ja Kalydeco – kulu, tehti baasstsenaariumis arvutused nii nende Eesti apteekide jaemüügi hinnaga kui ka sellest ligikaudu kolmandiku võrra soodsama hinnaga (vt tabel 1).

Kulutõhususe analüüsis kujunes Kaftrio ja Kalydeco jaemüügihinna ja sellest kolmandiku võrra madalama hinna korral ICERI väärtuseks TFVSi rakendamisel Sangeri sekveneerimisega vastavalt 117 199 ja 37 997 eurot ning kogu *CFTR*-i geeni sekveneerimisega vastavalt 151 573 ja 71 403 eurot lisanduva QALY kohta. Kuna TFVSi rakendamisel kogu *CFTR*-i geeni sekveneerimisega on TFi juhtude avastamise määr suurem kui Sangeri sekveneerimise korral, leitakse iga seitsme-kaheksa aasta järel kogu *CFTR*-i geeni sekveneerimisega üks TFiga vastsündinu rohkem kui Sangeri sekveneerimisega.

Tundlikkuse analüüsis varieerus ICER Sangeri sekveneerimisega

alates domineerivast (väiksem kulu ja suurem tervisekasu) kuni 1 164 718 ja 700 000 euronit lisanduva QALY kohta, vastavalt Kaftrio ja Kalydeco jaemüügihinna ning ligikaudu kolmandiku võrra madalama hinna korral. Kogu *CFTR*-i geeni sekveneerimisega jäi ICER vahemikku domineeriv kuni 1 044 983 eurot ja 650 913 eurot lisanduva QALY kohta, vastavalt Kaftrio ja Kalydeco jaemüügihinna ning ligikaudu kolmandiku võrra soodsama hinna korral. Kõige rohkem mõjutasid ICERI väärtust positiivsete IRT-, PAP- ja DNA-testide osakaalud, elukvaliteedihinnangud TFi korral ning TFi toetava ravi kulu vastsündinute sõeluuringuta ning Kaftrio ja Kalydeco raviga.

TFVSi eelarvemõju analüüs tehti Tervisekassa viie aasta perspektiivist eeldusel, et iga-aastane vastsündinute arv on 10 000. Eelarvemõju analüüsis leiti, et võrreldes TFVSi puudumisega kaasneks selle rakendamisel Sangeri sekveneerimisega lisakulu 540 600 – 544 300 eurot ja kogu *CFTR*-i geeni sekveneerimisega 668 400 – 672 300 eurot viie aasta jooksul. Kaftrio ja Kalydeco

TERVISETEHNOLOOGIATE HINDAMINE

Tabel 1. Vastsündinute tsüstilise fibroosi sõeluuringu (TFVS) kulutõhususe analüüsi baasstsenaariumi tulemused

	TFVS puudub	TFVS DNA _{Sanger}	TFVS DNA _{CFTR}	Erinevus võrreldes TFVSi puudumisega	
				TFVS DNA _{Sanger}	TFVS DNA _{CFTR}
Sõeluuringu kulu	0	131 484	156 956	+131 484	+156 956
Toetava ravi kulu	351 734	70 023	70 691	-281 711	-281 043
Kaftrio + Kalydeco kulu ^a	4 070 162	4 356 588	4 386 349	+286 427	+316 187
Kaftrio + Kalydeco kulu ^b	2 762 227	2 956 612	2 976 809	+194 384	+214 581
Kulu kokku	4 421 896^a 3 113 962^b	4 558 096^a 3 158 11^b	4 613 997^a 3 204 456^b	+136 200^a +44 157^b	+192 100^a +90 495^b
QALYd	175 241,28	175 242,45	175 242,55	+1,16	+1,27
ICER lisanduva QALY kohta				117 199^a 37 997^b	151 573^a 71 403^b

^a Kaftrio + Kalydeco hind on võrdne Eesti apteekide jaemüügihinnaga; ^b Kaftrio + Kalydeco hind on ligikaudu kolmandiku võrra väiksem Eesti apteekide jaemüügihinnast.

Lühendid: ICER – täiendkulu tõhususe määr, QALY – kvaliteetne eluaasta

kolmandiku võrra madalama hinna korral oleks lisakulu vastavalt 3700 ja 3900 eurot väiksem.

KOKKUVÕTE

TFVSi ICER oli Sangeri sekveneerimist kasutades Kaftrio ja Kalydeco jaemüügihinna ning sellest kolmandiku võrra soodsama hinna korral võrreldes sõeluuringu puudumisega vastavalt 117 199 ja 37 997 eurot lisanduva QALY kohta. ICER kogu CFTR-i geeni sekveneerimisega oli Kaftrio ja Kalydeco jaemüügihinna ning sellest kolmandiku võrra madalama hinna korral vastavalt 151 573 ja 71 403 eurot lisanduva QALY kohta. Neid tulemusi pigem ei saa Eesti kulutõhususe piirmäärade – 20 000 eurot ja 40 000 eurot lisan-

duva QALY kohta – põhjal pidada kulutõhusaks, kuid TFi puhul on tegemist harvikaigusega, mistõttu kasutatakse kulutõhususe üle otsustamisel sageli kõrgemaid piirmäärasid ja täiendavaid argumente.

TFVSi ettevalmistamise protsess riiklikusse vastsündinute sõeluuringu programmi lisamiseks on olnud aeganõudev ja mitmetahuline, hõlmates nii TTH raporti koostamist kui ka TFVSi kogu töövoogu – alates laboratoorsest analüüsist kuni kliinilise kinnitamise ja ravitekkonna kavandamiseni – süsteemset ülesehitamist Eesti tingimustes. Mahuka ettevalmistusprotsessi tulemusena on alates 1. jaanuarist 2026 TFVS Eestis üleriigilise vastsündinute sõeltestimise programmi

ametlik osa, kus kasutatakse kogu CFTR-i geeni sekveneerimist. Võimalikult varajane presümptomaatilises faasis haiguse avastamine ja ravi alustamine aitab ennetada TFist põhjustatud terviseprobleemide teket või nende süvenemist.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvide konflikt käsitletud teemaga.

KIRJANDUS

- Juus E, Reinson K, Koiduaru K, Kahre T, Kask H-B, Jürisson M. Tsüstilise fibroosi vastsündinute sõeluuringu efektiivsus ja kulutõhusus: tervisetehnoloogiate hindamise raport TTH72. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2025. <https://hdl.handle.net/10062/108722>.
- European Cystic Fibrosis Society. ECFS Working Group Report 2025. <https://www.ecfs.eu/publications-and-resources>.