



Vrije
Universiteit
Brussel



De kosteneffectiviteit van het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker in Vlaanderen: gezondheidseconomische evaluatie

Eindrapport

Maike Fobelets & Lore Pil
Promotoren: Koen Putman & Lieven Annemans

Een studie voor de Vlaamse Overheid

**AGENTSCHAP
ZORG & GEZONDHEID**



Inhoudstabel

Contents

Inleiding	2
Methode	3
Resultaten	7
Discussie en conclusie	9
Figuren	11
Figuur 1: Markov Model	11
Figuur 2A: Cumulatieve sterfte aan baarmoederhalskanker (cytologiescreening, zonder instroom)	12
Figuur 2A: Cumulatieve sterfte aan baarmoederhalskanker (cytologiescreening, met instroom)	13
Figuur 2C: Cumulatieve sterfte aan baarmoederhalskanker (HPV-screening)	14
Figuur 3A: Aantal geïdentificeerde tumoren (cytologiescreening)	15
Figuur 3B: Aantal geïdentificeerde tumoren (HPV-screening)	16
Figuur 4A: Verdeling van het aantal geïdentificeerde tumoren (cytologiescreening)	17
Figuur 4B: Verdeling van het aantal geïdentificeerde tumoren (HPV-screening)	18
Figuren 5: Sensitiviteitsanalyse cytologiescreening	19
Figuren 6: Sensitiviteitsanalyse HPV-screening	20
Figuur 7: algoritmen primaire cytologie en HPV screening	21
Tabellen	22
Tabel 1: Modelparameters	22
Tabel 2: Utiliteiten	27
Tabel 3: Kosten	29
Tabel 4: Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse van de verschillende scenario's naar vaccinatiegraad	31
Tabel 5a: Resultaat van de kostenberekening voor cytologiescreening over een periode van 20 jaar (zonder jaarlijkse instroom van nieuwe 25-jarigen)	33
Tabel 5b: Resultaat van de kostenberekening voor cytologiescreening over een periode van 20 jaar (met jaarlijkse instroom van nieuwe 25-jarigen)	33
Tabel 6: Voorbeelden van de kosteneffectiviteit van enkele terugbetaalde geneesmiddelen in België	34
Bronnen	35

Inleiding

In 2011 werden er in Vlaanderen 232 vrouwen gediagnosticeerd met baarmoederhalskanker en 120 vrouwen stierven ten gevolge van de ziekte (1). Vlaanderen kent een lange traditie van opportunistische screening door middel van een Papanicolaou test ook wel het pap-uitstrijkje genoemd (2). In 2013 werd het Vlaams bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker (BMK) opgestart met als doel het vroegtijdig herkennen van BMK, waarbij reeds premaligne afwijkingen van BMK kunnen worden opgespoord. Het bevolkingsonderzoek zal dus de natuurlijke progressie van BMK diagnosticeren, opvolgen en indien nodig behandelen, waardoor morbiditeit en mortaliteit verminderen. Binnen het Vlaamse bevolkingsonderzoek wordt er aangeraden om driejaarlijks te screenen met een pap-uitstrijkje tussen de leeftijd van 25 en 64 jaar. Naast het pap-uitstrijkje kan er secundair een HPV-test uitgevoerd worden, na de diagnose van bepaalde cytologieafwijkingen. De HPV-test is een screeningstest voor de diagnose van hooggradige humaan papillomavirussen (HPV). De HPV-virussen 16 en 18 zijn verantwoordelijk voor ongeveer 70% van de cervicale kankers (3). Sinds het schooljaar van 2010-2011 wordt er aan alle Vlaamse 12-jarige meisjes een gratis vaccin aangeboden ter bescherming tegen BMK (4). In Vlaanderen worden 2 vaccins aangeboden: Cervarix® en Gardasil®. Beide vaccins zijn gericht tegen HPV 16 en 18, waarbij Gardasil® ook gericht is tegen de laaggradige HPV-virussen 6 en 11. Er wordt steeds meer onderzoek uitgevoerd naar de invoer van een HPV-test ter vervanging van het klassieke pap-uitstrijkje (5-9). Het pap-uitstrijkje is immers beperkt reproduceerbaar (10). Studies hebben aangewezen dat HPV-testen een hogere sensitiviteit hebben dan cytologie testen voor de detectie van hooggradige cervicale dysplasieletsels (CIN II en III). Ondanks de hogere sensitiviteit, is de test ook gekenmerkt door een lagere specificiteit. Hierdoor zullen er meer positieve resultaten verkregen worden alsook meer vals positieve resultaten die bijgevolg tot overbehandeling van niet progressieve CIN letsels leiden.

Het doel van dit rapport is om na te gaan of het huidige screeningsbeleid in Vlaanderen kosteneffectief is. Bovendien wordt er onderzocht of een nieuw screeningsbeleid door middel van een primaire HPV-test kosteneffectief is in Vlaanderen. Ten slotte zal er ook nagegaan worden wat de invloed is van het huidige vaccinatiebeleid op de kosteneffectiviteit van beide screeningstrategieën.

Methode

Modelstructuur

Het gezondheidseconomisch model van het bevolkingsonderzoek (BVO) naar baarmoederhalskanker (BMK) omvat twee grote delen: 1) een screeningsmodel waarin de verschillende stappen van screening in vervat zitten en 2) een Markov model, dat de verschillende stadia (gezondheids- en ziekte-toestanden) van het natuurlijk verloop van BMK omvat (figuur 1). Een Markov model is een besliskundig model, elke vrouw zal zich op elk moment in één van de gezondheids- of ziekte-toestanden kan bevinden (11). Het model is gebaseerd op bestaande gepubliceerde modellen uit de literatuur (6, 8, 12, 13). Alle transitiekansen in het model zijn berekend voor een periode van 1 jaar. De doelpopulatie van primaire cytologie screening omvat alle vrouwen tussen 25 en 64 jaar. Het model voorziet dat zij driejaarlijks een screening ondergaan. De doelgroep van primaire HPV screening zijn alle vrouwen tussen 30 en 64 jaar. De HPV screening zal 5-jaarlijks plaatsvinden. Bij deelname aan het BVO zullen asymptomatische vrouwen het screeningsmodel driejaarlijks doorlopen. Gedurende de jaren waar er geen screening plaatsvindt, zullen vrouwen onderworpen aan de evolutiekansen van het natuurlijke verloop van BMK tenzij extra screening. Een subcohort van de screeningsgroep zal zich jaarlijks laten (over)screenen. Vrouwen die niet deelnemen aan het BVO, doorlopen het screeningsmodel niet en worden bijgevolg enkel gescreend indien ze zich spontaan (jaarlijks) laten screenen. Zij die zich niet laten screenen worden blootgesteld aan de jaarlijkse transitiekansen van een natuurlijk verloop van BMK. De kosteneffectiviteit van het Vlaams BVO naar BMK is berekend op basis van de vergelijking van een wereld met en zonder screening.

Vrouwen zullen zich doorheen het model naar verschillende ziekte- en gezondheidstoestanden verplaatsten: geen afwijkend letsel, HPV-infectie (oncogene types), CIN I, CIN II, CIN III, CIN behandeling en follow-up, BMK, BMK behandeling en follow-up, levenslange follow-up (stadium III en IV), complete hysterectomie (BMK gerelateerd, niet-BMK gerelateerd) en sterfte (BMK gerelateerd, niet-BMK gerelateerd) (figuur 1). Bij aanvang van het model bevinden alle vrouwen zich in niet-geïdentificeerde ziekte- en gezondheidstoestanden. Een letsel kan geïdentificeerd worden door middel van screening of op basis van symptomen. Het model veronderstelt een infectie met een hoog-risico HPV-type alvorens er pre-maligne of maligne afwijkingen kunnen ontwikkeld worden. De modelstructuur van beide modellen is gebaseerd op de algoritmen van een recent gepubliceerd KCE rapport (5) (zie figuur 7). Vrouwen met een ASCUS letsel zullen verdere triage testen ondergaan. Vrouwen met een CIN I letsel zullen, afhankelijk van de primaire screeningstest een herscreening of een behandeling ondergaan. Binnen het cytologiemodel zal 50% van de vrouwen behandeld worden voor CIN I en 50% een jaarlijkse herscreening ondergaan gedurende 2 jaar. Het HPV model voorziet

geen behandeling voor CIN I maar de deelnemers zullen gedurende 3 jaar een herscreening ondergaan. Tot en met CIN III kan er een spontane regressie van letsels optreden. Na een regressie kan er een nieuw letsel optreden. Vrouwen die in behandeling zijn voor een maligne of pre-maligne letsel zullen niet in aanmerking komen voor screening alsook vrouwen die een hysterectomie ondergaan hebben. De behandeling en follow-up na de diagnose van BMK heeft een duurtijd van 5 jaar. Gedurende deze periode zijn vrouwen onderhevig aan een verhoogde mortaliteitskans geassocieerd aan BMK. Vrouwen met BMK stadium I en II zullen na een behandelings- en follow-up periode van 5 jaar terugkeren naar de toestand geen afwijkend letsel en opnieuw uitgenodigd worden voor screening. Vrouwen die behandeld en opgevolgd zijn voor stadium III en IV worden levenslang opgevolgd met een jaarlijkse kans op herval.

De incidentie- en prevalentiecijfers van de gezondheids- en ziekte-toestanden werden verkregen via de Stichting Kankerregister (SKR) en de literatuur. De transitiekansen tussen de verschillende stadia zijn gebaseerd op literatuurgegevens en indien mogelijk werden leeftijdsspecifieke kansen gebruikt. Alle model parameters worden voorgesteld in tabel 1.

Gezondheidseconomische evaluatie

Er werden twee gezondheidseconomische modellen opgesteld. De kosteneffectiviteit van zowel een primaire screening door middel van de afname van een cytologiestaal als een HPV-test werd onderzocht. Bovendien werd het effect van het huidige vaccinatiebeleid nagegaan worden op beide screeningsstrategieën. De primaire uitkomst van de analyse is de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER), berekend als het verschil in kosten tussen de situatie met en zonder BVO over een periode van 20 jaar, gedeeld door het verschil in aan kwaliteitsvolle levensjaren (Quality Adjusted Life Years, QALYs). De grens voor het bepalen wat al dan niet kosteneffectief is, wordt bepaald door de maatschappelijke betaalbaarheid.

Bij de ontwikkeling van het gezondheidseconomische model werd er rekening gehouden met de Belgische richtlijnen voor gezondheidseconomische analyses (14).

Comparator

Voor beide screeningsstrategieën (cytologie en HPV-test gebaseerd) werd er vergeleken met een wereld zonder een screeningsprogramma. De participatiegraad van het huidige screeningsbeleid werd voor beide strategieën geïmplementeerd en kan aangepast worden naar gelang de vaccinatiegraad van de cohorte.

Effecten en kosten

De uitkomstparameter van de effecten van het BVO naar BMK werd uitgedrukt in QALYs. Utiliteiten werden zowel berekend per ziekte- en gezondheidstoestand als per leeftijdsgroep van 10 jaar. Voor de berekening van de QALYs werden bij voorkeur Vlaamse gegevens gebruikt. Internationale gepubliceerde gegevens werden geraadpleegd indien er geen Vlaamse cijfers voorhanden waren (tabel 2). Naast het berekenen van QALYs werd het effect van het BVO onderzocht door de relatieve mortaliteitsreductie te berekenen over een periode van 20 jaar.

De kosten van het model werden berekend in euro met 2014 als referentiejaar en geïndexeerd op basis van de gezondheidsindex (15). Voor de berekening werden zowel nationale en internationale gegevens gebruikt (tabel 3). De kosten van het screeningsprogramma werden opgevraagd bij het Vlaams Agentschap Zorg en gezondheid. De medische kosten werden opgesplitst in kosten voor diagnose, behandeling en opvolging. De kosten werden verdisconteerd aan een discontovoet van 3%, de effecten aan 1.5%. De analyse werd uitgevoerd vanuit maatschappelijk perspectief. Zowel de kosten voor de gezondheidszorg als de economische gevolgen van productiviteitsverlies ten gevolge van screening en ziekte werden opgenomen in het model. De kostprijs werd berekend op basis van de frictiekostmethode (16). De frictiekostmethode berekend als de gemiddelde tijd die nodig is om de functie van de gestorven persoon te vervangen.

Scenario's

De kosteneffectiviteit van beide screeningsstrategieën werd onderzocht, alsook de invloed van HPV-vaccinatie van jonge meisjes en van nieuwe preventiestrategieën in Vlaanderen.

De volgende veronderstellingen werden in het model opgenomen

- Het basisscenario omvat spontane screening (jaarlijkse screening zonder aanwijsbare medische reden bij een subcohort van 5% van alle vrouwen). Daarnaast wordt er geen jaarlijkse instroom van nieuwe personen toegelaten, op die manier ontstaat er een 'open cohort' wat toelaat meer realistische schattingen te maken van de totale budgettaire en gezondheidseconomische impact. Resultaten worden weergegeven zowel met als zonder jaarlijkse instroom. Productiviteitsverlies wordt opgenomen in de kostenberekeningen van het basisscenario;
- De screeningsbeslisbomen werden opgesteld naar analogie van het recent gepubliceerde rapport van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) (5) (zie figuur 7);
- De participatiegraad per screeningsronde is 56,9% van de doelgroep vrouwen die in aanmerking komt voor screening (17);

- CIN II letsels of ernstiger worden behandeld alsook een beperkte groep van de CIN I letsels na cytologiescreening (5);
- Meisjes worden gevaccineerd op de leeftijd van 12 jaar;
- Een levenslange immuniteit na HPV-vaccinatie wordt verondersteld, met een beschermingsgraad van 90% van de HPV-infecties (18, 19);
- Vrouwen met symptomen van BMK worden geïdentificeerd met BMK binnen eenzelfde cyclus van het model.

Sensitiviteitsanalyse

Rekening houdende met de onzekerheid van sommige parameters, werd er een éénwegs-sensitiviteitsanalyse uitgevoerd. Aan de hand van de sensitiviteitsanalyse werd er nagegaan in welke mate de resultaten van het model gevoelig zijn aan wijzigingen van de invoergegevens (bereik 70-130%). De invloed van de invoergegevens werd onderzocht door middel van het gebruik van alternatieve aannames van één parameter, waarbij de andere parameters constant gehouden worden. De volgende parameters werden opgenomen in de sensitiviteitsanalyse: deelnamegraad, utiliteiten, kosten en testkarakteristieken.

Het model werd ontwikkeld in Microsoft Excel® 2013.

Resultaten

Screeningsmodel cytologie

Basisscenario

De huidige screeningsstrategie door middel 3 jaarlijkse primaire cytologiescreening alsook door middel van 5 jaarlijkse primaire HPV screening werden kosteneffectief bevonden vanuit een maatschappelijk perspectief over een periode van 20 jaar (tabel 4) met een ICER van €15.354 en €17.747/QALY. Indien men de huidige vaccinatiegraad toepast op de jongste leeftijdscategorie (25-34 jaar cytologiescreening en 30-34 jaar HPV-screening) blijven de modellen kosteneffectief, met een ICER van €20.608/QALY en €17.906/QALY respectievelijk. (tabel 4). De ICER is dus iets slechter bij gevaccineerde vrouwen ten opzichte van niet-gevaccineerde. De relatieve mortaliteitsreductie is hoger bij primaire cytologie screening ten opzichte van HPV-screening. Primaire cytologiescreening heeft een relatieve mortaliteitsreductie van 44,5% ten opzichte 38,1% bij primaire HPV-screening (figuren 2a en b). Naast een mortaliteitsreductie heeft het BVO ook een invloed op het aantal geïdentificeerde kankers (figuren 3a en b). Ten gevolge van het BVO zal het aantal kankers met de duur van het BVO afnemen. Gedurende een BVO zullen er verhoudingsgewijs meer kankers ontdekt worden in een vroeg stadium en minder in een verder gevorderd stadium ten opzichte van een situatie zonder BVO (figuren 4a en b).

Scenario's

Verschillende scenario's werden onderzocht. Hierbij varieerde de instroom van nieuwe personen evenals de instroom spontane screening en productiviteitsverlies (tabellen 4). Het al dan niet includeren van productiviteitsverlies heeft een grote invloed op de kosteneffectiviteit. De grootste impact werd vastgesteld bij de HPV screening om de 5 jaar. De niet-gevaccineerde groep heeft een basisscenario resultaat met een kosten-effectiviteitsratio van €17.747/QALY vergeleken met €57.855/QALY exclusief productiviteitsverlies. De huidige screeningsstrategie resulteert in een ICER van €15.351/QALY voor het basisscenario en €36.748/QALY exclusief productiviteitsverlies. De resultaten van alle mogelijke scenario's worden voorgesteld in tabel 4.

Preventiestrategieën

Het model laat toe om de invloed van verschillende preventiestrategieën te onderzoeken. Zowel de invloed van een toename van de participatiegraad als een verandering in werkkosten werden onderzocht. Binnen het model met primaire cytologiescreening varieert de kosten-effectiviteitsratio van €16.252/QALY tot €19.482/QALY afhankelijk van de gekozen strategie.

Sensitiviteitsanalyse

De sensitiviteitsanalyse geeft de robuustheid van het resultaat van de kosteneffectiviteitsanalyse weer (figuur 5). De meest uitgesproken variabelen die een invloed hebben op de kosten-effectiviteitsratio zijn de participatiegraad en de utiliteiten van geen afwijkend letsel en een vals positief resultaat van het pap-uitstrijkje. Daarnaast heeft de sensitiviteit voor CIN II letsels of erger, van het pap-uitstrijkje en een colposcopie+biopsie ook een belangrijke invloed op de kosten-effectiviteitsratio. Indien men de invoerwaarden naar een minimum herleidt, zal de kosten-effectiviteitsratio minder goed zijn. Waarden die tot een maximum worden gebracht leiden tot een beter resultaat. Ongeacht de wijzigingen die doorgevoerd worden in de sensitiviteitsanalyse, bleven de resultaten voor het merendeel van de parameters kosteneffectief. We kunnen hieruit concluderen dat de incrementele kosteneffectiviteitsratio van het basisscenario robuust is.

Kosten

De kostenberekening over 20 jaar toont aan dat het BVO tot een hogere kost voor het RIZIV en de patiënt leidt (zie Tabel 5a/5b). Het is inderdaad zo dat het BVO meer onderzoeken en behandeling induceert dan zonder BVO, omdat er meer tumoren ontdekt worden enerzijds, maar ook omdat er onderzoeken gebeuren die niet nodig waren (cf. vals-positieve resultaten). Er worden weliswaar veel kosten bespaart betreffende productiviteitsverlies. De investeringskost (alle kosten meegerekend) van het bevolkingsonderzoek bedraagt over 20 jaar ongeveer €275.000.000 zonder jaarlijkse instroom en €350.000.000 met jaarlijkse instroom

Discussie en conclusie

Discussie

De resultaten van deze studie tonen aan dat driejaarlijkse screening door middel van cytologie en vijfjaarlijkse screening met een primaire HPV-test kosteneffectief is vanuit een maatschappelijk perspectief. De resultaten van de modellen zijn moeilijk te vergelijken met andere gepubliceerde modellen gezien dit een beleidsgericht model is. De meeste gezondheidseconomische modellen van BMK zijn gebaseerd op een cohortstudie die begint op de leeftijd van 12 jaar en eindigt bij overlijden. In de huidige modellen worden vrouwen geïnccludeerd op de leeftijd van 25 jaar of 30 jaar, afhankelijk van de primaire screeningstest.

Het aantal gewonnen QALYs per persoon is laag. Binnen het huidige screeningsbeleid bedraagt de delta QALY slechts 0.011 per persoon. Het minimale verschil in QALYs per persoon is in overeenstemming met andere gezondheidseconomische modellen uit de literatuur (9). Hoewel dit op individueel niveau laag is, zijn de verschillen in het aantal gewonnen QALYs op het niveau van de ganse cohorte voor Vlaanderen aanzienlijk. Het verschil tussen de screeningsgroep en de niet-screeningsgroep bedraagt bij primaire cytologiescreening 17.987 QALYs. Wanneer er een jaarlijkse instroom van nieuwe 25-jarigen wordt voorzien worden 25.854 QALYs gewonnen.

De huidige screeningsstrategie in Vlaanderen resulteert in een mortaliteitsreductie van 44,5%, dit komt overeen met reeds gepubliceerde modellen (20, 21). Gezien dit een beleidsgericht model is, wordt de evaluatie van het basisscenario berekend op basis van de huidige participatiegraad van het Vlaamse BVO.

Zoals bij elk gezondheidseconomisch model werd er een sensitiviteitsanalyse uitgevoerd. De resultaten van deze analyse geven weer dat de resultaten van beide modellen niet extreem beïnvloed worden door wijzigingen van de inputparameters en dus robuust is.

Primaire HPV-screening start op de leeftijd van 30 jaar, waar primaire cytologiescreening reeds start op 25 jaar. De oorzaak ligt in het veelvuldig voorkomen van transiënte HPV-infecties onder de leeftijd van 30 jaar. Vandaar dat een primaire HPV-screening onder de leeftijd van 30 jaar veel vals-positieve resultaten zou opleveren (22). Sommige auteurs onderzochten de invloed primaire cytologie screening tot en met de leeftijd van 30 jaar en vervolgens een overschakeling naar primaire HPV-screening tot de leeftijd van 60 jaar (6). Deze vorm van screenen leunt dichter aan bij het huidige screeningsbeleid in Vlaanderen en zou verder onderzocht kunnen worden in de toekomst.

Primaire screening met een HPV-test wordt momenteel slechts in weinig Europese landen uitgevoerd. Cijfers betreffende de prevalentie van HPV van de ganse populatie, zijn vaak nog niet beschikbaar. Het

is onduidelijk welke invloed een hoge HPV-prevalentie zou hebben op de kostprijs van het screeningsprogramma indien men door middel van een primaire HPV-test screent. Bovendien is de invloed van het vaccin bij een gevaccineerde populatie nog niet gekend. In Vlaanderen worden momenteel twee vaccins terugbetaald ter bescherming tegen baarmoederhalskanker. Er werd in het model geen verschil gemaakt in effectiviteit tussen beide vaccins. De kostprijs van beide vaccins werd niet opgenomen in het model gezien het een screeningsmodel betreft en geen model om de kosteneffectiviteit van het HPV-vaccin te berekenen.

De auteurs van de modellen hebben getracht om zoveel mogelijk Vlaamse data in het model te implementeren. Vlaamse gegevens werden verkregen van het Centrum voor Kankeropsporing, de Stichting Kankerregister en het Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid. Voor de kosten werden er zoveel mogelijk kostencalculaties gemaakt op basis van RIZIV gegevens, bij het ontbreken van Vlaamse gegevens werd er peer-reviewed literatuur aangewend.

Het model omvat de mogelijkheid om nieuwe preventiestrategieën te implementeren. Op die manier kunnen beleidsmakers de kosteneffectiviteit van de 'nieuwe' strategie berekenen op lange termijn. Er werd er een evidence-based model ontwikkeld dat zoveel mogelijk aansluit bij de Vlaamse situatie. Het model geeft de mogelijkheid aan beleidsmakers om de kosteneffectiviteit van het Vlaamse BVO naar BMK te evalueren en de implementatie van nieuwe preventiestrategieën te onderzoeken.

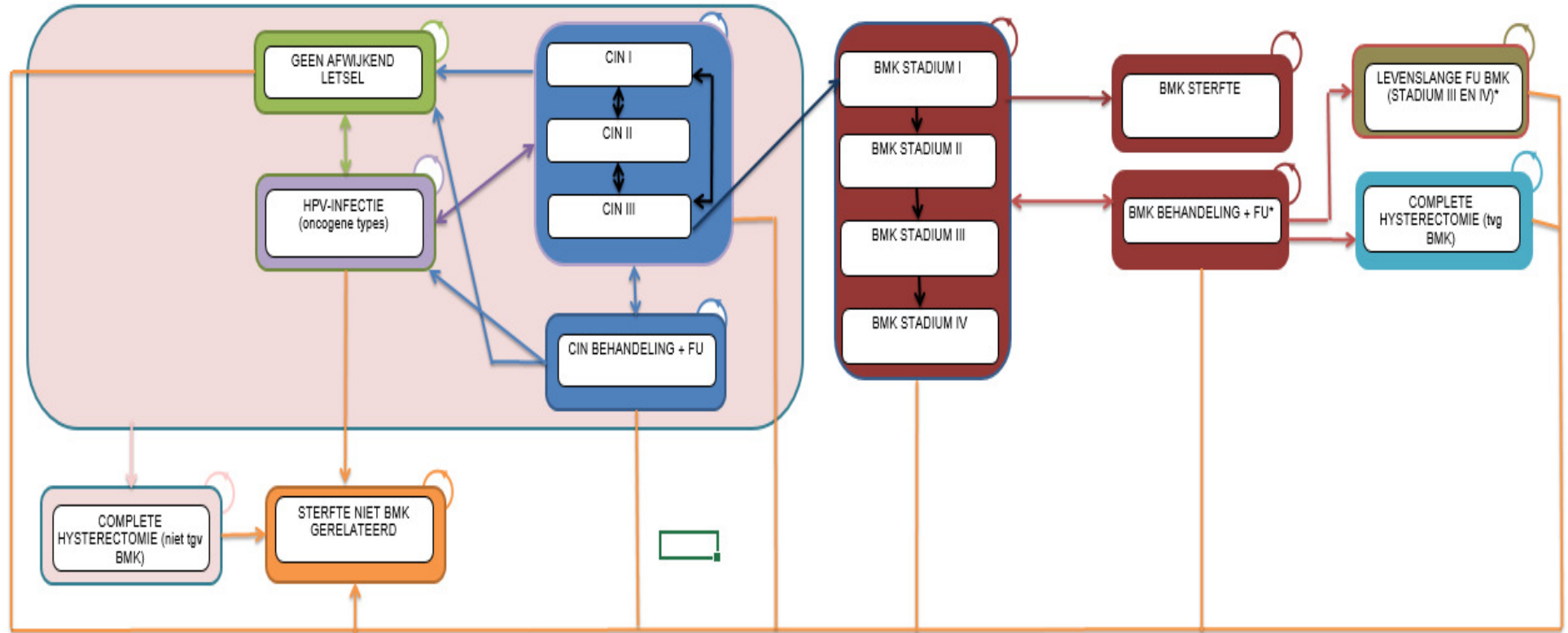
Om de kosteneffectiviteit van het BVO naar baarmoederhalskanker te kunnen vergelijken geven we in Tabel 6 een overzicht van de kosteneffectiviteit van enkele geneesmiddelen die in België terugbetaald worden (wat wil zeggen dat met de kosteneffectiviteitsratio aanvaardt).

Conclusie

De resultaten van het model geven weer dat het huidige BVO naar BMK kosteneffectief is vanuit maatschappelijk perspectief en resulteert in een mortaliteitsreductie van BMK. Zowel screening door middel van een primaire cytologietest als een primaire HPV-test bleek kosteneffectief met kosteneffectiviteitsratio's van €15.351/QALY en €17.747/QALY. Er moet wel op gewezen worden dat de technieken voor screening en behandeling van kanker permanent evolueren en dat het bevolkingsonderzoek daarom ook vaak moet geëvalueerd worden.

Figuren

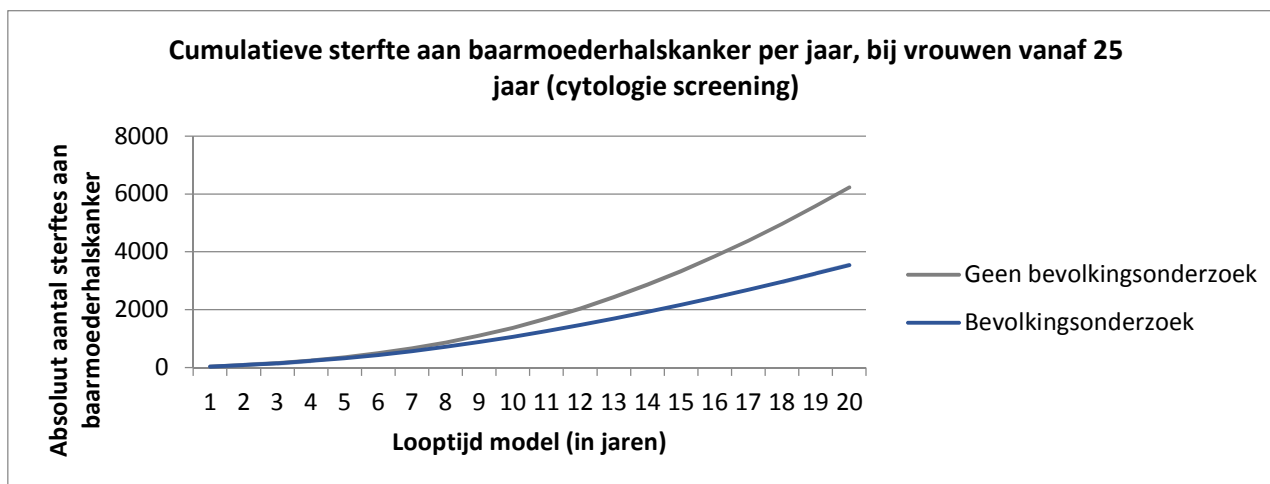
Figuur 1: Markov Model



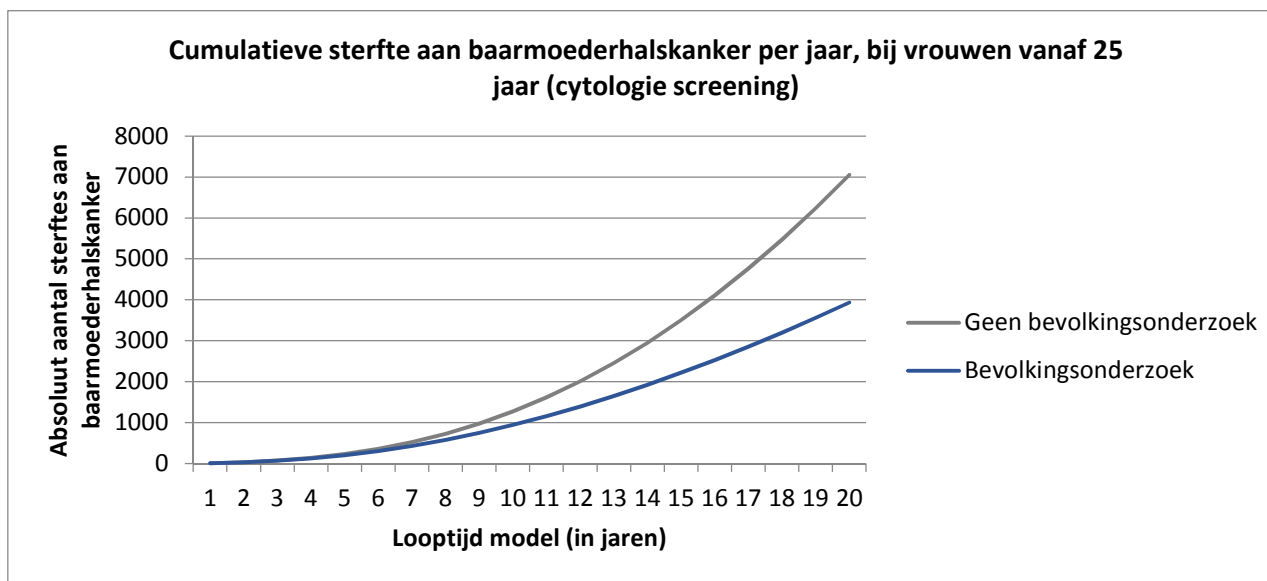
* opgedeeld per stadium

Vanuit de staten behandeling + FU is een risico op regionale metastases (stadium III) of metastases op afstand (stadium IV). Indien deze evolutie zich voordoet daat de patiënt terug naar de behandelingsfase van dit stadium.

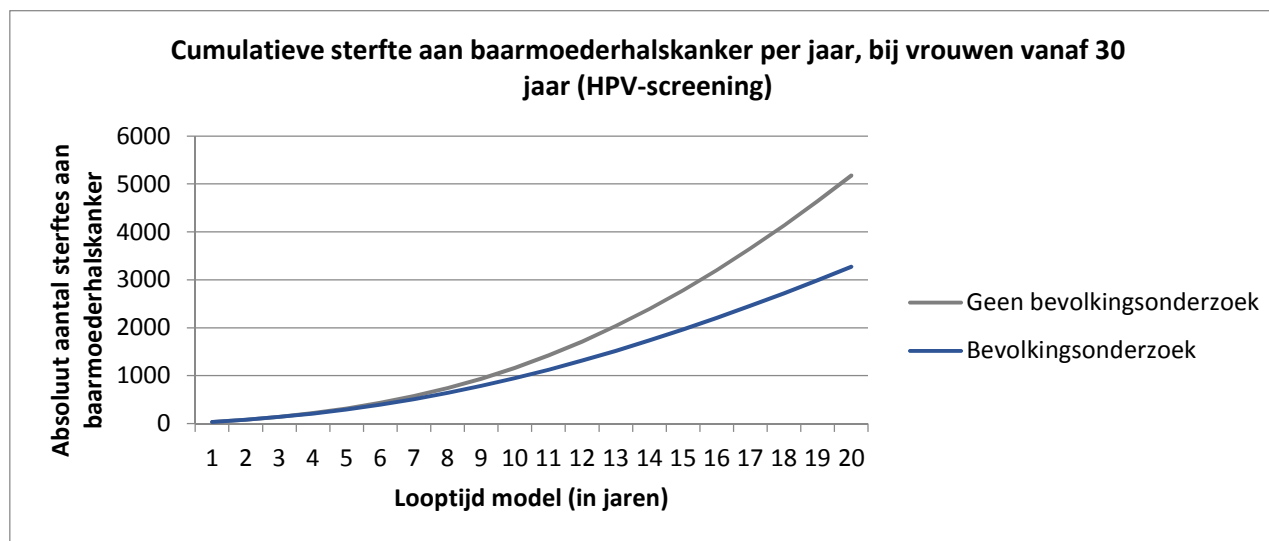
Figuur 2A: Cumulatieve sterfte aan baarmoederhalskanker (cytologiescreening, zonder instroom)



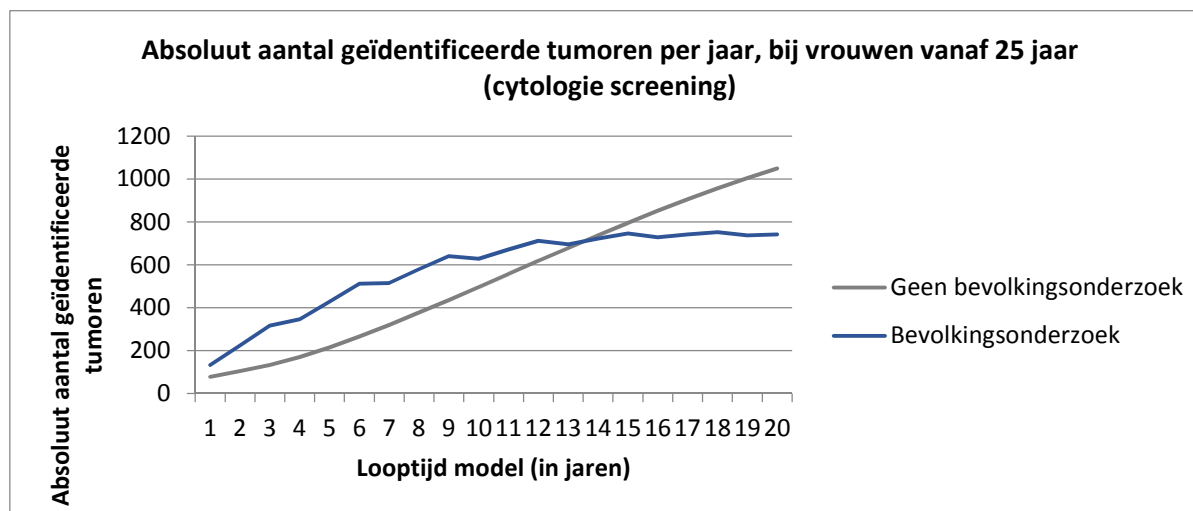
Figuur 2A: Cumulatieve sterfte aan baarmoederhalskanker (cytologiescreening, met instroom)



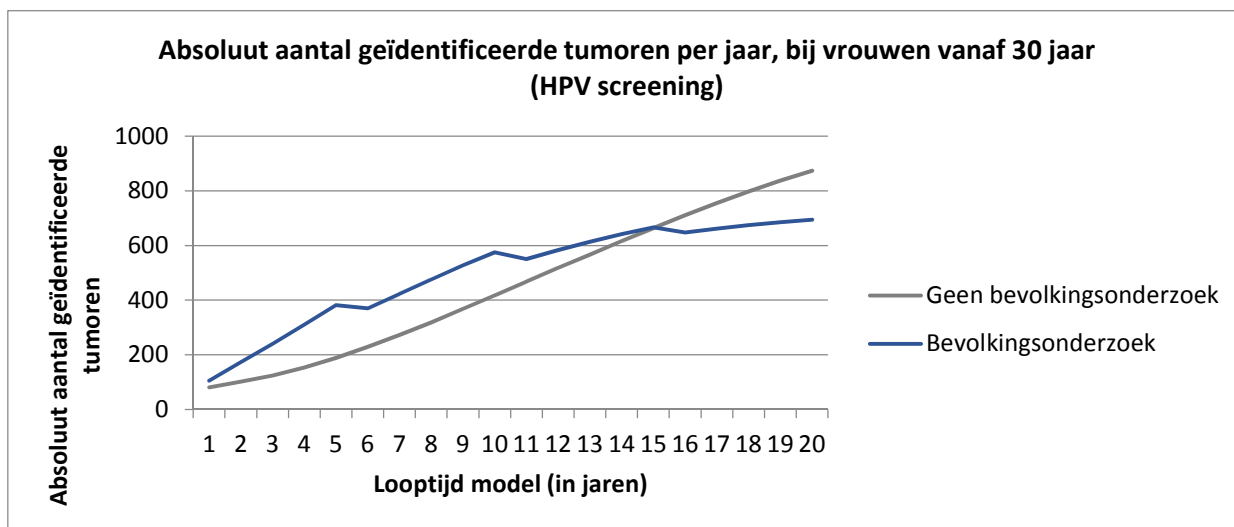
Figuur 2C: Cumulatieve sterfte aan baarmoederhalskanker (HPV-screening)



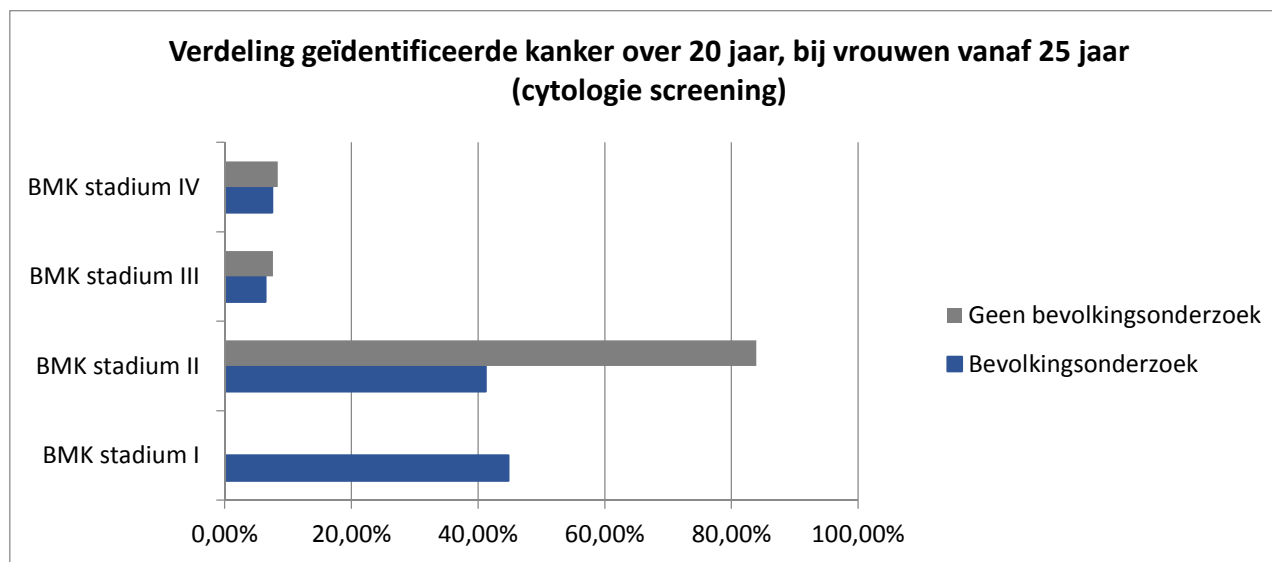
Figuur 3A: Aantal geïdentificeerde tumoren (cytologiescreening)



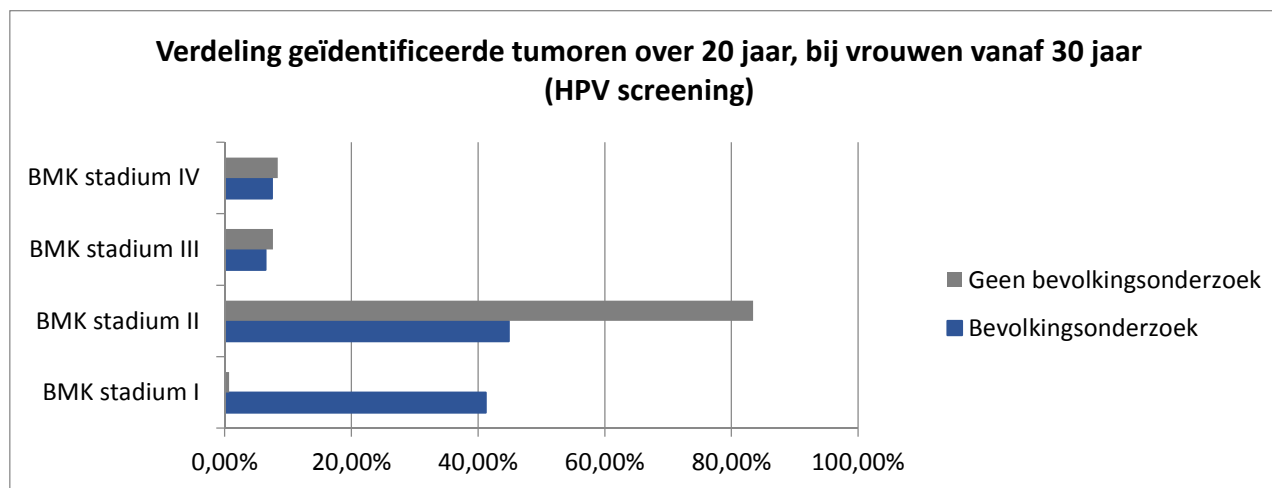
Figuur 3B: Aantal geïdentificeerde tumoren (HPV-screening)



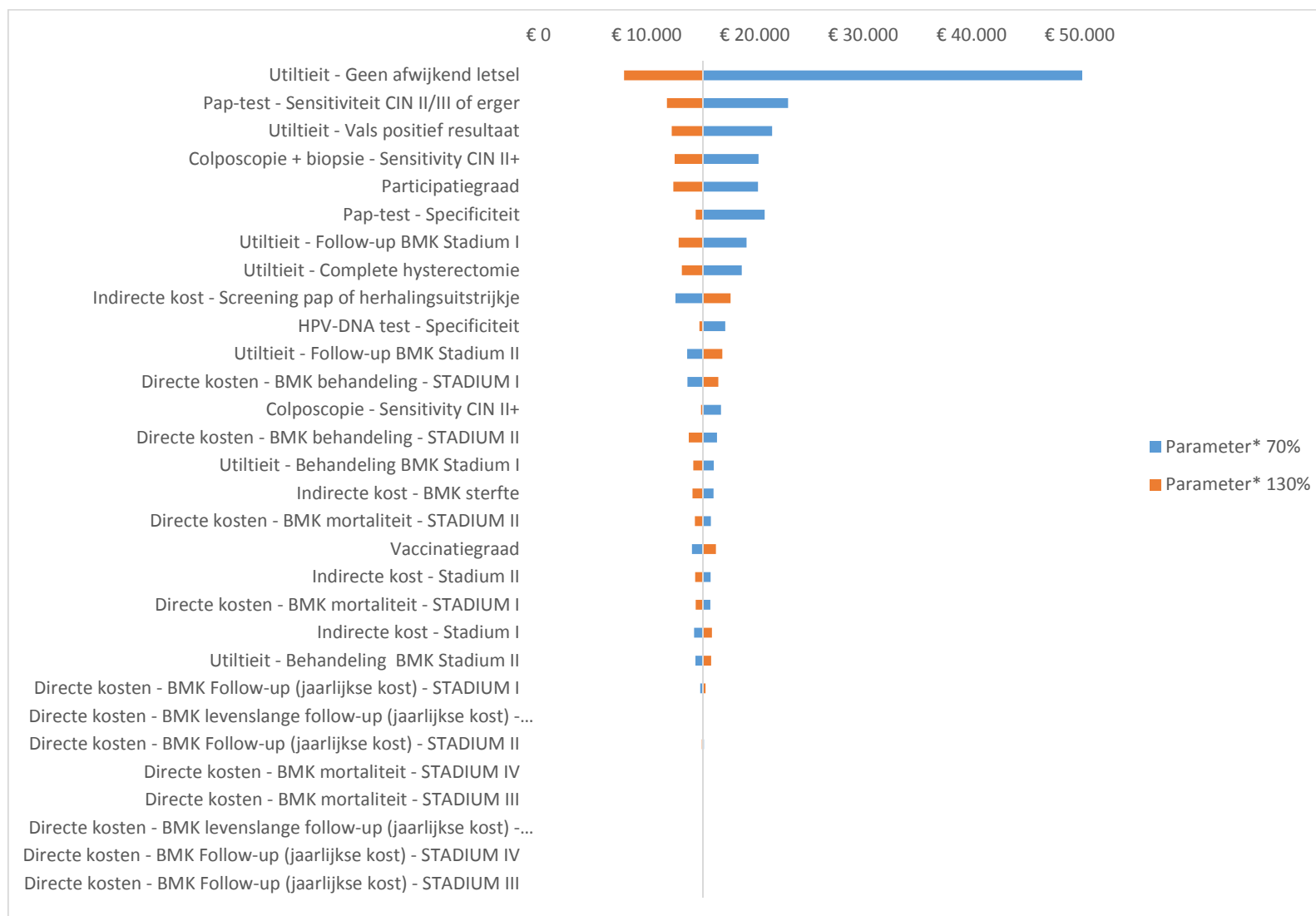
Figuur 4A: Verdeling van het aantal geïdentificeerde tumoren (cytologiescreening)



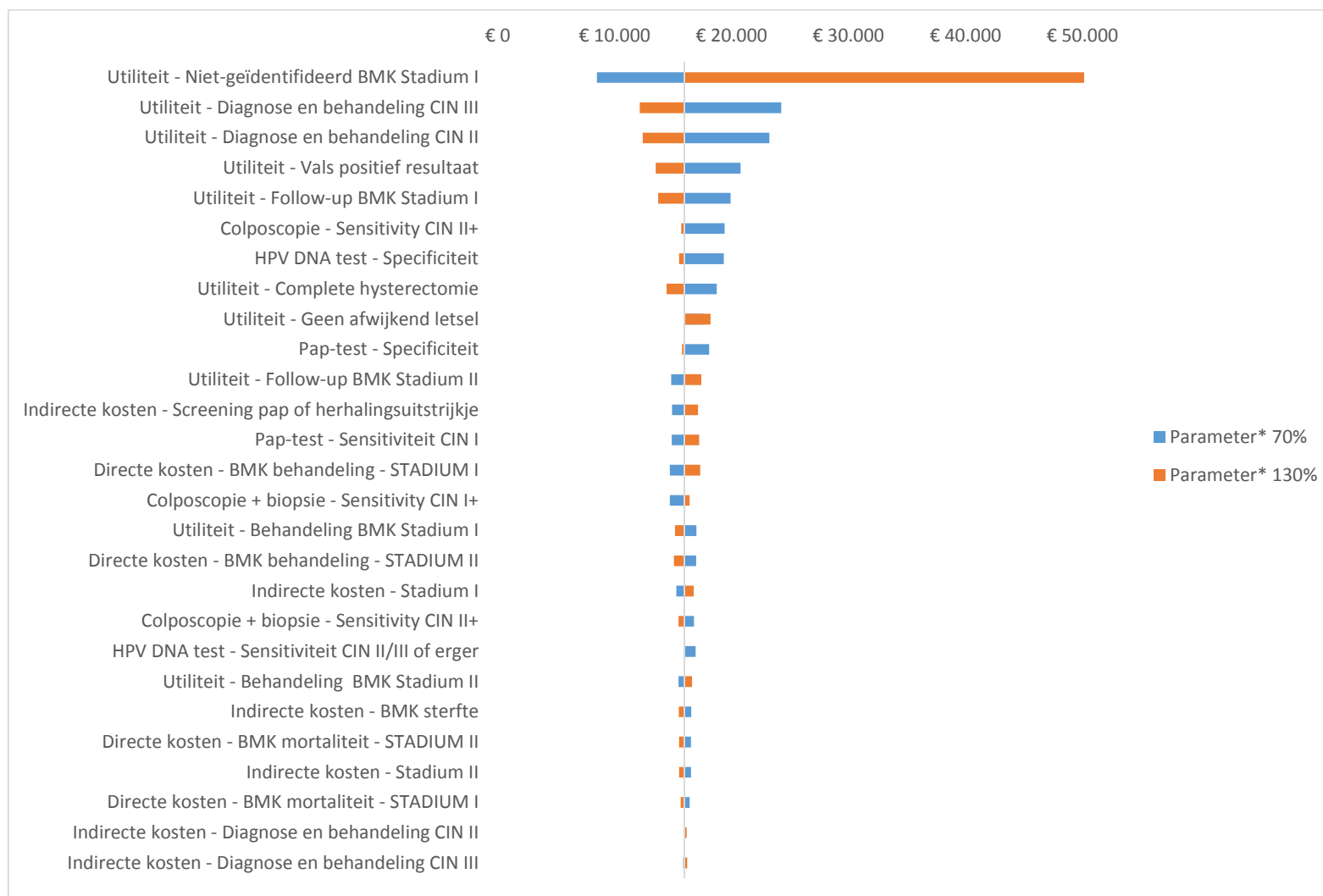
Figuur 4B: Verdeling van het aantal geïdentificeerde tumoren (HPV-screening)



Figuren 5: Sensitiviteitsanalyse cytologiescreening



Figuren 6: Sensitiviteitsanalyse HPV-screening



Figuur 7: algoritmen primaire cytologie en HPV screening

Figure 53 – Model structure: algorithm for cytology screening

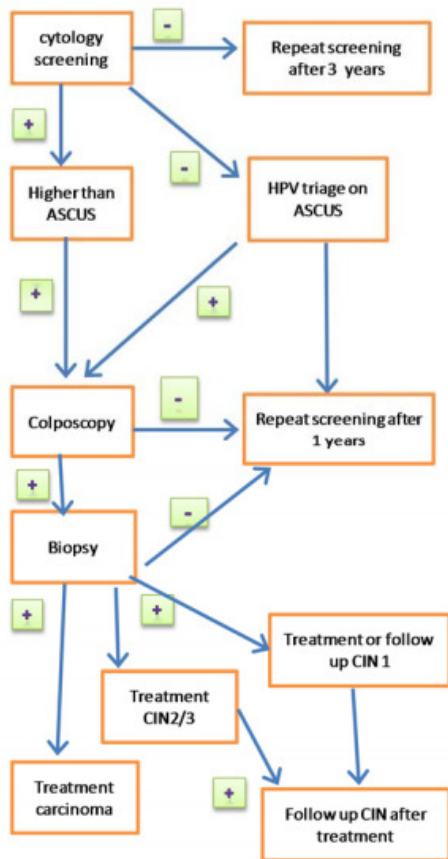
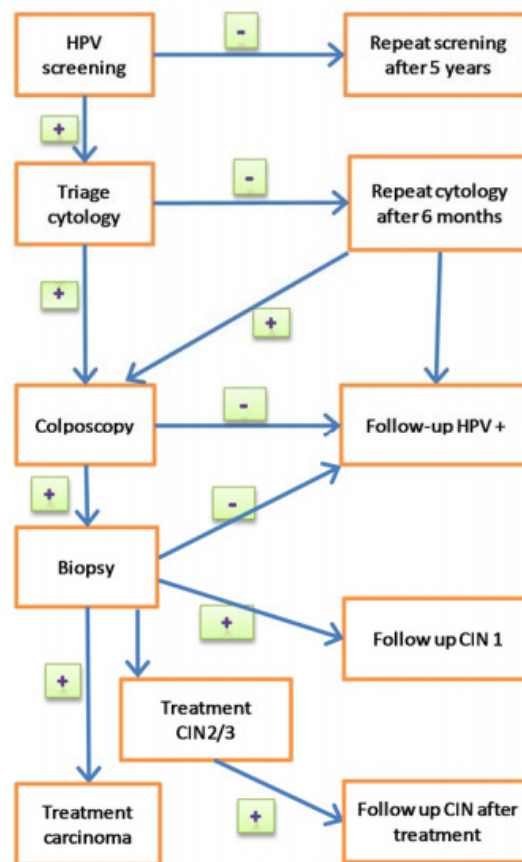


Figure 54 – Model structure: algorithm for HPV screening



Copy of: Arbyn M, Haelens A, Desomer A, Verdoodt F, Thiry N, Francart J, Hanquet G, Robays J. Cervical cancer screening program and Human Papillomavirus (HPV) testing, part II: Update on HPV primary screening. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2015. KCE Reports 238. D/2015/10.273/17

Tabellen

Tabel 1: Modelparameters

STARTPREVALENTIES

Letsel	Vaccinatiestatus	25-34 jaar/30-34 jaar	35-44 jaar	45-54 jaar	55-64 jaar	65+ jaar	Bron
HPV-infectie	Niet-gevaccineerd	16.800%/14.400%	10.750%	7.900%	6.400%	5.900%	23, 24
	Gevaccineerd	1.680%/1.440%	1.075%	0.790%	0.640%	0.590%	18, 23, 24
CIN I	Niet-gevaccineerd	4.773%/4.340%	3.481%	2.477%	2.432%	0.939%	25
	Gevaccineerd	3.819%/3.472%	2.785%	1.981%	1.946%	0.752%	18, 25
CIN II	Niet-gevaccineerd	2.496%/2.258%	1.771%	0.961%	0.415%	0.357%	25
	Gevaccineerd	1.348%/1.219%	0.957%	0.519%	0.224%	0.193%	21, 22
CIN III	Niet-gevaccineerd	2.500%/2.442%	1.808%	0.856%	0.368%	0.468%	25
	Gevaccineerd	1.325%/1.294%	0.959%	0.454%	0.195%	0.248%	21, 22
BMK stadium I	Niet-gevaccineerd	0.056%	0.243%	0.348%	0.152%	0.031%	25
	Gevaccineerd	0.020%	0.088%	0.125%	0.055%	0.011%	21, 22
BMK stadium II	Niet-gevaccineerd	0.002%	0.017%	0.045%	0.034%	0.021%	25
	Gevaccineerd	0.001%	0.006%	0.016%	0.012%	0.008%	21, 22
BMK stadium III	Niet-gevaccineerd	0.004%	0.025%	0.045%	0.036%	0.018%	25
	Gevaccineerd	0.001%	0.009%	0.016%	0.013%	0.006%	21, 22
BMK stadium IV	Niet-gevaccineerd	0.000%	0.002%	0.005%	0.006%	0.009%	25
	Gevaccineerd	0.000%	0.001%	0.002%	0.002%	0.003%	21, 22
Complete hysterectomie niet t.g.v. BMK	Niet-gevaccineerd	0.134%/0.263%	1.793%	6.777%	5.424%	0.221%	25
	Gevaccineerd	0.134%/0.263%	1.793%	6.777%	5.424%	0.221%	21, 22
Complete hysterectomie t.g.v. BMK	Niet-gevaccineerd	0.012%/0.023%	0.122%	0.386%	1.202%	0.000%	25
	Gevaccineerd	0.004%/0.008%	0.044%	0.139%	0.433%	0.000%	21, 22

TRANSITIEKANSEN

	25-34 jaar /30- 34 jaar	35-44 jaar	45-54 jaar	55-64 jaar	65+ jaar	Bron	
Jaarlijkse kans HPV-infectie (oncogene types)	11.80%/10.18%	7.60%	6.20%	5.70%	5.70%	1	
Jaarlijkse kans HPV infectie (oncogene types) naar geen afwijkend letsel	37.60%	37.60%	37.60%	37.60%	37.60%	26	
Jaarlijkse kans HPV infectie (oncogene types) naar CIN I	7.20%	7.20%	7.20%	7.20%	7.20%	26	
Jaarlijkse kans HPV infectie (oncogene types) naar CIN II	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	26	
Jaarlijkse kans HPV infectie (oncogene types) naar CIN III	7.00%	7.00%	7.00%	7.00%	7.00%	26	
Jaarlijkse kans CIN I naar geen afwijkend letsel	19.20%	19.20%	19.20%	19.20%	19.20%	27	
Jaarlijkse kans CIN I naar HPV	2.10%	2.10%	2.10%	2.10%	2.10%	27	
Jaarlijkse kans CIN I naar CIN II	2.80%	2.80%	2.80%	2.80%	2.80%	27	
Jaarlijkse kans CIN I naar CIN III	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	27	
Jaarlijkse kans CIN II naar geen afwijkend letsel	17.10%	17.10%	17.10%	17.10%	17.10%	27	
Jaarlijkse kans CIN II naar HPV	1.90%	1.90%	1.90%	1.90%	1.90%	27	
Jaarlijkse kans CIN II naar CIN I	24.30%	24.30%	24.30%	24.30%	24.30%	27	
Jaarlijkse kans CIN II naar CIN III	4.10%	4.10%	4.10%	4.10%	4.10%	27	
Jaarlijkse kans CIN III naar geen afwijkend letsel	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	27	
Jaarlijkse kans CIN III naar HPV	0.70%	0.70%	0.70%	0.70%	0.70%	27	
Jaarlijkse kans CIN III naar CIN I	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	27	
Jaarlijkse kans CIN III naar CIN II	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	27	
Jaarlijkse kans CIN III naar BMK stadium I	4.10%	4.10%	4.10%	4.10%	4.10%	28	
Jaarlijkse kans BMK stadium I naar BMK stadium II	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	28, 29	
Jaarlijkse kans BMK stadium II naar BMK stadium III	10.80%	10.80%	10.80%	10.80%	10.80%	28, 29	
Jaarlijkse kans BMK stadium III naar BMK stadium IV	24.80%	24.80%	24.80%	24.80%	24.80%	28, 29	
Jaarlijkse kans complete hysterectomie niet t.g.v. BMK	0.10%	0.40%	0.60%	0.20%	0.00%	28, 29	
Jaarlijkse kans complete hysterectomie t.g.v. BMK							
	BMK stadium I	69.46%	69.00%	69.00%	69.00%	0.00%	1, 30
	BMK stadium II	20.19%	20.00%	20.00%	20.00%	0.00%	1, 27
	BMK stadium III	5.55%	6.00%	6.00%	6.00%	0.00%	1, 27
	BMK stadium IV	8.01%	8.00%	8.00%	8.00%	0.00%	1, 27

TRANSITIEKANSEN (vervolg)		25-34 jaar (30- 34 jaar)	35-44 jaar	45-54 jaar	55-64 jaar	65+ jaar	Bron
Effectiviteit behandeling CIN	CIN I	99.00%	99.00%	99.00%	99.00%	99.00%	31
	CIN II	97.00%	97.00%	97.00%	97.00%	97.00%	31
	CIN III	97.00%	97.00%	97.00%	97.00%	97.00%	31
	Blijvend HPV na behandeling	34.00%	34.00%	34.00%	34.00%	34.00%	31
Kans op symptomen	BMK stadium I	14.41%	14.41%	14.41%	14.41%	14.41%	32
	BMK stadium II	21.00%	21.00%	21.00%	21.00%	21.00%	32
	BMK stadium III	50.00%	50.00%	50.00%	50.00%	50.00%	32
	BMK stadium IV	69.00%	69.00%	69.00%	69.00%	69.00%	32
Kans op sterfte ten gevolge van BMK	BMK stadium I	0.70%	0.70%	0.70%	0.70%	0.70%	29
	BMK stadium II	7.50%	7.50%	7.50%	7.50%	7.50%	29
	BMK stadium III	13.60%	13.60%	13.60%	13.60%	13.60%	29
	BMK stadium IV	51.40%	51.40%	51.40%	51.40%	51.40%	29
Kans op regionaal herval behandelingsjaar	BMK stadium I	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	33, 34
	BMK stadium II	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	33, 34
	BMK stadium III	7.00%	7.00%	7.00%	7.00%	7.00%	33, 34
	BMK stadium IV	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	33, 34
Kans op metastasen behandelingsjaar	BMK stadium I	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	33, 34
	BMK stadium II	6.00%	6.00%	6.00%	6.00%	6.00%	33, 34
	BMK stadium III	7.00%	7.00%	7.00%	7.00%	7.00%	33, 34
	BMK stadium IV	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	33, 34
Kans op regionaal herval follow-up jaar	BMK stadium I	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	34
	BMK stadium II	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	34
	BMK stadium III	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	34
	BMK stadium IV	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	34

TRANSITIEKANSEN (vervolg)		25-34 jaar (30- 34 jaar)	35-44 jaar	45-54 jaar	55-64 jaar	65+ jaar	Bron
Kans op metastasen follow-up jaar	BMK stadium I	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	34
	BMK stadium II	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	34
	BMK stadium III	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	34
	BMK stadium IV	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	34
Kans op herval na follow-up	BMK stadium I	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	34
	BMK stadium II	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	34
	BMK stadium III	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	34
	BMK stadium IV	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	34
Reductie t.g.v. vaccinatie	HPV	90.00%	90.00%	90.00%	90.00%	90.00%	19
	CIN I	20.00%	20.00%	20.00%	20.00%	20.00%	19
	CIN II	46.00%	46.00%	46.00%	46.00%	46.00%	19
	CIN III	47.00%	47.00%	47.00%	47.00%	47.00%	19
	BMK	64.00%	64.00%	64.00%	64.00%	64.00%	19
	Sterfte t.g.v. BMK	64.00%	64.00%	64.00%	64.00%	64.00%	19
TESTKARAKTERISTIEKEN		25-34 jaar (30- 34 jaar)	35-44 jaar	45-54 jaar	55-64 jaar	65+ jaar	Bron
Cytologie							
	Sensitiviteit CIN I	70.00%	70.00%	70.00%	70.00%		3, 7, 35
	Sensitiviteit CIN II/III of erger	80.00%	80.00%	80.00%	80.00%		3, 7, 35
	Specificiteit	95.00%	95.00%	95.00%	95.00%		3, 7, 35
HPV-DNA							
	Sensitiviteit II/III or erger	96.00%	96.00%	96.00%	96.00%		36
	Specificiteit	94.00%	94.00%	94.00%	94.00%		36
Colposcopie							
	Sensitiviteit CIN I	78.00%	78.00%	78.00%	78.00%		37
	Sensitiviteit CIN II/III of erger	96.00%	96.00%	96.00%	96.00%		37
	Specificiteit CIN I	79.00%	79.00%	79.00%	79.00%		37
	Specificiteit CIN II/III of erger	70.00%	70.00%	70.00%	70.00%		37
Colposcopie en biopsie							
	Sensitiviteit CIN I	91.00%	91.00%	91.00%	91.00%		38
	Sensitiviteit CIN II/III of erger	80.00%	80.00%	80.00%	80.00%		38
	Specificiteit CIN I	25.00%	25.00%	25.00%	25.00%		38
	Specificiteit CIN II/III of erger	63.00%	63.00%	63.00%	63.00%		38

INVOERGEGEVENS VLAANDEREN		25-34 jaar (30- 34 jaar)	35-44 jaar	45-54 jaar	55-64 jaar	65+ jaar	Bron
Participatiegraad BVO		56.90%	56.90%	56.90%	56.90%		17
Aantal uitgevoerde HPV triage testen	Geen afwijkend letsel	21.00%	21.00%	21.00%	21.00%		39
	HPV	42.00%	42.00%	42.00%	42.00%		39
	CIN I	33.00%	33.00%	33.00%	33.00%		39
	CIN II	11.00%	11.00%	11.00%	11.00%		39
	CIN III	53.00%	53.00%	53.00%	53.00%		39
	BMK stadium I	53.00%	53.00%	53.00%	53.00%		39
	BMK stadium II	53.00%	53.00%	53.00%	53.00%		39
	BMK stadium III	53.00%	53.00%	53.00%	53.00%		39
	BMK stadium IV	53.00%	53.00%	53.00%	53.00%		39
Aantal uitgevoerde cytologie triage testen	Geen afwijkend letsel	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%		Assumptie
	HPV	53.00%	53.00%	53.00%	53.00%		Assumptie
	CIN I	53.00%	53.00%	53.00%	53.00%		Assumptie
	CIN II	53.00%	53.00%	53.00%	53.00%		Assumptie
	CIN III	53.00%	53.00%	53.00%	53.00%		Assumptie
	BMK stadium I	53.00%	53.00%	53.00%	53.00%		Assumptie
	BMK stadium II	53.00%	53.00%	53.00%	53.00%		Assumptie
	BMK stadium III	53.00%	53.00%	53.00%	53.00%		Assumptie
	BMK stadium IV	53.00%	53.00%	53.00%	53.00%		Assumptie

Tabel 2: Utiliteiten

Ziekte- en gezondheidstoestanden	25-34 jaar (30-34 jaar)	35-44 jaar	45-54 jaar	55-64 jaar	65+ jaar	Duurtijd	Bron
Geen afwijkend letsel	0.879	0.853	0.819	0.806	0.726	1 jaar	40
Vals positief resultaat	0.857	0.832	0.799	0.786	0.707	1 jaar (reductie 10% gedurende 3 maanden)	Assumptie
Diagnose en behandeling CIN I	0.831	0.805	0.771	0.758	0.677	2 maanden+ 10 maanden FU	31
Diagnose en behandeling CIN II	0.824	0.798	0.764	0.751	0.671	2 maanden+ 10 maanden FU	20
Diagnose en behandeling CIN III	0.824	0.798	0.764	0.751	0.671	2 maanden+ 10 maanden FU	20
Geïdentificeerd BMK stadium I	0.571	0.554	0.532	0.524	0.472	1 jaar	3
Geïdentificeerd BMK stadium II	0.492	0.478	0.459	0.451	0.406	1 jaar	3
Geïdentificeerd BMK stadium III	0.492	0.478	0.459	0.451	0.406	1 jaar	3
Geïdentificeerd BMK stadium IV	0.422	0.409	0.393	0.387	0.348	1 jaar	3
Niet-geïdentificeerd BMK stadium I	0.725	0.704	0.676	0.665	0.599	1 jaar	Assumptie
Niet-geïdentificeerd BMK stadium II	0.686	0.665	0.639	0.629	0.566	1 jaar	Assumptie
Niet-geïdentificeerd BMK stadium III	0.686	0.665	0.639	0.629	0.566	1 jaar	Assumptie
Niet-geïdentificeerd BMK stadium IV	0.650	0.631	0.606	0.596	0.537	1 jaar	Assumptie
Behandeling BMK stadium I	0.571	0.554	0.532	0.524	0.472	1 jaar	32
Behandeling BMK stadium II	0.492	0.478	0.459	0.451	0.406	1 jaar	32
Behandeling BMK stadium III	0.492	0.478	0.459	0.451	0.406	1 jaar	32
Behandeling BMK stadium IV	0.422	0.409	0.393	0.387	0.348	1 jaar	32

Ziekte- en gezondheidstoestanden (vervolg)	25-34 jaar	35-44 jaar	45-54 jaar	55-64 jaar	65+ jaar	Duurtijd	Bron
Follow-up BMK stadium I	0.853	0.827	0.794	0.782	0.704	1 jaar	³
Follow-up BMK stadium II	0.791	0.768	0.737	0.725	0.653	1 jaar	³
Follow-up BMK stadium III	0.791	0.768	0.737	0.725	0.653	1 jaar	³
Follow-up BMK stadium IV	0.545	0.529	0.508	0.500	0.450	1 jaar	³
Complete hysterectomie	0.879	0.853	0.819	0.806	0.726	1 jaar	Assumptie
BMK sterfte	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	1 jaar	
Sterfte andere oorzaak	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	1 jaar	

Tabel 3: Kosten

SCREENINGSKOSTEN CYTOLOGIESCREENING	Kosten gezondheidszorg	Kosten patiënt	Totale kosten	Bron
Pap screening normaal (geen HPV)	€ 42.61	€ 9.16	€ 51.77	41
Pap screening normaal (HPV terugbetaald)	€ 91.48	€ 17.781	€ 109.26	41
Pap screening normaal (HPV NIET terugbetaald)	€ 42.61	€ 66.65	€ 109.26	41
Pap screening afwijkend (geen HPV)	€ 51.77	€ 11.13	€ 62.90	41
Pap screening afwijkend (HPV terugbetaald)	€ 100.64	€ 19.75	€ 120.39	41
Pap screening afwijkend (HPV NIET terugbetaald)	€ 51.77	€ 68.62	€ 120.39	41
Pap follow-up (geen HPV)	€ 42.84	€ 14.37	€ 57.21	41
Pap follow-up (HPV terugbetaald)	€ 91.71	€ 22.99	€ 114.70	41
Pap follow-up (HPV NIET terugbetaald)	€ 42.84	€ 71.86	€ 114.70	41
<i>Pap screening normaal (geen HPV) JAARLIJKSE SCREENING</i>	€16.45	€ 35.32	€ 51.77	41
<i>Pap screening normaal (HPV NIET terugbetaald) JAARLIJKSE SCREENING</i>	€16.45	€ 92.81	€ 109.26	41
<i>Pap screening afwijkend (geen HPV) JAARLIJKSE SCREENING</i>	€16.45	€ 46.65	€ 62.90	41
<i>Pap screening afwijkend (HPV NIET terugbetaald) JAARLIJKSE SCREENING</i>	€16.45	€ 104.14	€ 120.39	41
Colposcopie	€ 29.71	€ 8.23	€ 37.94	41
Colposcopie en biopsie	€ 79.16	€ 16.91	€ 96.07	41
SCREENINGSKOSTEN HPV-SCREENING	Kosten gezondheidszorg	Kosten patiënt	Totale kosten	Bron
HPV-uitstrijkje screening normaal (geen pap)	€ 51.45	€ 8.03	€ 59,48	5, 41
HPV-uitstrijkje screening normaal (pap terugbetaald)	€ 71,16	€ 12.61	€ 86.77	5, 41
HPV-uitstrijkje screening normaal (pap NIET terugbetaald)	€ 51.45	€ 35.32	€ 86.77	5, 41
HPV-uitstrijkje screening afwijkend (geen pap)	€ 51.45	€ 8.03	€ 59.48	5, 41
HPV-uitstrijkje screening afwijkend (pap terugbetaald)	€ 51.45	€ 8.03	€ 59.48	5, 41
HPV-uitstrijkje screening afwijkend (pap NIET terugbetaald)	€ 74.16	€ 12.61	€ 86.77	5, 41
Pap-uitstrijkje follow-up	€ 69.74	€ 18.02	€ 87.76	5, 41
Pap-uitstrijkje follow-up (niet HPV terugbetaald)	€ 16.38	€71,38	€ 87.76	5, 41
<i>Pap-uitstrijkje screening normaal (geen pap) JAARLIJKSE SCREENING</i>	€ 16,45	€ 40.10	€ 56.55	5, 41
<i>HPV-uitstrijkje screening normaal (pap NIET terugbetaald) JAARLIJKSE SCREENING</i>	€ 16,45	€ 62.29	€ 109,26	5, 41

SCREENINGSKOSTEN HPV-SCREENING(vervolg)	Kosten gezondheidszorg	Kosten patiënt	Totale kosten	Bron
Colposcopie	€ 29,71	€ 8,23	€ 37,94	(5, 41)
Colposcopie en biopsie	€ 79,16	€ 16,91	€ 96,07	(5, 41)
CIN BEHANDELING	Kosten gezondheidszorg	Kosten patiënt	Totale kosten	Bron
CIN I	€ 217.89	€ 45.93	€ 260.82	42
CIN II	€ 281.33	€ 55.93	€ 337.26	42
CIN III	€ 401.05	€ 57.71	€ 458.75	42
BMK BEHANDELING (jaar 1)	Kosten gezondheidszorg	Kosten patiënt	Totale kosten	Bron
BMK stadium I	€ 7161.81	€ 743.06	€ 7904.87	42
BMK stadium II	€ 8977.36	€ 931.43	€ 9908.79	42
BMK stadium III	€ 8977.36	€ 931.43	€ 9908.79	42
BMK stadium IV	€ 19444.79	€ 2017.45	€ 21462.24	42
BMK FOLLOW-UP (jaar 2- 5 na diagnose)	Kosten gezondheidszorg	Kosten patiënt	Totale kosten	Bron
BMK stadium I	€ 680.37	€ 70.59	€ 750.96	42, 43
BMK stadium II	€ 466.82	€ 48.43	€ 515.26	42, 43
BMK stadium III	€ 296.25	€ 30.74	€ 326.99	42, 43
BMK stadium IV	€ 330.56	€ 34.30	€ 364.86	42, 43
BMK LEVENSLANGE FOLLOW-UP (> 5 jaar na diagnose)	Kosten gezondheidszorg	Kosten patiënt	Totale kosten	Bron
BMK stadium III	€ 296.25	€ 30.74	€ 326.99	42, 43
BMK stadium IV	€ 330.56	€ 34.30	€ 364.86	42, 43
BMK MORTALITEIT	Kosten gezondheidszorg	Kosten patiënt	Totale kosten	Bron
BMK stadium I	€ 9383.17	€ 973.53	€10356.70	42
BMK stadium II	€ 24760.40	€ 2568.96	€27329.37	42
BMK stadium III	€ 24760.40	€ 2568.96	€27329.37	42
BMK stadium IV	€ 18703.99	€ 1940.59	€20644.58	42
PRODUCTIVITEITSVERLIES				Bron
Kost per dag arbeidsverzuim	€ 261			14
Aantal dagen arbeidsverzuim				
Screening pap of herhalingsuitstrijkje	0.1			44
Diagnose en behandeling CIN I	1			45
Diagnose en behandeling CIN II	1.9			45
Diagnose en behandeling CIN III	2.4			45
Stadium I	57			44
Stadium II	74			44
Stadium III	74			44
Stadium IV	152			44
Follow-up jaren BMK	1.8			44
Sterfte	160			16

Tabel 4: Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse van de verschillende scenario's naar vaccinatiegraad

Startleeftijd screening	Frequentie (jaren)	Primaire screenings test	Invoer nieuwe personen	Inclusie spontane screening	Inclusie productiviteitsverlies	Relatieve mortaliteitsreductie (%)	Δ kost (€)	Δ QALY	ICER (€/QALY)
Niet-gevaccineerd									
<u>25*</u>	<u>3</u>	<u>Cytologie</u>	<u>neen</u>	<u>ja</u>	<u>Ja</u>	<u>44.5</u>	<u>164</u>	<u>0.011</u>	<u>15354</u>
25	3	Cytologie	ja	ja	Ja	42.21	183	0.012	15726
25	3	Cytologie	ja	neen	Ja	44.38	193	0.012	15697
25	3	Cytologie	ja	ja	Neen	44.21	372	0.012	31893
25	3	Cytologie	ja	neen	Neen	44.38	391	0.012	31863
25	3	Cytologie	neen	neen	Ja	44.68	171	0.014	12421
25	3	Cytologie	neen	ja	Neen	44.51	393	0.011	36748
25	3	Cytologie	neen	neen	Neen	44.68	414	0.014	30028
<u>30*</u>	<u>5</u>	<u>HPV</u>	<u>neen</u>	<u>ja</u>	<u>Ja</u>	<u>38.1</u>	<u>206</u>	<u>0.012</u>	<u>17747</u>
Gevaccineerd**									
<u>25*</u>	<u>3</u>	<u>Cytologie</u>	<u>neen</u>	<u>Ja</u>	<u>Ja</u>	<u>44.1</u>	<u>171</u>	<u>0.008</u>	<u>20.608</u>
25	3	Cytologie	ja	ja	Ja	44.13	189	0.009	20782
25	3	Cytologie	ja	neen	Ja	44.31	198	0.010	20745
25	3	Cytologie	ja	ja	Neen	44.13	369	0.009	40629
25	3	Cytologie	ja	neen	Neen	44.31	388	0.010	40591
25	3	Cytologie	neen	Neen	ja	44.30	178	0.011	15840

25	3	Cytologie	neen	ja	neen	44.11	392	0.008	47255
25	3	Cytologie	neen	neen	neen	44.30	412	0.011	36663
<u>30*</u>	<u>5</u>	<u>HPV</u>	<u>neen</u>	<u>Ja</u>	<u>ja</u>	<u>37.8</u>	<u>196</u>	<u>0.011</u>	<u>17.906</u>

* basisscenario; ** 83.5% vaccinatiegraad enkel bij de eerste leeftijdscategorie 25-34 jaar (cytologie), 30-34 jaar HPV (46)

Tabel 5a: Resultaat van de kostenberekening voor cytologiescreening over een periode van 20 jaar (zonder jaarlijkse instroom van nieuwe 25-jarigen)

	Kost voor RIZIV	Kost voor patiënt	Kost productiviteitsverlies	Werkingskost screening
Met BVO	€ 759,646,785	€ 102,512,452	€ 1,313,863,804	€ 13,380,711
Zonder BVO	€ 158,768,360	€ 55,772,332	€ 1,698,885,413	

Tabel 5b: Resultaat van de kostenberekening voor cytologiescreening over een periode van 20 jaar (met jaarlijkse instroom van nieuwe 25-jarigen)

	Kost voor RIZIV	Kost voor patiënt	Kost productiviteitsverlies	Werkingskost screening
Met BVO	€ 844,850,065	€ 128,155,439	€ 1,413,889,904	€ 13,380,711
Zonder BVO	€ 187,640,358	€ 69,010,144	€ 1,795,860,711	

Tabel 6: Voorbeelden van de kosteneffectiviteit (afgerond) van enkele terugbetaalde geneesmiddelen in België (bron: RIZIV)

Behandeling	Kost per gewonnen QALY (€)
Varenicline bij rookstop	dominant
Procoralan bij chronische hartaandoening	6.000
Brillique bij acuut coronair syndroom	14.000
Prezista HIV	16.000
Sovaldi tegen hepatitis C-virus (HCV)	18.000
Velcade bij multipel myeloom	30.000
Alimta bij NSCLC	40.000
Tysabri bij multiple sclerose	47.000

Bronnen

1. Stichting Kankerregister. Leeftijdsspecifieke incidentie 2014 [cited 2014 21Jul]. Available from: <http://www.kankerregister.org/default.aspx?Pagelid=131>.
2. Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid. Conferentieboek. Ghent: 2013.
3. Goldie SJ, Kim JJ, Kobus K, Goldhaber-Fiebert JD, Salomon J, O'Shea M K, et al. Cost-effectiveness of HPV 16, 18 vaccination in Brazil. *Vaccine*. 2007 Aug 14;25(33):6257-70. PubMed PMID: 17606315. Epub 2007/07/04. eng.
4. Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid. HPV-Vaccinatie 2014 [cited 2015 18 Maart]. Available from: <http://www.zorg-en-gezondheid.be/HPV/>.
5. Arbyn M HA, Desomer A, Verdoodt F, Thiry N, Francard J, Hanquet G, Robays J. Cervical cancer screening program and Human Papillomavirus (HPV) testing, part II: Update on HPV primary screening. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), 2015 Contract No.: KCE Report 238.
6. Burger EA, Ortendahl JD, Sy S, Kristiansen IS, Kim JJ. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with primary human papillomavirus testing in Norway. *British journal of cancer*. 2012 Apr 24;106(9):1571-8. PubMed PMID: 22441643. Pubmed Central PMCID: PMC3341862. Epub 2012/03/24. eng.
7. Goldhaber-Fiebert JD, Stout NK, Salomon JA, Kuntz KM, Goldie SJ. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with human papillomavirus DNA testing and HPV-16,18 vaccination. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008 Mar 5;100(5):308-20. PubMed PMID: 18314477. Pubmed Central PMCID: PMC3099548. Epub 2008/03/04. eng.
8. Vijayaraghavan A, Efrusy M, Lindeque G, Dreyer G, Santas C. Cost effectiveness of high-risk HPV DNA testing for cervical cancer screening in South Africa. *Gynecologic oncology*. 2009 Feb;112(2):377-83. PubMed PMID: 19081611. Epub 2008/12/17. eng.
9. Voko Z, Nagyjanosi L, Margitai B, Kovi R, Toth Z, Laszlo D, et al. Modeling cost-effectiveness of cervical cancer screening in Hungary. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2012 Jan;15(1):39-45. PubMed PMID: 22264970. Epub 2012/01/24. eng.
10. de Kok IM, van Rosmalen J, Dillner J, Arbyn M, Sasieni P, Iftner T, et al. Primary screening for human papillomavirus compared with cytology screening for cervical cancer in European settings: cost effectiveness analysis based on a Dutch microsimulation model. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012;344:e670. PubMed PMID: 22391612. Pubmed Central PMCID: PMC3293782. Epub 2012/03/07. eng.
11. Annemans L. Gezondheidseconomie voor niet-economen. Een inleiding tot de begrippen, methoden en valkuilen van de gezondheidseconomische evaluatie. Gent: Academia Press; 2007. 103 p.
12. Obradovic M, Mrhar A, Kos M. Cost-effectiveness analysis of HPV vaccination alongside cervical cancer screening programme in Slovenia. *European journal of public health*. 2010 Aug;20(4):415-21. PubMed PMID: 20624834. Epub 2010/07/14. eng.
13. Sroczynski G, Schnell-Inderst P, Muhlberger N, Lang K, Aidelsburger P, Wasem J, et al. Cost-effectiveness of primary HPV screening for cervical cancer in Germany--a decision analysis. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2011 Jul;47(11):1633-46. PubMed PMID: 21482103. Epub 2011/04/13. eng.
14. Cleemput I, Neyt M, Van de Sande S, Thiry N. Belgische richtlijnen voor economische evaluaties en budget impact analyses: tweede editie. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: . Brussels: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE), 2012.
15. Federale Overheidsdienst Economie, KMO, middenstand en energie. De gezondheidsindex. Historiek van 1994 tot heden. 2015. Available from: <http://statbel.fgov.be/nl/statistieken/cijfers/economie/consumtieprijzen/>.
16. Hakkaart- van Roijen L TS, Bouwmans CAM. . Handleiding voor kostenonderzoek: Methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2010.
17. Vande Walle L. E-mail communicatie: Vraag gegevens kankerscreening. Ontvanger: Pijl L, Fobelets, M, Putman, K, Annemans, L, 2014.
18. Annemans L, Remy V, Oyee J, Llargeron N. Cost-effectiveness evaluation of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in Belgium. *Pharmacoeconomics*. 2009;27(3):231-45. PubMed PMID: 19354343. Epub 2009/04/10. eng.
19. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *The Lancet Oncology*. 2005 May;6(5):271-8. PubMed PMID: 15863374. Epub 2005/05/03. eng.
20. Diaz M, de Sanjose S, Ortendahl J, O'Shea M, Goldie SJ, Bosch FX, et al. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination and screening in Spain. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2010 Nov;46(16):2973-85. PubMed PMID: 20638840. Epub 2010/07/20. eng.
21. Kulasingam SL, Rajan R, St Pierre Y, Atwood CV, Myers ER, Franco EL. Human papillomavirus testing with Pap triage for cervical cancer prevention in Canada: a cost-effectiveness analysis. *BMC medicine*. 2009;7:69. PubMed PMID: 19900264. Pubmed Central PMCID: PMC2780455. Epub 2009/11/11. eng.
22. Cuzick J, Clavel K, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2006 Sep 1;119(5):1095-101. PubMed PMID: 16586444. Epub 2006/04/06. eng.
23. Arbyn M, Benoy I, Simoens C, Bogers J, Beutels P, Depuydt C. Prevacination distribution of human papillomavirus types in women attending at cervical cancer screening in Belgium. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the*

- American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2009 Jan;18(1):321-30. PubMed PMID: 19124515. Epub 2009/01/07. eng.
24. Bruni L BM, Barrionuevo-Rosas L, Serrano B, Cosano R, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S, Castellsagué X. Human Papillomavirus and Related Diseases in Belgium.: ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre); 2014-03-17 [cited 2014 August21]. Available from: www.hpvcentre.net/statistics/reports/BEL.pdf.
 25. Stichting Kankerregister. Prevalentiecijfers borst-, baarmoederhals en dikkedarmkanker.
 26. Insinga RP, Perez G, Wheeler CM, Koutsky LA, Garland SM, Leodolter S, et al. Incident cervical HPV infections in young women: transition probabilities for CIN and infection clearance. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2011 Feb;20(2):287-96. PubMed PMID: 21300618. Epub 2011/02/09. eng.
 27. Canfell K, Barnabas R, Patnick J, Beral V. The predicted effect of changes in cervical screening practice in the UK: results from a modelling study. *British journal of cancer*. 2004 Aug 2;91(3):530-6. PubMed PMID: 15266332. Pubmed Central PMCID: PMC2409838. Epub 2004/07/22. eng.
 28. Siebert U, Sroczynski G, Hillemanns P, Engel J, Stabenow R, Stegmaier C, et al. The German cervical cancer screening model: development and validation of a decision-analytic model for cervical cancer screening in Germany. *European journal of public health*. 2006 Apr;16(2):185-92. PubMed PMID: 16469759. Epub 2006/02/14. eng.
 29. Stichting Kankerregister. Overlevingscijfers baarmoederhalskanker
 30. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2006 Nov;95 Suppl 1:S43-103. PubMed PMID: 17161167. Epub 2006/12/13. eng.
 31. Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerging infectious diseases*. 2007 Jan;13(1):28-41. PubMed PMID: 17370513. Pubmed Central PMCID: PMC2725801. Epub 2007/03/21. eng.
 32. Chuck A. Cost-effectiveness of 21 alternative cervical cancer screening strategies. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2010 Mar-Apr;13(2):169-79. PubMed PMID: 19804436. Epub 2009/10/07. eng.
 33. Duyn A, Van Eijkeren M, Kenter G, Zwinderman K, Ansink A. Recurrent cervical cancer: detection and prognosis. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2002 Aug;81(8):759-63. PubMed PMID: 12174162. Epub 2002/08/14. eng.
 34. van Nagell JR, Jr., Rayburn W, Donaldson ES, Hanson M, Gay EC, Yoneda J, et al. Therapeutic implications of patterns of recurrence in cancer of the uterine cervix. *Cancer*. 1979 Dec;44(6):2354-61. PubMed PMID: 116764. Epub 1979/12/01. eng.
 35. Kim JJ, Kuntz KM, Stout NK, Mahmud S, Villa LL, Franco EL, et al. Multiparameter calibration of a natural history model of cervical cancer. *American journal of epidemiology*. 2007 Jul 15;166(2):137-50. PubMed PMID: 17526866. Epub 2007/05/29. eng.
 36. Accetta G, Biggeri A, Carreras G, Lippi G, Carozzi FM, Confortini M, et al. Is human papillomavirus screening preferable to current policies in vaccinated and unvaccinated women? A cost-effectiveness analysis. *Journal of medical screening*. 2010;17(4):181-9. PubMed PMID: 21258128. Epub 2011/01/25. eng.
 37. Shojaei H, Yarandi F, Ghozati L, Yarandi N, Izadi-Mood N, Eftekhari Z. Acceptable predictive accuracy of histopathology results by colposcopy done by Gynecology residents using Reid index. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2013 Feb;287(2):345-9. PubMed PMID: 23001366. Epub 2012/09/25. eng.
 38. Underwood M, Arbyn M, Parry-Smith W, De Bellis-Ayres S, Todd R, Redman CW, et al. Accuracy of colposcopy-directed punch biopsies: a systematic review and meta-analysis. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2012 Oct;119(11):1293-301. PubMed PMID: 22882742. Epub 2012/08/14. eng.
 39. Stichting Kankerregister. Aantal Vlaamse vrouwen met een terugbetaald screeningsuitstrijkje in 2011 geregistreerd in CHP, per diagnose van eerste lezing, per HPV resultaat en per leeftijdscategorie.
 40. Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV). Health Interview Survey Interactive Analysis (HISIA) 2013. Available from: <https://hisia.wiv-isp.be/SitePages/Home.aspx>.
 41. Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV). Nomenclatuur van de geneeskundige verstrekkingen 2014 [cited 2014 March]. Available from: www.riziv.be.
 42. Annemans L, Remy V, Lamure E, Spaepen E, Lamotte M, Muchada JP, et al. Economic burden associated with the management of cervical cancer, cervical dysplasia and genital warts in Belgium. *Journal of medical economics*. 2008;11(1):135-50. PubMed PMID: 19450115. Epub 2008/01/01. eng.
 43. Wolstenholme JL, Whynes DK. Stage-specific treatment costs for cervical cancer in the United Kingdom. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 1998 Nov;34(12):1889-93. PubMed PMID: 10023311. Epub 1999/02/19. eng.
 44. Ostensson E, Hellstrom AC, Hellman K, Gustavsson I, Gyllensten U, Wilander E, et al. Projected cost-effectiveness of repeat high-risk human papillomavirus testing using self-collected vaginal samples in the Swedish cervical cancer screening program. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2013 Jul;92(7):830-40. PubMed PMID: 23530870. Epub 2013/03/28. eng.
 45. van Ballegooijen M, Koopmanschap MA, Habbema JD. The management of cervical intra-epithelial neoplasia (CIN): extensiveness and costs in The Netherlands. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 1995 Sep;31A(10):1672-6. PubMed PMID: 7488423. Epub 1995/09/01. eng.
 46. Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid. Vaccinatiegraad bij baby's en adolescenten 2015. Available from: <https://www.zorg-en-gezondheid.be/vaccinatiegraad/>.

