



GEZONDHEIDSCONFERENTIE
OVER BEVOLKINGSONDERZOEKEN NAAR KANKER
VAN DE BAARMOEDERHALS, BORST EN DIKKEDARM
Gent, 14 december 2013 | www.bevolkingsonderzoek.be

BIJLAGE G:
KOSTENEFFECTIVITEIT
VAN BEVOLKINGSONDERZOEK
NAAR BAARMOEDERHALS-,
BORST- EN DIKKEDARMKANKER:
EEN SYSTEMATISCHE REVIEW
VAN DE INTERNATIONALE
LITERATUUR

Rapportering ter voorbereiding van de
Gezondheidsconferentie

November 2013



**De kosteneffectiviteit van bevolkingsonderzoek naar baarmoederhals-, borst-
en dikkedarmkanker: een systematische review van de internationale
literatuur**

Lore Pil, Maaïke Fobelets, Koen Putman, Lieven Annemans

Een studie voor de Vlaamse Overheid (november 2013)



Inhoud

1) Inleiding	3
2) Methode	4
3) Resultaten.....	5
3.1. Incrementele kosteneffectiviteitsratio's (IKER).....	5
3.2. Psychologische of fysieke nadelen van kankerscreening	10
3.3. Subgroepen	13
3.4. Opportunistische versus systematische screening	13
3.5. Modaliteiten van het screeningsprogramma	13
4) Conclusie en discussie	14
5) Beleidsaanbevelingen.....	17
6) Referenties	23

1) Inleiding

Borstkanker is de meest voorkomende kanker bij vrouwen, gevolgd door dikkedarmkanker. Longkanker komt op de derde plaats, baarmoederhalskanker op de twaalfde plaats (1). Bij mannen is dikkedarmkanker de derde meest voorkomende kanker (na prostaat- en longkanker). Jaarlijks krijgen meer dan 10.000 vrouwen in België de diagnose van borstkanker, ongeveer 8.000 personen van dikkedarmkanker en 600 vrouwen van baarmoederhalskanker (cijfers 2011¹ (1)). Van alle volwassen vrouwen in België wordt 11,8% van de vrouwen in België is reeds voor de leeftijd van 75 jaar gediagnosticeerd met borstkanker, bij baarmoederhalskanker is dit 0,7% (cijfers 2011;(1)). Het aantal mensen met de diagnose dikkedarmkanker verschilt tussen mannen en vrouwen. Van alle Belgische mannen, krijgen 5.24% de diagnose van dikkedarmkanker vóór de leeftijd van 75 jaar, bij vrouwen is dit 3.15% (cijfers 2011; (1)). Mortaliteit ten gevolge van kanker varieert tussen de verschillende types kanker. Eén derde (34%) van de mannen en vrouwen met dikkedarmkanker en 26% van de vrouwen met borst- of baarmoederhalskanker sterven ten gevolge van de ziekte (cijfers 2010(2)). In het licht van deze cijfers wordt systematische kankerscreening aanbevolen door verschillende internationale organisaties (3;4). Zogenaamde 'Randomized Controlled Trials' (RCT) hebben reeds aangetoond dat de detectie van kanker in een vroeg stadium resulteert in een significante reductie van kankermortaliteit (5-11). Ondertussen hebben de meeste geïndustrialiseerde landen dergelijke programma's geïmplementeerd, maar er blijft onduidelijkheid over de meest te verkiezen screeningsmethode om optimale effecten met minimale kosten te bereiken. Sinds 2001 is een bevolkingsonderzoek naar borstkanker geïntroduceerd in Vlaanderen. Vrouwen tussen 50 en 69 jaar worden tweejaarlijks gescreend door middel van een mammografie. Sinds 2013 is er ook een bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker en dikkedarmkanker in Vlaanderen geïmplementeerd. De bedoeling van het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker is om elke vrouw tussen 25 en 64 jaar driejaarlijks te screenen via een uitstrijkje (Papanicolaou(PAP)-smear), gevolgd door een HPV-test als triage voor ASC-US-resultaten. Het bevolkingsonderzoek naar dikkedarmkanker is een programma georganiseerd voor de tweejaarlijkse screening van personen tussen 56 en 74 jaar, door middel van de immunologische fecale occult bloed test (iFOBT). Er werd door het Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid geschat dat naar aanleiding van dit screeningsprogramma jaarlijks ongeveer 400 sterftes door dikkedarmkanker zouden kunnen vermeden worden (12). Beleidsmakers eisen niet alleen klinische bewijskracht, maar ook gezondheidseconomisch bewijs (via kosteneffectiviteitsanalyses) dat de beschikbare financiële middelen zo optimaal mogelijk worden ingezet. Het doel van deze studie was om de huidige

¹ De rapporten ter voorbereiding van de Gezondheidsconferentie baseren zich op de cijfers van 2010

internationale literatuur omtrent de kosteneffectiviteit van bevolkingsonderzoek naar baarmoederhals-, borst- en dikkedarmkanker te evalueren. Aandacht werd besteed aan de impact van specifieke determinanten op de kosteneffectiviteitsratio. Gebaseerd op de resultaten van deze review, werden ook aanbevelingen geformuleerd in verband met de preventiestrategieën en/of –modaliteiten in de Vlaamse regio.

2) Methode

Twee onderzoekers (MF en LP) identificeerden, onafhankelijk van elkaar, de relevante studies gepubliceerd in de periode 2009 tot 2013 via vijf databanken (Medline, Web of Science, EMBASE, the Cochrane Library en EconLit). Dit gebeurde op basis van een combinatie van de volgende zoektermen: breast/colorectal/cervical cancer or breast/colorectal/cervical neoplasm; early detection of cancer or early diagnosis or cancer screening; cost-benefit analysis or cost-effectiveness; quality-adjusted life year (zie details in een Engelstalige technische appendix). Een eerste selectie werd gemaakt op basis van titel en abstract; een tweede selectie op de gehele tekst. Bij niet-overeenstemmende resultaten werd een derde reviewer geraadpleegd (LA). De “inter-rater agreement” werd gemeten door berekening van de Cohen’s Kappa coëfficiënt na elke selectieronde (13). Geselecteerde artikels voldeden aan volgende inclusiecriteria: de studiepopulatie bestond uit volwassenen met een gemiddeld risico; de interventie omvatte opportunistische of systematische kankerscreening, mogelijks met een vergelijking van verschillende screeningsmethodes of methodes om de participatie te verhogen; er werd een vergelijking gemaakt met geen screening of met de huidige screeningsstrategie; en kosteneffectiviteit werd gerapporteerd. Studies werden niet geselecteerd indien ze niet Europees, Australisch of Canadees waren; indien de economische modellen gebaseerd waren op systematische reviews (omdat er dan geen input is omtrent de details van de screeningsmodaliteiten); indien enkel klinische data werden beschreven of indien de doelpopulatie een specifieke subgroep voorstelde (bijvoorbeeld met hoger risico wegens voorgeschiedenis, familiaal risico, genmutatie). De geanalyseerde data in de review studie werd samengevat in de evidentietabellen (zie technische appendix). De tabellen beschrijven de volgende topics: auteur, jaartal, nationaliteit, beschrijving interventie, uitkomst effectiviteit, tijdshorizon, perspectief (indien niet duidelijk vermeld in de studie, werd een inschatting van het perspectief gemaakt op basis van het type kost geïnccludeerd in de studie, in de tabellen vermeld als “assumed”), incrementele kosteneffectiviteitsratio (IKER), meestal uitgedrukt in kost per gewonnen QALY, of in kost per gewonnen levensjaar; en variabelen met de grootste impact in de sensitiviteitsanalyses.

De resultaten in termen van kosteneffectiviteit van de interventies werden geïnterpreteerd volgens de kwaliteit van de studie. Om de kwaliteit van de geselecteerde artikels te beoordelen, werd de Consensus Health Economic Criteria List (CHEC) (14) gebruikt. Deze werd recent aangepast met extra richtlijnen voor het ondersteunen en beargumenteren van de kwaliteitsbeoordeling op elk item, en om een betere beoordeling van de economische studies gebaseerd op modellen mogelijk te maken. MF en LP hebben de kwaliteit van de studies onafhankelijk van elkaar beoordeeld als hoog, hoog tot matig, matig, matig tot laag, laag, laag tot zeer laag of zeer laag, in overeenstemming met de GRADE-methodologie (15).

De kwaliteit van de studie werd lager ingeschat telkens een economische studie niet voldeed aan de volgende CHEC-items: “de gekozen tijdshorizon is geschikt om alle relevante kosten en effecten op te nemen, alle belangrijke en relevante kosten en/of effecten werden opgenomen, kosten en/of effecten werden correct gemeten, kosten en/of effecten kregen op een correcte manier een waarde, sensitiviteitsanalyse werd uitgevoerd voor alle relevante variabelen, en de structurele assumpties van het model en de methodes ter validatie van het model werden weergegeven”.

Om alle IKERs vergelijkbaar te maken overheen de studies, werden alle bedragen omgezet naar 2013, via de “Consumer Price Index” (16). Andere munteenheden werden omgezet naar Euro via de gemiddelde gestandaardiseerde wisselkoers van 2013 (17).

3) Resultaten

In dit hoofdstuk worden de resultaten van de systematische review weergegeven. Meer details over het aantal studies, de kwaliteit van de studies, de beschreven doelpopulatie voor screening, de karakteristieken van de beschreven interventies, de uitkomstmaten in de analyses, de tijdshorizon en het perspectief zijn te vinden in de technische appendix.

3.1. Incrementele kosteneffectiviteitsratio's (IKER)

Borstkankerscreening

Volgens De Gelder et al. (Spanje) (18) is systematische screening op borstkanker twee keer zo kosteneffectief als oppportunistische screening, met dezelfde participatiegraad (80%). Verschillende studies hebben de kosteneffectiviteit van mammografische screening vergeleken met geen screening. Volgens Carles et al. (19) zou de meest kosteneffectieve screeningsfrequentie en screening leeftijdsgroep tweemaaljaarlijkse screening zijn van vrouwen tussen 50 en 69 jaar (€5.200/QALY).

Tweejaarlijkse screening startend op 45 jaar (en eveneens tot 69 jaar) is minder kosteneffectief dan wanneer gestart wordt op 50-jarige leeftijd, met een IKER van €6.300/QALY ten opzichte van geen screening. De minst kosteneffectieve strategie volgens deze auteur is jaarlijkse screening in 40- tot 74-jarige vrouwen (€12.300/QALY). Driejaarlijkse screening werd ook geëvalueerd, maar werd minder kosteneffectief bevonden dan tweejaarlijkse screening (ten opzichte van geen screening) (€25.000/QALY in 50- tot 70-jarige vrouwen (20); €44.500/QALY in 47-49-jarige vrouwen(21)).

Wang et al. (22) focusten in hun studie op vrouwen onder de 50 jaar, (pre-) menopauzale vrouwen en vrouwen met extreem dense borsten. Digitale mammografie leverde volgens deze auteurs een zeer klein aantal extra gedetecteerde kankers op (ongeveer 1 op 1000) maar ook voor een zeer kleine extra kost (+/- 10€ per test). In het Vlaamse bevolkingsonderzoek voor borstkanker worden zowel analoge als digitale mammografische beelden aanvaard, aangezien er bij de algemene doelgroep van vrouwen tussen 50 en 69 jaar geen aangetoond verschil is in effectiviteit en kosteneffectiviteit (23).

Verschillende auteurs schonken aandacht aan de factoren die de kosteneffectiviteit van borstkankerscreening beïnvloeden. Als voornaamste factoren kwamen daaruit naar voor: de follow-up kosten na een positieve test (19), angst van de vrouwen voor vals-positieve resultaten (21), de organisatie van de tweede lezing (22), de tijd die per onderzoek gependend wordt (22), en vooral ook de participatiegraad (19). Volgens de studie van Carles et al. (19), leidde een daling in de screeningsparticipatie tot een slechtere IKER (daling in participatiegraad van 100% naar 50%: IKER tweejaarlijkse mammografie 50-69j van €5.200/QALY naar €8.800/QALY).

Dikkedarmkankerscreening

Vroegere studies over dikkedarmkankerscreening hebben reeds de kosteneffectiviteit van diverse screeningsmethoden aangetoond (24-26). Verschillende studies, opgenomen in deze review, hebben de kosteneffectiviteit berekend van screening met **de guajak-gebaseerde fecaal occult bloed test (gFOBT)** of **de immunochemische fecaal occult bloed test (iFOBT)** in vergelijking met geen screening of in vergelijking met elkaar. In vergelijking met geen screening werden beide als kosteneffectief beschouwd. IKERs voor jaarlijkse gFOBT in personen tussen 50 en 75 jaar varieerden tussen de €3.300/LYG (27) en €14.900/QALY (28). De kosteneffectiviteit voor tweejaarlijkse gFOBT in de opgenomen studies was minimaal €1.237/LYG(27) en maximaal €11.140/LYG(29). Volgens Van Rossum et al. (Nederland) (30) was jaarlijkse screening met iFOBT bij personen tussen 50 en 75 jaar dominant tegenover jaarlijkse gFOBT.

Jaarlijkse iFOBT IKERs varieerden tussen €4.400/LYG (31) en 10.000/QALY (28), en in één studie was het zelfs dominant, ten opzichte van geen screening (i.e. jaarlijkse iFOBT was geassocieerd met lagere kosten en hogere effectiviteit) (30). Tran et al. (32) evalueerden de kosteneffectiviteit van 'the National Bowel Cancer screening Program' in Australië, gebruik makend van tweejaarlijkse FOBT-screening, in vergelijking met geen screening. Op basis van hun analyses kan geconcludeerd worden dat het screeningsprogramma kosteneffectief was ten opzichte van geen screening. Ook driejaarlijkse iFOBT-screening werd als kosteneffectief beschouwd in de studie van Wilschut et al. (Nederland) (31) (€2.150/LYG in 55- tot 70-jarige personen). Op basis van de geïncludeerde studies was het moeilijk om het meest kosteneffectieve leeftijdsinterval om te screenen te identificeren, maar de meest geëvalueerde leeftijdsgroep voor screening was 50 tot 74 jaar. Bij tweejaarlijkse iFOBT screening waren alle geanalyseerde leeftijdsgroepen als kosteneffectief bevonden, met IKERs lager dan €4.000/QALY of LYG (27;31;33-35).

Verschillende modaliteiten van de iFOBT-test kunnen gehanteerd worden om te screenen op dikkedarmkanker. Sobhani et al. (Frankrijk) (36) vergeleken het gebruik van de Magstream- en de OC Sensor-test, met een verschillend aantal stalen, en – voor de OC Sensor-test – verschillende afkapwaarden. Hun resultaten toonden aan dat een OC Sensor-test met 3 stalen en een hemoglobine drempelwaarde van 50 ng/ml consistent de meest kosteneffectieve strategie was, in vergelijking met gFOBT. Lejeune et al. (37) toonden in hun studie aan dat een OC Sensor-test met 1 staal en een hemoglobine drempelwaarde van 150 ng/ml meer kosteneffectief is dan een OC Sensor-test met 2 stalen (en dezelfde hemoglobine drempelwaarde), in vergelijking met gFOBT (€1.849/LYG versus €3.761/LYG respectievelijk). Deze auteurs keken echter niet naar lagere drempelwaarden bij hun simulatie.

De meest kosteneffectieve hemoglobine drempelwaarde bleek, volgens de studie van Berchi et al. (Frankrijk) (38), 75-93ng/ml te zijn (dominant in vergelijking met gFOBT). Een iets hogere of lagere drempelwaarde was echter ook nog steeds kosteneffectief, zij het in mindere mate, waarbij een drempelwaarde hoger dan 100 ng/ml het minst kosteneffectief was. In de eerder vermelde studie van Sobhani et al. (36) varieerde de kosteneffectiviteit van het gebruik van een hemoglobine waarde van 50 ng/ml tussen €332/QALY en €9.438/QALY tegenover gFOBT.

Wanneer **coloscopie** als screeningmethode wordt gebruikt, is dit meestal de optische coloscopie (OC), maar sommige auteurs verwijzen ook naar de 'virtuele' coloscopie (VC) op basis van een CT-scan. Volgens Lucidarme et al. (Frankrijk) (39) was FOBT om de twee jaar de meest kosteneffectieve optie in vergelijking met VC of OC, beide om de 10 jaar. VC kwam op de tweede plaats, gevolgd door OC. Volgens Heresbach et al. (Frankrijk) (40), was tienjaarlijkse VC kosteneffectief met IKERs van

€3.000/QALY tot €13.000/QALY, in vergelijking met geen screening. Ook wanneer tienjaarlijkse VC werd vergeleken met tweejaarlijkse gFOBT of iFOBT, was VC kosteneffectief (33). De drempelwaarde van de iFOBT in die studie werd niet vermeld. Sigmoidoscopie was kosteneffectief in vergelijking met geen screening (éénmalig op 60 jaar: €650/QALY (35); éénmalig op 55 jaar: €2.800/QALY (35); vijfjaarlijks: €5.500/LYG; tienjaarlijks: €13.500/LYG (27)).

Twee studies evalueerden de kosteneffectiviteit van het versturen van een brief, ter berichtgeving, twee weken vóór de uitnodigingsbrief. Volgens Van Roon et al. (Nederland) (41) was screening waarbij een dergelijke berichtgevingsbrief werd verstuurd kosteneffectief ten opzichte van geen screening (€1.111/additional detected advanced neoplasia). Ook Cronin et al. (Australië) (42) bevestigden deze bevinding.

De factor met de grootste impact op de kosteneffectiviteit van dikkedarmkankerscreening was de participatiegraad. Lucidarme et al. (39), Lejeune et al. (34;37), Berchi et al. (38) en Tran et al. (32) toonden een duidelijke verbetering van het finale resultaat in functie van de participatiegraad voor de iFOBT. Heresbach et al. (33) berekenden een slechtere IKER bij hogere participatie aan de iFOBT screening, maar vermeldden geen cut-off waarde in hun publicatie. Ze verklaarden hun resultaat door de mogelijkheid dat er meer coloscopieën werden uitgevoerd zonder dat de effectiviteit werd verhoogd. Lucidarme et al. (39) vonden een slechtere IKER bij hogere participatie aan een screening gebaseerd op directe coloscopie. Ook had de kost van de test een vrij grote invloed op de IKER van screening (29;32;34-37)

Baarmoederhalskankerscreening

Voko et al. (Hongarije) (43) vermeldden dat systematische cytologiescreening kosteneffectiever is dan opportunistische cytologiescreening, in vergelijking met geen screening (€16.816/QALY vs €29.310/QALY respectievelijk). De meeste studies omtrent de kosteneffectiviteit van baarmoederhalskankerscreening focusten op de cytologische test en de HPV-test, al dan niet in combinatie met elkaar of sequentieel toegepast. De HPV-test is recent het onderwerp van vele discussies over het al dan niet gebruik ervan als primaire screeningstest. Studies die primaire cytologische screening vergeleken met geen screening, vonden meestal dat deze eerste kosteneffectief is. Jaarlijkse cytologie na de leeftijd van 30 jaar had een IKER van €8.965/QALY (44), maar wanneer deze test werd uitgevoerd in 18 tot 21-jarige vrouwen (en na deze leeftijd elke 3 jaar) wijzigde de IKER in een eerder niet-kosteneffectief resultaat van €58.724/LYG (45). Volgens Kulasingam et al. (Canada) (45), is het starten van de screening bij 18-jarigen gerelateerd met een substantiële stijging in het aantal vals-positieve resultaten, maar slechts kleine verschillen in het aantal gedetecteerde kankers in vergelijking met 25 jaar als startleeftijd. Screeningsintervallen van 3

tot 5 jaar zijn kosteneffectief, in vergelijking met geen screening (driejaarlijks: €7.968/LYG; vijfjaarlijks: €2.986/LYG (46). Bovendien kunnen langere screeningsintervallen (6 tot 7,5 jaar) toegepast worden bij gevaccineerde vrouwen (ICER: €3.480/QALY en €3.067/QALY respectievelijk) (47).

Cytologie met HPV-triage (i.e. primaire cytologische screening met HPV screening bij vrouwen met een abnormaal test resultaat) was zeer kosteneffectief in vergelijking met geen screening, indien de startleeftijd niet te jong was (na 30 jaar in Vijayaraghavan et al. (Canada) (44): driejaarlijks €6.800/QALY, jaarlijks €8.753/QALY), maar veel minder kosteneffectief wanneer de startleeftijd 18 jaar was (>€61.238/LYG (45). Diaz et al. (48) vonden dat de incidentie van baarmoederhalskanker op een kosteneffectieve manier zou dalen via cytologische screening met HPV triage, zelfs bij gevaccineerde vrouwen (elke 5 jaar, 30-65jaar: €18.630/LYG bij niet-gevaccineerde vrouwen - €28,250/LYG bij gevaccineerde vrouwen). Wanneer tot zeer late leeftijd gescreend wordt, worden de resultaten slechter (elke 4 jaar, 30-85 jaar: €44.370/LYG bij niet-gevaccineerde vrouwen).

Volgens De Kok et al. (49) is **primaire HPV DNA screening (zonder triage)** elke 5 jaar, voor vrouwen tussen 30 en 60 jaar kosteneffectiever dan cytologische screening, ten opzichte van geen screening. Primaire cytologische screening kreeg enkel de voorkeur indien de kost van de screening laag was en bij hoge prevalenties van HPV in combinatie met een hoge kost van de HPV DNA-test. Vijayaraghavan et al. (44) berekenden dat de IKER van driejaarlijkse HPV DNA screening bij vrouwen ouder dan 30 jaar €7.000/QALY bedroeg. Coupé et al. (Nederland) (47) bevestigden de kosteneffectiviteit van HPV DNA screening bij gevaccineerde vrouwen.

De studie van Accetta et al. (Italië) (50) toonde aan dat **HPV DNA screening met cytologie triage** elke 5 jaar bij vrouwen van 25 tot 65 jaar kosteneffectief is, in vergelijking met geen screening, zowel bij gevaccineerde als niet-gevaccineerde vrouwen. Het resultaat was uiteraard beter bij niet-gevaccineerde vrouwen (gevaccineerd: €27.544/QALE (quality-adjusted life-expectancy); niet-gevaccineerd: €6.616/QALE). Driejaarlijkse screening met de HPV DNA-test alleen was minder kosteneffectief dan wanneer de test gevolgd wordt door cytologie triage (€11.200/QALE vs €7.800/QALE). Van Rosmalen et al. (Nederland) (51) bevestigen dat HPV DNA-test gevolgd door cytologie triage een kosteneffectieve optie is (ten opzichte van cytologische screening). Maar bij leeftijden lager dan 30 jaar zou cytologie als startoptie toch beter zijn volgens deze auteurs.

Soms wordt **combinatie van een cytologische en een HPV DNA-test** gebruikt als primaire screeningsmethode. Hierdoor kan men de hoge specificiteit van de cytologische test combineren met de hoge sensitiviteit van de HPV DNA-test (52-54). Sommige auteurs beschrijven de combinatie als het gebruik van een cytologische test voor een bepaalde leeftijd (bijv. 30 jaar) met een overgang naar de HPV DNA-test na die leeftijd (46;55;56). In vergelijking met geen screening bleek deze combinatie

van screeningstesten niet kosteneffectief te zijn (55;56). Volgens Sroczyński et al. (Duitsland) (46) echter, was de combinatie kosteneffectief met een IKER van €5.800/LYG bij een uitvoering elke 2 jaar en €5,000/LYG indien driejaarlijks uitgevoerd.

Andere auteurs beschrijven de combinatie als het simultaan gebruik van beide testen bij primaire screening (44;57). Dit bleek volgens twee studies (44;57) een kosteneffectieve strategie (elke 3 jaar: ±€10.000/QALY; elke 5 jaar ±€12.000/QALY).

Naast de vergelijking met geen screening, vergeleken sommige studies een bepaalde strategie met de huidige screeningsstrategie. Volgens de Bekker-Grob et al. (Nederland) (58), kan liquid-based cytology (LBC) elke 5 jaar bij vrouwen tussen 30 en 60 jaar enkel kosteneffectief zijn in vergelijking met conventionele cytologie (Papanicolaou(PAP)-uitstrijkje) indien de extra kost per LBC-test in vergelijking met het uitstrijkje niet meer dan €3,2 bedraagt, indien de sensitiviteit van LBC met 5% verhoogt of indien de kwaliteit van leven voor vrouwen met triage opvolging daalt tot 0,39 QALY.

Wanneer cytologie + HPV triage vergeleken werd met enkel cytologie, dan was het duidelijk dat de eerstgenoemde de meest kosteneffectieve strategie is, vooral wanneer het elke 3 tot 8 jaar georganiseerd wordt voor vrouwen ouder dan 30 jaar (IKER varieerde van dominantie (44) tot €12.718/QALY (59)). De HPV DNA test met cytologische triage is eveneens kosteneffectief in vergelijking met enkel cytologie, wanneer het elke 5 tot 7 jaar wordt uitgevoerd bij vrouwen van 30 tot 60 jaar (<€21.000/QALY (57)).

Een derde veel besproken topic in de studies over baarmoederhalskanker was het effect van HPV-vaccinatie bij jonge vrouwen op de kosteneffectiviteit van screening, zoals hierboven al in enkele resultaten aangegeven. Screening blijkt ook bij gevaccineerde vrouwen kosteneffectief te zijn. Omgekeerd wijzen enkele auteurs erop dat vrouwen een vals gevoel van veiligheid kunnen hebben door het vaccin, wat zou kunnen leiden tot een lagere participatiegraad bij de screening, wat de screening niet meer kosteneffectief maakt (60-62).

Parameters zoals de kost van de screeningstest, de HPV-incidentie en de participatiegraad hadden de grootste impact op de kosteneffectiviteit van de screeningstrategieën.

3.2. Psychologische of fysieke nadelen van kankerscreening

Zoals reeds vermeld, kan de screening zelf negatieve implicaties hebben voor de gescreende persoon.

Verschillende auteurs hebben dit gegeven geïnccludeerd in hun analyses.

Borstkankerscreening

Carles et al. (19) hebben in hun studie een verlies aan QALYs opgenomen, te wijten aan de angst voor de mammografische screening zelf (7 dagen aan 25% van de oorspronkelijke levenskwaliteit in de 'gezonde' staat) en voor een vals-positief resultaat (25 dagen aan 25% van de oorspronkelijke levenskwaliteit in de 'gezonde' staat). Ook Madan et al. (21) namen angst voor een vals-positief resultaat op in hun analyse. Wanneer in hun analyse kleine verliezen in levenskwaliteit werden toegepast (ook 'disutilities' genoemd), dan was de screening niet langer kosteneffectief ten opzichte van geen screening.

Dikkedarmkankerscreening

Verschillende auteurs vermeldden complicaties van dikkedarmkankerscreening en namen deze op in hun kostenanalyses. Screenen met optische coloscopie en polypectomie kan leiden tot darmperforatie en/of bloedingen (27;32;33;35;40;63). Volgens Sharp et al. (35) zou de hogere sensitiviteit van de iFOBT-test leiden tot meer uitgevoerde coloscopieën en dus meer risico op perforatie en/of bloeding. Het gemiddeld risico op complicaties is geschat op 0,22% (24;28;36); met een kans op perforatie van 0,06% tot 0,011% en een kans op bloedingen van 0,001% tot 0,48% (27). Scharp et al. (35) hebben de kost voor het behandelen van darmperforatie geschat op €11.200 en voor bloeding op €3.387. Volgens Chauvin et al. (63) is de gemiddelde kost voor de behandeling van darmperforatie en bloeding €8.295. Scharp et al. echter zijn van mening dat de absolute kans voor een individu om één van deze complicaties op te lopen laag is. Dat is ook de reden waarom sommige andere auteurs de kans op complicaties wel vermelden, maar niet mee opnemen in hun kostenanalyses (34;36;37;39). Bovendien concluderen Heresbach et al. (40) dat de IKER van screening ten opzichte van geen screening niet significant veranderde indien complicaties 50% meer zouden voorkomen (base case €4.142/LYG, min 50% €3.013/LYG, plus 50% €3.071/LYG).

Chauvin et al 2012 (63) vermeldden ook dat virtuele coloscopie als screeningstest kan gepaard gaan met radiologische neveneffecten. Dit zou zowel de kost als de effectiviteit van screening kunnen beïnvloeden. Dit effect van radiologische neveneffecten werd echter nog niet onderzocht wegens gebrek aan data.

Andere mogelijke nadelen van dikkedarmkankerscreening zijn de mogelijk vals-positieve resultaten. Iemand kan gediagnosticeerd worden met een verdacht letsel en dusdanig behandeld worden, terwijl dit eigenlijk niet nodig was. Zoals reeds vermeld kan ook het omgekeerde voorkomen, namelijk een vals-negatief resultaat. Beide kunnen leiden tot hogere screeningskosten. Vier auteurs includeerden deze extra kosten ten gevolge van vals-positieve of vals-negatieve resultaten in hun analyse (34;37;39;42). Berchi et al. (38) suggereerden dat vals-negatieve resultaten een impact

kunnen hebben op zowel de kosten als effecten van screening, hoewel ze deze impact niet in hun analyse hebben mee opgenomen.

Een volgend negatief effect van dikkedarmkankerscreening werd gerapporteerd door Chauvin et al. (29). Zij analyseerden het effect van langere wachttijden te wijten aan het feit dat er meer coloscopieën werden uitgevoerd na een primaire iFOBT-test. Wachttijden omvatten de intervallen tussen: het positieve testresultaat en de afspraak met de huisarts, de afspraak met de huisarts en de afspraak met de endoscopist en de afspraak met de endoscopist en de datum van de bevestiging van de coloscopie. In de praktijk bestaan reeds wachttijden waar de iFOBT-test wordt gebruikt en in de studie van Chauvin et al. werden deze geschat op 45 dagen. Deze auteurs vermoedden dat de wachttijden de kosteneffectiviteit negatief beïnvloeden. Een daling in de participatiegraad, te wijten aan deze wachttijden, vergroot nog verder dit negatief effect of de IKER van de iFOBT.

Baarmoederhalskankerscreening

Mogelijke negatieve effecten van baarmoederhalskankerscreening en HPV-vaccinatie zijn overbehandeling door de vals-positieve resultaten en het vals gevoel van veiligheid door het HPV-vaccin, wat leidt tot een daling in de participatie aan de screening.

Accetta et al. en Thiry et al. (50;61) waarschuwden dat een hoge vaccinatiëgraad zou kunnen resulteren in een misleidend gevoel van veiligheid, wat resulteert in een daling van de screeningparticipatie. Een daling in screeningparticipatie van 79% tot 59% (na vaccinatie) leidde volgens deze auteurs tot een niet-kosteneffectief resultaat voor screening.

De gevolgen van vals-positieve of vals-negatieve resultaten werden geïnccludeerd, of minstens vermeld, in zes studies (45;49;56;58;59;64). Volgens Chuck et al., de Kok et al. en Ostensson et al. (49;56;59) zou de lagere specificiteit van de HPV DNA-test in vergelijking met de cytologietest leiden tot meer vals-positieve resultaten en overbehandeling van niet-progressieve afwijkingen die op natuurlijke wijze zouden genezen. Vooral wanneer de HPV DNA screening start op 18-jarige leeftijd zou dit leiden tot een hoger aantal vals-positieve resultaten maar slechte kleine veranderingen in het aantal gedetecteerde kankers, in vergelijking met een startleeftijd van 25 of 30 jaar (45;56). Bovendien kan overbehandeling bij jonge vrouwen een nadelig effect hebben op de gezondheid en zwangerschap. Strategieën waarbij de HPV DNA-test gevolgd werd door PAP-triage resulteerden in minder vals-positieve resultaten, dan wanneer enkel de HPV DNA-test werd gebruikt (49).

3.3. Subgroepen

Er waren geen auteurs die uitgebreid ingingen op specifieke subgroepen, behalve leeftijdsgroepen. Enkel Wang et al. (22) maakte een onderscheid in kosteneffectiviteit van borstkankerscreeningsmethodes voor vrouwen onder de 50 jaar, (pre-)menopauzale vrouwen of vrouwen met dense borsten. Van Roon et al. (41) was de enige auteur die analyseerde of leeftijd, geslacht en socio-economische status geassocieerd waren met participatie aan screening (dikke darm). Er konden echter geen significante verbanden gevonden worden in hun analyse.

3.4. Opportunistische versus systematische screening

De kosteneffectiviteit van, of meer specifiek het verschil in, kosteneffectiviteit van opportunistische en systematische screening werd geëvalueerd in twee studies. De Gelder et al. (18) stelde vast dat systematische mammografische screening met een participatie van 80% meer kosteneffectief was dan opportunistische screening, in vergelijking met geen screening met dezelfde participatiegraad (€14.000/QALY versus €31.200/QALY). Voko et al. (43) stelden vast dat systematische baarmoederhalskankerscreening (met cytologische testen) meer kosteneffectief was dan opportunistische screening, in vergelijking met geen screening (respectievelijk €16.800/QALY en €29.300/QALY).

3.5. Modaliteiten van het screeningsprogramma

De modaliteiten van de screening in de verschillende studies over de drie type kanker variëren sterk. We gingen de resultaten na van die analyses waar de modaliteiten gelijkaardig waren met de actuele modaliteiten in Vlaanderen. Deze zijn:

*Borstkankerscreening programma in Vlaanderen: Tweejaarlijkse (digitale of analoge) mammografische screening in vrouwen tussen 50 en 69.

*Dikke darmkankerscreening in Vlaanderen: Tweejaarlijkse iFOBT (OC Sensor)-test met 1 staal bij personen tussen 56 en 74 jaar, met een hemoglobine drempelwaarde van 75 ng/ml. In geval van een abnormaal testresultaat wordt een coloscopie uitgevoerd. Nadat een coloscopie werd uitgevoerd met negatief resultaat, wordt een nieuwe uitnodiging gestuurd na 10 jaar.

*Baarmoederhalskankerscreening in Vlaanderen: Driejaarlijkse PAP- of liquid-based cytologie-test bij vrouwen tussen 25 en 64 jaar, met HPV-triage indien er een abnormaal testresultaat is (ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance) of AGC (atypical glandular cells)).

Tweejaarlijkse mammografische screening bij vrouwen tussen 50 en 69 jaar werd geëvalueerd door Carles et al. (19) (€5.200/QALY) (zie figuur 1a).

Tweejaarlijkse iFOBT screening werd geanalyseerd door verschillende auteurs. Echter, er werd niet altijd vermeld welke specifieke iFOBT-test gehanteerd werd of wat er gebeurt in het geval van een abnormaal testresultaat. Hassan et al.(27), Heresbach et al. (33) and Lejeune et al. (34) (Magstream test met 2 stalen) berekenden de kosteneffectiviteit van tweejaarlijkse iFOBT bij 50- tot 74-jarige personen, in vergelijking met geen screening (€3.600/LYG; €4.000/LYG; €3.200/LYG respectievelijk) (zie figuur 1b). Sharp et al. (35) en Wilschut et al. (75ng/ml) (31) evalueerden het gebruik van tweejaarlijkse iFOBT test bij 55- tot 74-jarigen, in vergelijking met geen screening (€1.900/QALY en €2.500/LYG respectievelijk). Berchi et al. (38) (75ng/ml), Chauvin et al. (29), Lejeune et al. (37) (1 sample OC Sensor 150ng/ml) en Sobhani et al. (36) (1 sample OC Sensor 75 ng/ml), vergeleken de kosteneffectiviteit van het gebruik van de tweejaarlijkse iFOBT bij 50- tot 74-jarige personen, in vergelijking met gFOBT (dominant; €18,069-€24,723/LYG; €1,849/LYG en gedomineerd respectievelijk).

De kosteneffectiviteit van driejaarlijkse cytologische screening met HPV-triage werd gerapporteerd door verschillende auteurs. Echter, slechts enkele van hen vermeldden ook de strategie die gehanteerd werd bij een abnormaal testresultaat. Accetta et al. (50) beschreven de kosteneffectiviteit van PAP-screening met HPV triage bij 25- tot 65-jarige vrouwen, elke 3 jaar of elke 5 jaar, met een betere IKER voor screening elke 5 jaar, in vergelijking met geen screening (driejaarlijks in gevaccineerde vrouwen: €13.400/QALE, niet-gevaccineerde vrouwen: €7.200/QALE; vijfjaarlijks in gevaccineerde vrouwen: €12.200/QALE, niet-gevaccineerde vrouwen: €5.200/QALE). Ook Vijayaraghavan et al. (44) berekenden de kosteneffectiviteit van cytologie met HPV-triage elke 3 jaar bij vrouwen ouder dan 30 jaar, in vergelijking met geen screening (€6.800/QALY) (zie figuur 1c) en in vergelijking met driejaarlijkse cytologie zonder triage (met triage = dominant).

4) Conclusie en discussie

Alle geëvalueerde studies in deze review hadden zeer verscheidene kosteneffectiviteitsresultaten, wat toegeschreven kan worden aan de variaties in de onderzochte interventiestrategieën (bijv. variatie in gescreende leeftijdsgroep, screening frequenties,..) en methodologische kenmerken van de economische analyse (bijv. variatie in uitkomstmaten, tijdshorizon, perspectief,..). Deze verschillen zorgen ervoor dat het moeilijk is om de studies onderling te vergelijken. Niettemin hebben we geprobeerd om sommige gemeenschappelijkheden in de studies te vinden om enkele algemene conclusies te kunnen weergeven. Onze resultaten geven aan dat bij de screening van de

drie type kankers, de meeste van de geanalyseerde screening strategieën kosteneffectief waren (zie figuur 1a-1c). Bovendien zijn systematische screening programma's meer kosteneffectief dan opportunistische screening (beide beschouwd ten opzichte van geen screening). In figuren 1a tot 1c vindt men een overzicht van alle resultaten van screenen ten opzichte van niet screenen. De figuur drukt de resultaten uit per 1.000 personen. De kosteneffectiviteit kan worden geïnterpreteerd ten opzichte van drempelwaarden. Op de figuren staat steeds een drempelwaarde van €35.000 per QALY (of per LY) aangegeven. Deze komt overeen met één maal het BBP per capita van België. Volgens de WHO is dit een gangbare drempelwaarde van kosteneffectiviteit. We geven ook nog de grenswaarden van €20.000 en €10.000 (zeer kosteneffectief) aan om de resultaten beter te kunnen situeren.

Voor borstkankerscreening werd aangetoond dat tweejaarlijkse mammografische screening van vrouwen tussen de 50 en 69 jaar de meest kosteneffectieve strategie zou zijn. Sommige studies in de review gaven aan dat het starten van de screening bij vrouwen jonger dan 50 jaar minder kosteneffectief zou zijn en daarom niet aanbevolen is.

Omtrent de screeningsstrategieën voor dikkedarmkanker bleek uit de studies dat, ongeacht de gescreende leeftijdsgroepen, een tweejaarlijkse of driejaarlijkse screening met de iFOBT-test meer kosteneffectief is dan een jaarlijkse iFOBT- of gFOBT-test of een tweejaarlijkse gFOBT test, in vergelijking met geen screening. De beste hemoglobine drempelwaarde wat betreft de kosteneffectiviteit, was volgens deze studies 75-93 ng/ml, al was 50 ng/ml nog steeds kosteneffectief. Ook andere testen voor dikkedarmkankerscreening hadden een kosteneffectief resultaat, zoals de CT-coloscopie (ook wel virtuele colonoscopie genoemd), maar hun kosteneffectiviteit ten opzichte van iFOBT werd niet aangetoond. Wat betreft de participatie aan dikkedarmkankerscreening, werd bewezen dat extra kennisgeving van de screening via brief, vooraleer de uitnodiging werd verstuurd, een kosteneffectieve manier is om de participatie te verhogen (in vergelijking met enkel een uitnodigingsbrief).

In de meeste studies over baarmoederhalskankerscreening, opgenomen in deze review, was de beginleeftijd voor de screening 30 jaar. Vanaf deze leeftijd, waren cytologische screening al dan niet met HPV-triage, of HPV DNA-screening al dan niet met cytologie triage, kosteneffectief in vergelijking met geen screening, onafhankelijk van het screeningsintervallen. Wel werd aangetoond dat langere screeningsintervallen (5-7j) kunnen aangewend worden bij het screenen van gevaccineerde vrouwen. Wanneer de screening werd gestart op 18-jarige leeftijd, dan was dit niet meer kosteneffectief ten opzichte van geen screening. Slechts enkele studies evalueerden ook de kosteneffectiviteit van baarmoederhalskankerscreening vanaf 25 jaar, wat enkel kosteneffectief bleek te zijn voor primaire cytologische screening. Wanneer cytologische screening met HPV-triage en HPV DNA-screening met cytologietriage werden vergeleken met enkel cytologische screening, bleek dat beiden

kosteneffectieve opties waren bij screening intervallen van 3 tot 7 jaar. Echter, wanneer bij gebruik van HPV DNA-screening met cytologietriage de startleeftijd voor het screenen lager was dan 30 jaar, dan was deze strategie niet meer zo kosteneffectief, wellicht door overbehandeling van afwijkingen die zich op natuurlijke wijze zouden herstellen. Er kan geconcludeerd worden dat primaire HPV DNAscreening een kosteneffectief alternatief kan zijn voor primaire cytologie screening, als het toegepast wordt op een doelpopulatie van ouder dan 30 jaar. Bovendien is het zo dat primaire HPV DNA-screening met cytologietriage zou leiden tot minder vals-positieve resultaten dan enkel primaire HPV DNA -creening.

De impact van specifieke determinanten op de kosteneffectiviteit moet echter ook in rekening gebracht worden. De kosteneffectiviteit van screeningsstrategieën in de opgenomen studies werd vooral beïnvloed door de participatiegraad en de incidentie of prevalentie van kanker of letsels/infecties in een voorstadium van kanker. Ook de kost van de screeningstests of -instrumenten werd als een belangrijke beïnvloedende factor weergegeven, afhankelijk van procedures voor het waarborgen van kwaliteit, de concentratie van verdere activiteiten voor de detectie van kanker (labo, radiologie, ...) en arbeidskosten. Aangezien al deze variabelen verschillen tussen landen, kunnen de unieke eigenschappen van landen leiden tot een voorkeur voor andere primaire en triage screeningstesten (49;65). Bovendien beïnvloedt de participatiegraad volgens Federici et al. (66) niet enkel welke strategie kosteneffectief zal zijn, maar de keuze voor een screeningsstrategie en -test kan op zijn beurt de participatie van de mensen bepalen. Bijvoorbeeld, in een regio met lage participatiegraad kan het aanbieden van de minder invasieve FOBT-test leiden tot een hogere participatie dan het aanbieden van de meer invasieve colonoscopie (66).

Evenzo moet rekening gehouden worden met de praktische haalbaarheid aangezien de onderschatte vraag vaak luidt of het gezondheidszorgsysteem in staat is om te gaan met zulke veranderingen. Volgens verschillende auteurs kan het gebruik van een screeningstest met hogere sensitiviteit en/of lagere specificiteit leiden tot meer doorverwijzingen voor een secundaire test (bijv. colonoscopie in dikkedarmkankerscreening of colposcopie in baarmoederhalskankerscreening), wat meer financiële middelen vereist voor het uitvoeren van deze extra testen. Bijkomend leidt het groter aantal uitgevoerde secundaire testen mogelijks tot wachttijden, wat negatieve gevolgen kan hebben voor de screeningsparticipatiegraad (29). Ten slotte kan de hogere sensitiviteit en/of lagere specificiteit van een test resulteren in overbehandeling. Zo kan bijvoorbeeld het gebruik van de HPV DNA-test in vergelijking met de cytologische test in baarmoederhalskankerscreening leiden tot een groter aantal doorverwijzingen voor een colposcopie (67). Vooral bij jonge vrouwen (<30 jaar) zou de HPV DNA-test letsels detecteren die zich op natuurlijke wijze zouden hersteld hebben, wat kan leiden tot

overbehandeling. Kosten-effectiviteitsmaten mogen dus niet geïnterpreteerd worden zonder land-specifieke karakteristieken zoals de interne capaciteit en de infrastructuur van een gezondheidszorgsysteem voor het uitvoeren van bevolkingsonderzoeken in overweging te nemen (57). Deze factoren kunnen zowel de keuze voor een strategie als de uitkomsten van het bevolkingsonderzoek ervan beïnvloeden (65). Naast deze praktische overwegingen, moet ook rekening gehouden worden met de negatieve effecten van de screening voor de patiënt. Screening kan leiden tot angst, complicaties (darmperforatie en/of bloedingen), radiologische neveneffecten, vals-positieve of vals-negatieve resultaten.

Aanvullend op de conclusies, heeft deze review ook enkele beperkingen. Ten eerste was het op basis van deze review niet mogelijk om een duidelijk en uitgebreid onderscheid te maken tussen subgroepen in kankerscreening. Hoe dan ook zou het zeer interessant zijn om de subgroepen waar kankerscreening minder of meer effectief en kosteneffectief zou zijn, te kunnen identificeren. Ten tweede nemen de meerderheid van de opgenomen studies in de review het perspectief van de publieke betaler van de gezondheidszorg aan (een NHS of een verzekeraar). Hoewel dit aanvaardbaar is, zouden toekomstige studies meer aandacht moeten besteden aan de maatschappelijke kost van kanker, inclusief productiviteitsverlies, waarvan reeds aangetoond is dat deze zeer hoog is (68).

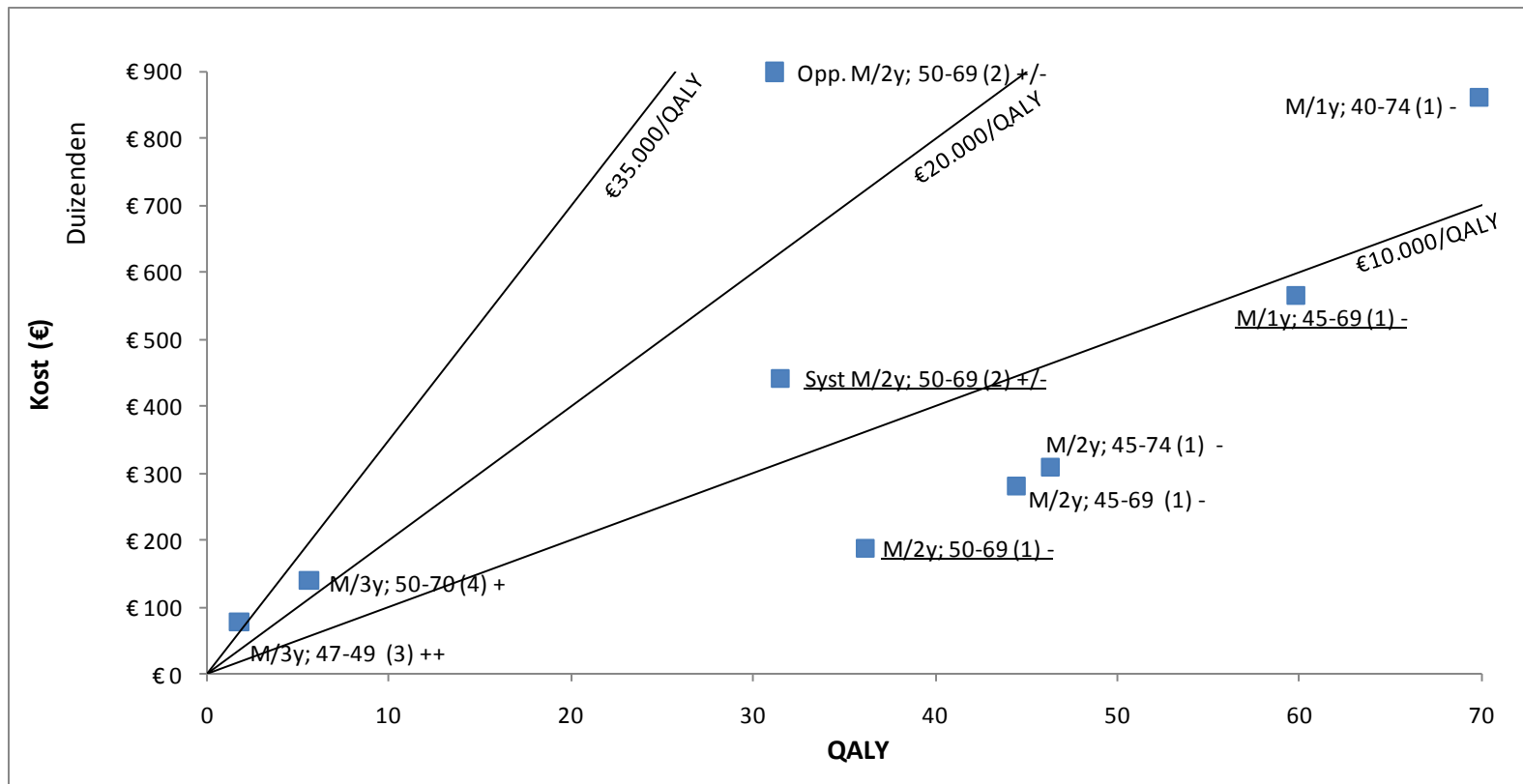
5) Beleidsaanbevelingen

De huidige gezondheidseconomische 'evidence' over borstkanker-, dikkedarmkanker- en baarmoederhalskankerscreening toont aan dat beleidsmakers zouden moeten overwegen om te investeren in systematische screeningsprogramma's zodat letsels in een vroeger stadium kunnen gedetecteerd worden en deze personen in een vroeger stadium kunnen behandeld worden (zie figuur 1a-1c). Er werd aangetoond dat bevolkingsonderzoek naar kanker kosteneffectiever is dan opportunistische screening. In Vlaanderen is borstkanker-, dikkedarmkanker- en baarmoederhalskanker opgenomen in het budget voor de gezondheidszorg.

De recente studies geïnccludeerd in deze review hebben aangetoond dat het in Vlaanderen gehanteerde screeningsinstrument voor het bevolkingsonderzoek naar borstkanker, namelijk tweejaarlijkse mammografie bij vrouwen tussen 50 en 69 jaar, de meest kosteneffectieve strategie is voor borstkankerscreening. Wat het bevolkingsonderzoek naar dikkedarmkanker betreft werd in de literatuur bevestigd dat het gebruik van de iFOBT-test met een hemoglobine drempelwaarde van 75ng/ml zeer kosteneffectief is. De studies over baarmoederhalskankerscreening toonden aan dat de

strategie die gehanteerd wordt in Vlaanderen, namelijk cytologiescreening met HPV-triage, kosteneffectief is in vergelijking met geen screening. Maar de studies omtrent het gebruik van de HPV DNA-test als primaire test, gevolgd door cytologietriage zijn ook beloftevol. Het was vooral duidelijk dat primaire HPV DNA-screening (al dan niet met cytologietriage) vooral kosteneffectief was bij vrouwen ouder dan 30 jaar. Een switch van cytologiescreening vóór de leeftijd van 30 jaar naar HPV DNA-screening vanaf 30 jaar bleek op basis van de geïncludeerde studies echter niet kosteneffectief te zijn. Er is dus nog meer onderzoek nodig inzake het starten van een bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker bij vrouwen jonger dan 30 jaar.

Hoewel de gezondheidseconomische gegevens omtrent kankerscreeningsstrategieën vrij divers zijn omwille van de grote verscheidenheid aan screeningsmodaliteiten, mag de vraag voor beleidsmakers niet zijn of men mensen een terugbetaald bevolkingsonderzoek moet aanbieden, maar eerder hoe dit het meest efficiënt georganiseerd kan worden. Het afwegen van de voordelen en de nadelen van verschillende screeningsstrategieën is een grote uitdaging voor beleidsmakers. Bij het oplossen van dit probleem, zou men rekening moeten houden met de volgende punten: aangezien kankerscreening potentiële negatieve effecten met zich kan meebrengen, zouden vals-positieve resultaten tot een minimum moeten herleid worden opdat er minder overbehandeling zou voorkomen. Ten tweede, is het belangrijk om blijvende aandacht te schenken aan het verhogen van de participatiegraad van de screening en de therapietrouw bij doorverwijzing, aangezien het de kosteneffectiviteit van screening sterk beïnvloedt. Ten derde moet men de mogelijk schadelijke gevolgen van screenen (angst, overbodige onderzoeken, ...) goed monitoren en beheersen. Tenslotte is meer onderzoek nodig enerzijds naar de kosteneffectiviteit van kankerscreening in subgroepen die moeilijk te bereiken zijn en naar de factoren die dit beïnvloeden, anderzijds ook naar de sensibilisatie van de bevolking.



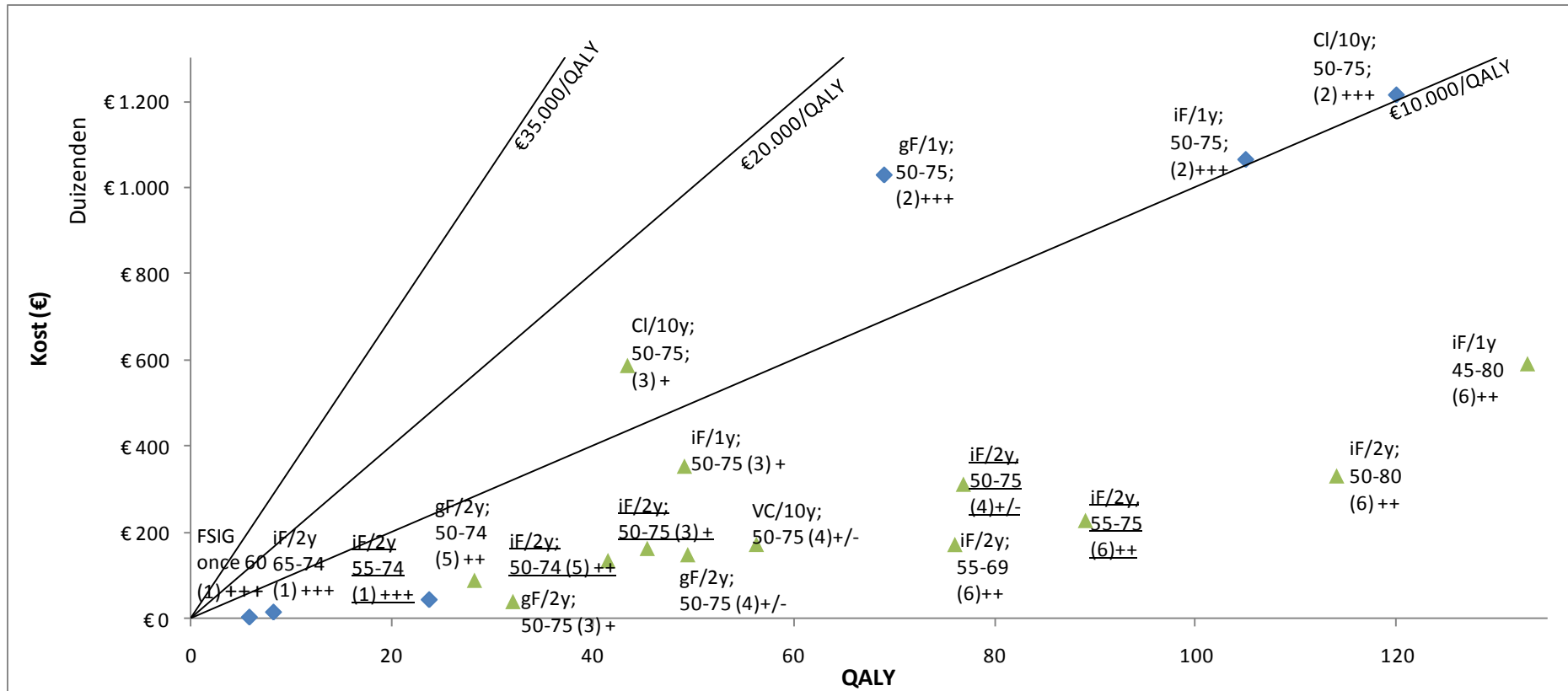
Figuur 1a: IKERs (kost/QALY) van strategieën voor borstkankerscreening, in vergelijking met geen screening ((n=1.000). Drempel maatschappelijke betalingsbereidheid op €35.000/€20.000/€10.000/QALY. Onderstreept: Gelijk aan screeningsmodaliteiten Vlaams bevolkingsonderzoek. M: Mammografische screening; Opp: Opportunistische screening; Syst.: Systematische screening. - Lage kwaliteit; +/- Lage tot matige kwaliteit + Matige kwaliteit; ++ Matige tot hoge kwaliteit

(1) Carles et al., 2011;; M/2y 45-69: €6.300/QALY ; M/2y 50-69: €5.200/QALY ; M/2y 45-74: €6.600/QALY; M/1y 40-74: €12.300/QALY; M/1y 45-69: €9.500/QALY

(2) De Gelder et al., 2009; Opp. M/2y; 50-69: €28.800/QALY; Syst. M/2y 50-69: €14.000/QALY

(3) Madan et al., 2010; €44.500/QALY

(4) Pharoah et al., 2013; €25.000/QALY



Figuur 1b: IKERs (ruit= kost/QALY; driehoek= kost/LYG) van strategieën voor dikkedarmkankerscreening, in vergelijking met geen kanker (n=1.000). Drempel maatschappelijke betalingsbereidheid op €35.000/€20.000/ €10.000/QALY. Onderstreept: Gelijk aan screeningsmodaliteiten Vlaams bevolkingsonderzoek. Cl: Coloscopie; iF: immunochemische fecaal occult bloed test; gF: guajak-gebaseerde fecaal occult bloed test; Sig: Sigmoidoscopie; VC: 'Virtuele' coloscopie. +/- Lage tot matige kwaliteit y; + Matige kwaliteit; ++ Matige tot hoge kwaliteit; +++ Hoge kwaliteit.

(1) Sharp et al., 2012; gF/2y, 65-74: €6.600/QALY ; iF/2y, 55-74 : €1.800/QALY ; FSIG/once, 60y: €650/QALY

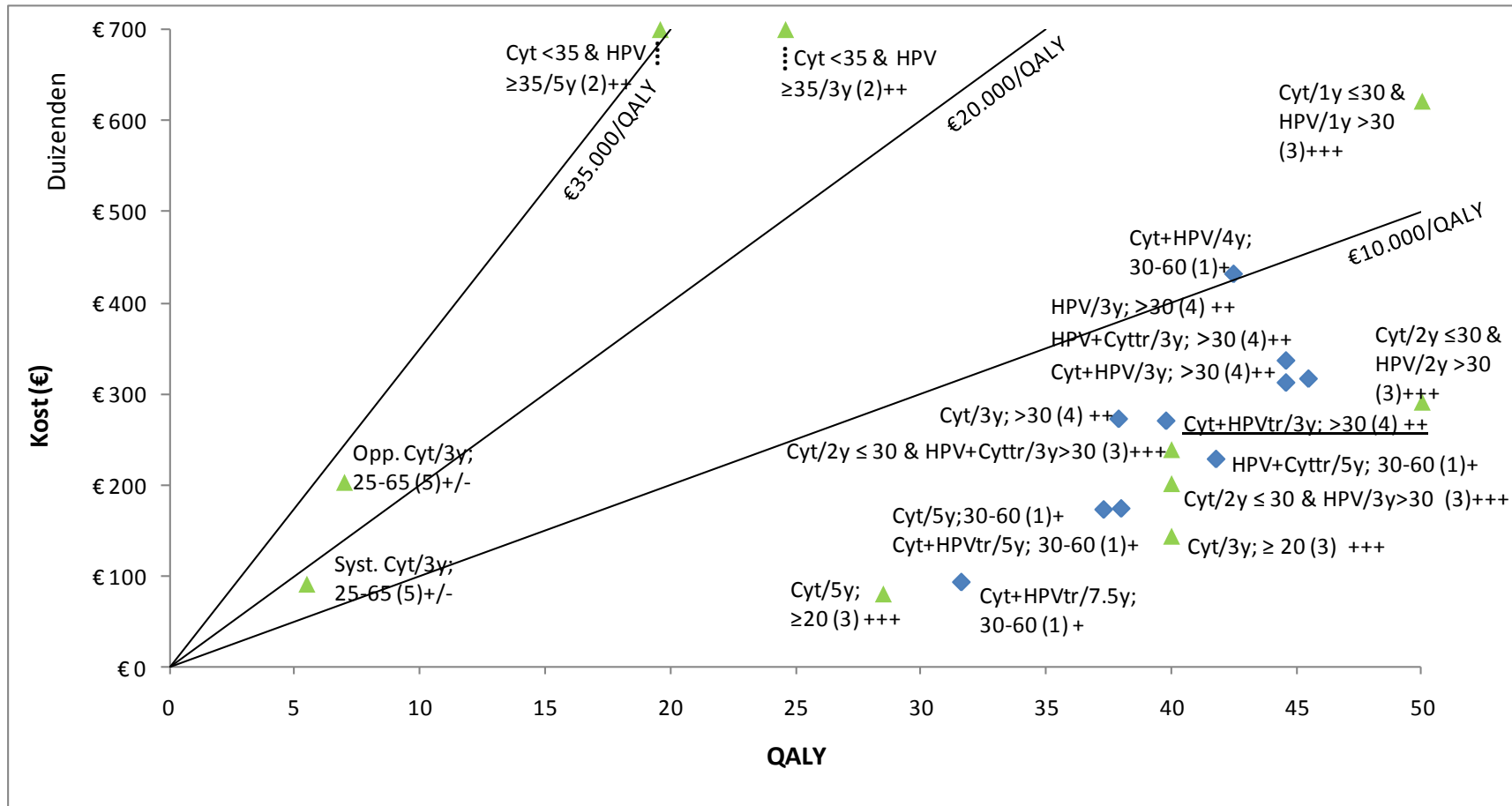
(2) Telford et al., 2010; gF/1y, 50-75 : €7.100/QALY ; iF/1y, 50-75 : €480/QALY ; Cl/10y, 50-75: €4.800/QALY

(3) Hassan et al., 2011; gF/2y, 50-75 : €1.200/LYG; iF/2y, 50-75 : €3.600/LYG ; iF/1y, 50-75 : €7.191/LYG; Cl/10y, 50-75 : €13.930/LYG; Sig/5y, 50-75 : €5.500/LYG

(4) Heresbach et al, 2010b; gF/2y, 50-75: €3.000/LYG; iF/2y, 50-75 : €4.000/LYG; CTC/10y, 50-75: €3.000/LYG

(5) Lejeune et al., 2010 ; gF/2y, 50-74 : €3.100/LYG ; iF/2y, 50-74 : €3.200/LYG

(6) Wilschut et al. 2011 ; iF/2y, 55-69: €2.300/LYG; iF/2y, 55-75 : €2.500/LYG; iF/2y, 50-80 : €3.000/LYG ; iF/1y, 45-80 : €4.500/LYG;



Figuur 1c: IKERs (ruit= kost/QALY; driehoek= kost/LYG) van strategieën voor baarmoederhalskankerscreening, in vergelijking met geen kanker (n=1.000). Drempel maatschappelijke betalingsbereidheid op €35.000/€20.000/ €10.000/QALY. Onderstreept: Gelijk aan screeningsmodaliteiten Vlaams bevolkingsonderzoek. +/- Lage tot matige kwaliteit; + Matige kwaliteit; ++ Matige tot hoge kwaliteit; +++ Hoge kwaliteit. ∴ strategie met een cumulatieve kost groter dan € 700.000. Cyt: Cytologische screening; HPV: HPV DNA screening; tr: triage; Opp.: Opportunistische screening; Syst.: systematische screening.

(1) Coupé et al.; Cyt/5y, 30-60 (+vaccin, geen booster): €4.655/QALY; Cyt+HPVtr/5y, 30-60 (+vaccin, geen booster): €4.600/QALY; HPV+Cyttr/5y, 30-60 (+vaccin, geen booster): €5.500/QALY; Cyt+HPV/4y, 30-60 (+vaccin, geen booster): €10.000/QALY; Cyt+HPVtr/7.5y, 30-60 (+vaccin, geen booster): €2.984/QALY

(2) Ostensson et al.; Cyt <35 to HPV ≥35/5y; 23-60: €45.500/LYG; Cyt <35 to HPV ≥35/3y; 23-60: €55.000/LYG

(3) Sroczyński et al. ; Cyt/5y, ≥20: €2.900/LYG ; Cyt/3y; ≥20 : €3.600/LYG ; Cyt/2y <30 to HPV/3y ≥30: €5.000/LYG ; Cyt/2y <30 to HPV/2y ≥30: €5.800/LYG; Cyt/2y <30 to HPV+Cyttr/3y ≥30:: €6.000/LYG; Cyt/1y <30 to HPV/1y ≥30: 0: €12.400/LYG

(4) Vijayaraghavan et al. ; Cyt/3y, >30 : €7.200/LYG; Cyt +HPVtr/3y, >30 : €6.800/LYG; HPV+Cyttr/3y, >30 : €7.000/LYG ; HPV/3y, >30 : €7.000/LYG ; Cyt+HPV/3y, >30 : €7.500/LYG

(5) Voko et al. ; Opp. Cyt/3y, 25-65: €30.000/LYG; Syst. Cyt/3y, 25-65: €17.000/LYG

6) Referenties

- (1) Belgian cancer registry. Tabellen op jaarbasis; 2011. [2011 Available from: http://www.kankerregister.org/default.aspx?url=Statistieken_tabellen_jaarbasis.
- (2) Vlaams Agentschap voor Zorg en Gezondheid. Cijfers over kanker. [2012 [updated 18-10-2013]; Available from: <http://www.zorg-en-gezondheid.be/Cijfers/Ziekten/Cijfers-over-kanker/>.
- (3) Council of the European Union. Cancer screening in the European Union: Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening. [2003 Available from: http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/genetics/documents/cancer_screening.pdf.
- (4) U.S.Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer. [2008 [updated 18-10-2013]; Available from: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspusco.htm>.
- (5) Sasieni P, Adams J. Effect of screening on cervical cancer mortality in England and Wales: analysis of trends with an age period cohort model. *BMJ* 1999 May 8;318(7193):1244-5.
- (6) Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, Risio M, Sciallero S, Zappa M, et al. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian Randomized Controlled Trial--SCORE. *J Natl Cancer Inst* 2011 Sep 7;103(17):1310-22.
- (7) Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993 May 13;328(19):1365-71.
- (8) Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996 Nov 30;348(9040):1472-7.
- (9) Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, Tazi MA, Lamour J, Gerard D, et al. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology* 2004 Jun;126(7):1674-80.
- (10) Nystrom L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjold B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002 Mar 16;359(9310):909-19.
- (11) Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet* 2004 Jul 17;364(9430):249-56.
- (12) Vlaams Agentschap voor Zorg en Gezondheid. Darmkankeronderzoek vanaf 2014. [2012 [updated 28-10-2013]; Available from: <http://www.zorg-en-gezondheid.be/Nieuws/Darmkankeronderzoek-vanaf-2014/>.
- (13) Cohen J. A Coefficient of Agreement for Nominal Scales. *Educ Psychol Meas* 20, 37-46. 1960.

- (14) Evers S, Goossens M, de VH, van TM, Ament A. Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations: Consensus on Health Economic Criteria. *Int J Technol Assess Health Care* 2005;21(2):240-5.
- (15) Grading of Recommendations, Assessment Development and Evaluations GRADE Working Group. Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (GRADE). [2011 [updated 18-10-2013]; Available from: <http://www.gradeworkinggroup.org/publications/>.
- (16) Centraal Bureau voor Statistiek. Consumentenprijzen. [2013 Available from: [http://statline.cbs.nl/StatWeb/publication/?VW=T&DM=SLNL&PA=71311NED&D1=0,2,4,6&D2=0-1,61,70,87,108,137,145,172,176,221-222,230,255,I&D3=\(I-34\)-I&HD=081020-1310&HDR=T&STB=G1,G2](http://statline.cbs.nl/StatWeb/publication/?VW=T&DM=SLNL&PA=71311NED&D1=0,2,4,6&D2=0-1,61,70,87,108,137,145,172,176,221-222,230,255,I&D3=(I-34)-I&HD=081020-1310&HDR=T&STB=G1,G2).
- (17) European Central Bank. Statistical Data Warehouse. [2013 [updated 18-10-2013]; Available from: <http://sdw.ecb.europa.eu/>.
- (18) de GR, Bulliard JL, de WC, Fracheboud J, Draisma G, Schopper D, et al. Cost-effectiveness of opportunistic versus organised mammography screening in Switzerland. *Eur J Cancer* 2009 Jan;45(1):127-38.
- (19) Carles M, Vilapriyo E, Cots F, Gregori A, Pla R, Roman R, et al. Cost-effectiveness of early detection of breast cancer in Catalonia (Spain). *BMC Cancer* 2011;11:192.
- (20) Pharoah PD, Sewell B, Fitzsimmons D, Bennett HS, Pashayan N. Cost effectiveness of the NHS breast screening programme: life table model. *BMJ* 2013;346:f2618.
- (21) Madan J, Rawdin A, Stevenson M, Tappenden P. A rapid-response economic evaluation of the UK NHS Cancer Reform Strategy breast cancer screening program extension via a plausible bounds approach. *Value Health* 2010 Mar;13(2):215-21.
- (22) Wang S, Merlin T, Kreisz F, Craft P, Hiller JE. Cost and cost-effectiveness of digital mammography compared with film-screen mammography in Australia. *Aust N Z J Public Health* 2009 Oct;33(5):430-6.
- (23) Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med* 2005 Oct 27;353(17):1773-83.
- (24) Maciosek MV, Solberg LI, Coffield AB, Edwards NM, Goodman MJ. Colorectal cancer screening: health impact and cost effectiveness. *Am J Prev Med* 2006 Jul;31(1):80-9.
- (25) Hassan C, Zullo A, Winn S, Morini S. Cost-effectiveness of capsule endoscopy in screening for colorectal cancer. *Endoscopy* 2008 May;40(5):414-21.
- (26) Stone CA, Carter RC, Vos T, John JS. Colorectal cancer screening in Australia: an economic evaluation of a potential biennial screening program using faecal occult blood tests. *Aust N Z J Public Health* 2004 Jun;28(3):273-82.
- (27) Hassan C, Benamouzig R, Spada C, Ponchon T, Zullo A, Saurin JC, et al. Cost effectiveness and projected national impact of colorectal cancer screening in France. *Endoscopy* 2011 Sep;43(9):780-93.

- (28) Telford JJ, Levy AR, Sambrook JC, Zou D, Enns RA. The cost-effectiveness of screening for colorectal cancer. *CMAJ* 2010 Sep 7;182(12):1307-13.
- (29) Chauvin P, Josselin JM, Heresbach D. The influence of waiting times on cost-effectiveness: a case study of colorectal cancer mass screening. *Eur J Health Econ* 2013 Aug 22.
- (30) van Rossum LG, van Rijn AF, Verbeek AL, van Oijen MG, Laheij RJ, Fockens P, et al. Colorectal cancer screening comparing no screening, immunochemical and guaiac fecal occult blood tests: a cost-effectiveness analysis. *Int J Cancer* 2011 Apr 15;128(8):1908-17.
- (31) Wilschut JA, Hol L, Dekker E, Jansen JB, van Leerdam ME, Lansdorp-Vogelaar I, et al. Cost-effectiveness analysis of a quantitative immunochemical test for colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 2011 Nov;141(5):1648-55.
- (32) Tran B, Keating CL, Ananda SS, Kosmider S, Jones I, Croxford M, et al. Preliminary analysis of the cost-effectiveness of the National Bowel Cancer Screening Program: demonstrating the potential value of comprehensive real world data. *Intern Med J* 2012 Jul;42(7):794-800.
- (33) Heresbach D, Chauvin P, Grolier J, Josselin JM. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening with computed tomography colonography or fecal blood tests. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010 Nov;22(11):1372-9.
- (34) Lejeune C, Dancourt V, Arveux P, Bonithon-Kopp C, Faivre J. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer in France using a guaiac test versus an immunochemical test. *Int J Technol Assess Health Care* 2010 Jan;26(1):40-7.
- (35) Sharp L, Tilson L, Whyte S, O'Ceilleachair A, Walsh C, Usher C, et al. Cost-effectiveness of population-based screening for colorectal cancer: a comparison of guaiac-based faecal occult blood testing, faecal immunochemical testing and flexible sigmoidoscopy. *Br J Cancer* 2012 Feb 28;106(5):805-16.
- (36) Sobhani I, Alzahouri K, Ghout I, Charles DJ, Durand-Zaleski I. Cost-effectiveness of mass screening for colorectal cancer: choice of fecal occult blood test and screening strategy. *Dis Colon Rectum* 2011 Jul;54(7):876-86.
- (37) Lejeune C, Le GK, Cottet V, Galimard C, Durand G, Dancourt V, et al. The cost-effectiveness of immunochemical tests for colorectal cancer screening. *Dig Liver Dis* 2013 Sep 4.
- (38) Berchi C, Guittet L, Bouvier V, Launoy G. Cost-effectiveness analysis of the optimal threshold of an automated immunochemical test for colorectal cancer screening: performances of immunochemical colorectal cancer screening. *Int J Technol Assess Health Care* 2010 Jan;26(1):48-53.
- (39) Lucidarme O, Cadi M, Berger G, Taieb J, Poynard T, Grenier P, et al. Cost-effectiveness modeling of colorectal cancer: computed tomography colonography vs colonoscopy or fecal occult blood tests. *Eur J Radiol* 2012 Jul;81(7):1413-9.
- (40) Heresbach D, Chauvin P, Hess-Migliorretti A, Riou F, Grolier J, Josselin JM. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening with computed tomography colonography according to a polyp size threshold for polypectomy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010 Jun;22(6):716-23.

- (41) van Roon AH, Hol L, Wilschut JA, Reijerink JC, van Vuuren AJ, van BM, et al. Advance notification letters increase adherence in colorectal cancer screening: a population-based randomized trial. *Prev Med* 2011 Jun;52(6):448-51.
- (42) Cronin P, Goodall S, Lockett T, O'Keefe CM, Norman R, Church J. Cost-effectiveness of an advance notification letter to increase colorectal cancer screening. *Int J Technol Assess Health Care* 2013 Jul;29(3):261-8.
- (43) Voko Z, Nagyjanosi L, Margitai B, Kovi R, Toth Z, Laszlo D, et al. Modeling cost-effectiveness of cervical cancer screening in Hungary. *Value Health* 2012 Jan;15(1):39-45.
- (44) Vijayaraghavan A, Efrusy MB, Mayrand MH, Santas CC, Goggin P. Cost-effectiveness of high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening in Quebec, Canada. *Can J Public Health* 2010 May;101(3):220-5.
- (45) Kulasingam SL, Rajan R, St PY, Atwood CV, Myers ER, Franco EL. Human papillomavirus testing with Pap triage for cervical cancer prevention in Canada: a cost-effectiveness analysis. *BMC Med* 2009;7:69.
- (46) 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. *Eur J Cancer* 2011 Jul;47(11):1633-46.
- (47) Coupe VM, de Melker HE, Snijders PJ, Meijer CJ, Berkhof J. How to screen for cervical cancer after HPV16/18 vaccination in The Netherlands. *Vaccine* 2009 Aug 13;27(37):5111-9.
- (48) Diaz M, de SS, Ortendahl J, O'Shea M, Goldie SJ, Bosch FX, et al. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination and screening in Spain. *Eur J Cancer* 2010 Nov;46(16):2973-85.
- (49) de Kok IM, van RJ, 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* 2012;344:e670.
- (50) 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. *J Med Screen* 2010;17(4):181-9.
- (51) van RJ, de Kok IM, van BM. Cost-effectiveness of cervical cancer screening: cytology versus human papillomavirus DNA testing. *BJOG* 2012 May;119(6):699-709.
- (52) Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M, et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer* 2001 Jun 15;84(12):1616-23.
- (53) Cuzick J, Clavel C, 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. *Int J Cancer* 2006 Sep 1;119(5):1095-101.
- (54) Koliopoulos G, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Kyrgiou M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis of non-randomized studies. *Gynecol Oncol* 2007 Jan;104(1):232-46.

- (55) Burger EA, Ortendahl JD, Sy S, Kristiansen IS, Kim JJ. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with primary human papillomavirus testing in Norway. *Br J Cancer* 2012 Apr 24;106(9):1571-8.
- (56) 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 Obstet Gynecol Scand* 2013 Jul;92(7):830-40.
- (57) Berkhof J, Coupe VM, Bogaards JA, van Kemenade FJ, Helmerhorst TJ, Snijders PJ, et al. The health and economic effects of HPV DNA screening in The Netherlands. *Int J Cancer* 2010 Nov 1;127(9):2147-58.
- (58) de Bekker-Grob EW, de Kok IM, Bulten J, van RJ, Vedder JE, Arbyn M, et al. Liquid-based cervical cytology using ThinPrep technology: weighing the pros and cons in a cost-effectiveness analysis. *Cancer Causes Control* 2012 Aug;23(8):1323-31.
- (59) Chuck A. Cost-effectiveness of 21 alternative cervical cancer screening strategies. *Value Health* 2010 Mar;13(2):169-79.
- (60) Obradovic M, Mrhar A, Kos M. Cost-effectiveness analysis of HPV vaccination alongside cervical cancer screening programme in Slovenia. *Eur J Public Health* 2010 Aug;20(4):415-21.
- (61) Thiry N, De LC, Hulstaert F, Neyt M, Huybrechts M, Cleemput I. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in Belgium: do not forget about cervical cancer screening. *Int J Technol Assess Health Care* 2009 Apr;25(2):161-70.
- (62) Sopina E, Ashton T. Cost-effectiveness of a cervical screening program with human papillomavirus vaccine. *Int J Technol Assess Health Care* 2011 Oct;27(4):290-7.
- (63) Chauvin P, Josselin JM, Heresbach D. Incremental net benefit and acceptability of alternative health policies: a case study of mass screening for colorectal cancer. *Eur J Health Econ* 2012 Jun;13(3):237-50.
- (64) Tully SP, Anonychuk AM, Sanchez DM, Galvani AP, Bauch CT. Time for change? An economic evaluation of integrated cervical screening and HPV immunization programs in Canada. *Vaccine* 2012 Jan 5;30(2):425-35.
- (65) Rashidian A, Barfar E, Hosseini H, Nosratnejad S, Barooti E. Cost effectiveness of breast cancer screening using mammography; a systematic review. *Iran J Public Health* 2013;42(4):347-57.
- (66) Federici A, Marinacci C, Mangia M, Borgia P, Giorgi RP, Guasticchi G. Is the type of test used for mass colorectal cancer screening a determinant of compliance? A cluster-randomized controlled trial comparing fecal occult blood testing with flexible sigmoidoscopy. *Cancer Detect Prev* 2006;30(4):347-53.
- (67) Coupe VM, de Melker HE, Snijders PJ, Meijer CJ, Berkhof J. How to screen for cervical cancer after HPV16/18 vaccination in The Netherlands. *Vaccine* 2009 Aug 13;27(37):5111-9.
- (68) Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol* 2013 Nov;14(12):1165-74.