



Vrije
Universiteit
Brussel



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

Eindrapport

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

Een studie voor de Vlaamse Overheid

Mei 2015

AGENTSCHAP
ZORG & GEZONDHEID



Inhoud

1	Inleiding.....	4
2	Methode.....	5
2.1	<i>Modelstructuur</i>	5
2.2	<i>Klinische, epidemiologische en screenings-gerelateerde inputparameters</i>	6
2.3	<i>Effecten en kosten</i>	6
2.4	<i>Scenario's en preventiestrategieën</i>	9
2.5	<i>Sensitiviteitsanalyse</i>	9
2.6	<i>Uitkomst parameters</i>	9
2.7	<i>Aannames</i>	10
3	Resultaten.....	10
3.1	<i>Basisscenario</i>	10
3.2	<i>Andere scenario's</i>	12
3.3	<i>Preventiestrategieën</i>	12
3.4	<i>Sensitiviteitsanalyse</i>	12
4	Discussie.....	15
5	Conclusie.....	17

Tabellen en figuren

Tabel 1: Resultaten bij de verschillende scenario's

Tabel 2a: Resultaat van de kostenberekening over een periode van 20 jaar (zonder jaarlijkse instroom van nieuwe 50-jarige vrouwen)

Tabel 2b: Resultaat van de kostenberekening over een periode van 20 jaar (met jaarlijkse instroom van nieuwe 50-jarige vrouwen)

Tabel 3: Voorbeelden van de kosteneffectiviteit van enkele terugbetaalde geneesmiddelen in België

Tabel 4: Klinische en epidemiologische inputparameters

Tabel 5: Screenings-gerelateerde inputparameters

Tabel 6: Inputparameters utiliteiten

Tabel 7: Inputparameters kosten

Figuur 1: Markov model voor borstkankerscreening

Figuur 2a: Cumulatieve sterfte aan BK per jaar, over een periode van 20 jaar, bij vrouwen 50+ (zonder jaarlijkse instroom)

Figuur 2b: Cumulatieve sterfte aan BK per jaar, over een periode van 20 jaar, bij vrouwen 50+ (met jaarlijkse instroom)

Figuur 3: Tornado-diagram van de one-way sensitiviteitsanalyse bij vrouwen

1 Inleiding

In 2010 werden er in Vlaanderen 5731 vrouwen gediagnosticeerd met borstkanker (BK), en 1466 vrouwen stierven ten gevolge van de ziekte (1). Van alle invasieve borsttumoren werd 46.5% gediagnosticeerd in de leeftijdscategorie 50-69 jaar. BK is bij vrouwen de meest voorkomende vorm van kanker (meer dan een derde van alle kankergevallen bij vrouwen) (2). In 2001 werd het Vlaams bevolkingsonderzoek (BVO) naar borstkanker (BK) opgestart met als doel het vroegtijdig opsporen van maligne borst tumoren, om zo de morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van BK te verminderen. Binnen het Vlaams BVO wordt er tweejaarlijks gescreend met een mammografie bij Vlaamse vrouwen tussen de 50 en 69 jaar.

De effectiviteit van een systematische screening is internationaal reeds aangetoond (3-5). Analyses van de kosteneffectiviteit van BK uit andere landen gaven aan dat BK-screening door middel van een mammografie kosteneffectief is en een significante mortaliteitsreductie met zich meebrengt (6;7). Dit kan echter niet zomaar veralgemeend worden naar Vlaanderen. Bij kosteneffectiviteitsstudies dient men rekening te houden met de demografische, epidemiologische en etnografische karakteristieken van de doelgroep. Daarenboven kan de kankerincidentie, -prevalentie en –mortaliteit verschillen van regio tot regio. De organisatie van het BVO is eveneens land- of regio-specifiek, waarbij de screeningsintervallen, de participatiegraad, de doelgroep, de screenings- en beoordelingswijze evenals de kosten van de organisatie van het BVO kunnen variëren. Deze factoren bepalen mee of het BVO naar BK kosteneffectief is.

Het doel van deze studie was na te gaan of het huidige bevolkingsonderzoek naar BK in Vlaanderen kosteneffectief is. Hiertoe werd een gezondheidseconomisch model ontwikkeld in samenwerking met Vlaamse experts, gebaseerd op Vlaamse cijfers. De resultaten van deze analyse vormen een belangrijke bron aan informatie voor beleidsmakers in het nemen van evidence-based keuzes omtrent het Vlaams screeningsbeleid.

2 Methode

2.1 Modelstructuur

Het gezondheidseconomische model voor het BVO naar BK bestaat uit twee delen: 1) een screeningsmodel waarin de verschillende stappen van de screening worden doorlopen en 2) een Markov model dat het natuurlijk verloop van BK weergeeft, evenals het verloop na diagnose. Het model includeert Vlaamse vrouwen tussen 50 en 70 jaar, en loopt over een periode van 20 jaar. Daarbij wordt een vergelijking gemaakt tussen een situatie waarin het BVO wordt georganiseerd en een situatie zonder BVO. Het model bestaat uit verschillende ziekte-toestanden of –staten, namelijk ductaal carcinoma in situ (DCIS), BK stadium I, BK stadium II, BK stadium III en BK stadium IV, evenals behandeling- en opvolgingstaten (Figuur 1). De stadiëring van BK gebeurde volgens de 7^{de} editie van de *Tumour-Nodes-Metastases* (TNM)-classificatie voor maligne tumoren (8) (indeling op basis van tumorgrootte). Progressie van borstkanker (en dus transities van de ene naar de andere ziektestaat) is éénmaal per jaar mogelijk en zoveel mogelijk gebaseerd op Vlaamse incidentiecijfers, aangevuld met cijfers uit literatuur. De ziektestaten in het model werden opgesplitst in geïdentificeerde en niet-geïdentificeerde tumoren. Er werd verondersteld dat bij aanvang van het model nog geen enkele tumor werd geïdentificeerd. Niet-geïdentificeerde letsels kunnen door middel van het BVO, op basis van symptomen of door middel van spontane screening¹ opgespoord worden, waarna deze zullen worden behandeld en opgevolgd. Eens een tumor ontdekt wordt, zal deze in datzelfde jaar behandeld worden. In het jaar dat volgt (dus in de volgende cyclus van het model) gaat men over naar follow-up. We veronderstellen dat eens iemand een letsel heeft of heeft gehad, deze persoon levenslang wordt opgevolgd en dus niet meer wordt uitgenodigd voor het BVO. Vanuit de staten diagnose&behandeling (D&B) en follow-up (FU) is er risico tot regionale metastases (stadium III) of metastases op afstand (stadium IV). Indien deze evolutie zich voordoet gaat de patiënt naar de behandelingsfase van dit stadium. Vanuit alle toestanden in het model kan men sterven aan andere oorzaken dan BK en vanuit de staten BK stadium III en IV kan men sterven ten gevolge van de kanker.

¹ Spontane screening wordt in het model gedefinieerd als screening buiten het BVO en niet op basis van symptomen. Enkel vrouwen die niet worden uitgenodigd of niet participeren aan het BVO kunnen zich jaarlijks spontaan laten screenen.

2.2 *Klinische, epidemiologische en screenings-gerelateerde inputparameters*

Klinische en epidemiologische gegevens werden in het model gebruikt om de ziektestaten te bevolken bij de start van het model en om transitiekansen te bepalen. Deze parameters worden weergegeven in Tabel 4. De prevalentie van kanker werd verkregen via Stichting Kankerregister (SKR) (2010). Deze cijfers bevatten tumoren die ontdekt zijn in het kader van het BVO en daarbuiten.

Screenings-gerelateerde inputparameters en de testkarakteristieken van het BVO werden afgeleid van het bevolkingsonderzoek 2013 (of 2014 indien beschikbaar) (9). De screeningsparameters worden weergegeven in Tabel 5.

2.3 *Effecten en kosten*

De uitkomstparameter van de effecten van het bevolkingsonderzoek naar BK werd uitgedrukt in “quality-adjusted life-years” (QALYs) (aan kwaliteit aangepaste levensjaren). Een QALY is een maat voor gezondheidswinst, die zowel de kwantiteit als de kwaliteit van leven omvat. Utiliteiten meten de levenskwaliteit en worden uitgedrukt in een getal tussen 0 en 1, waar 1 gelijk is aan perfecte gezondheid en 0 gelijk is aan dood. QALYs werden berekend per ziekte- of gezondheidstoestand en per leeftijdsgroep van 10 jaar. Voor de berekening van de QALYs werden zowel Vlaamse als internationale gepubliceerde gegevens geraadpleegd (Tabel 6). In het model werd bovendien gedurende 3 maanden een verlies aan levenskwaliteit berekend van 10% bij een vals-positief resultaat van een mammografie ten gevolge van de psychologische stress die gepaard gaat met het wachten op de uitslag van de vervolgttest.

De kosteneffectiviteitsanalyse werd uitgevoerd vanuit een maatschappelijk perspectief, waarbij zowel de directe medische kosten als indirecte kosten te wijten aan productiviteitsverlies werden opgenomen. Alle kosten van het model zijn berekend in Euro en geïndexeerd naar 2014 volgens de gezondheidsindex (10). De kosten van het screeningsprogramma werden opgevraagd via het Vlaams Agentschap Zorg & Gezondheid². De medische kosten werden opgesplitst in kosten voor diagnose, behandeling en opvolging. De medische kost voor (detectie en) diagnose werd berekend aan de hand van Belgische nomenclatuurgegevens. De medische kost voor behandeling en follow-up is gebaseerd op de Belgische studie van Broekx et al. (11). Kosten voor follow-up werden opgedeeld in de eerste 4 jaar na diagnose en de jaren nadien aangezien er de eerste 4 jaar een intensere opvolging is, een hogere kans is op herval en op sterfte, wat gepaard gaat met een hogere kost. Na 4 jaar follow-up wordt voor BK stadium I en II enkel nog een jaarlijkse diagnostische mammografie, consultatie en

² Om aan de werkelijke kost tegemoet te komen werd een variabele kost van €5 per gescreende vrouw aangerekend en een vast bedrag voor het CvKO van €2.500.000

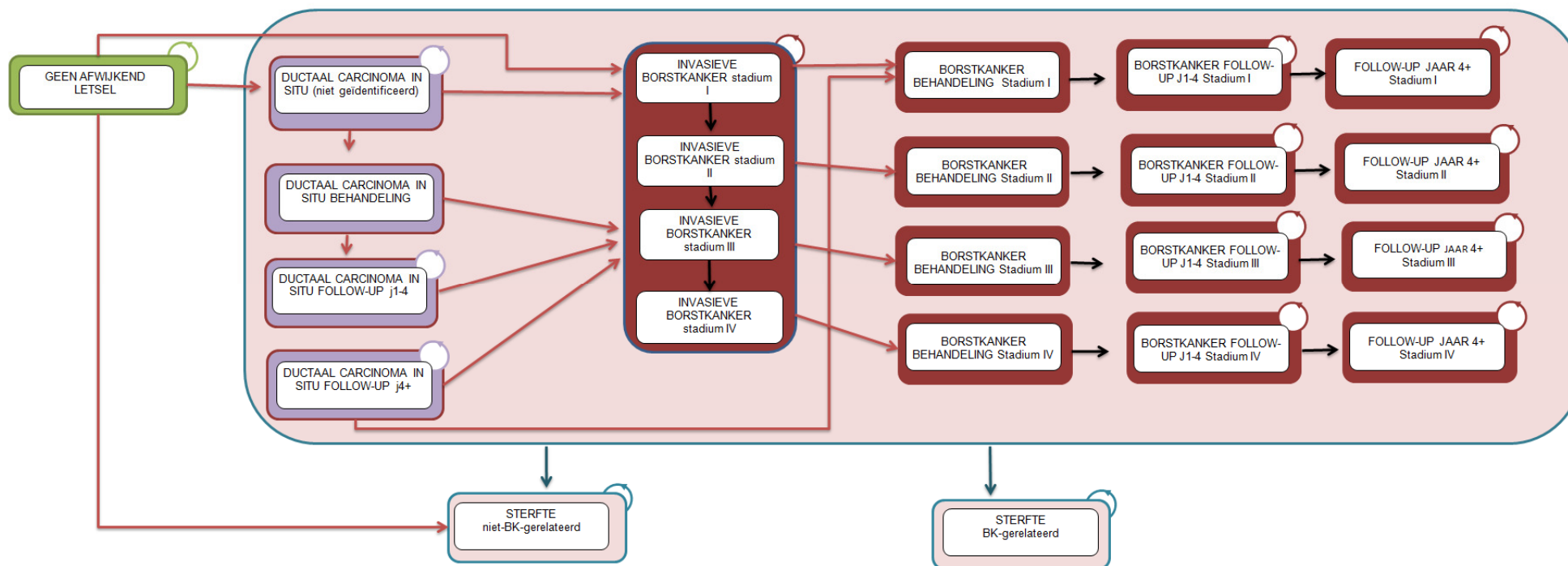
echografie aangerekend, voor stadium III en IV werd dezelfde kost als in de eerste 4 jaar follow-up geïncludeerd.

De kost van productiviteitsverlies werd berekend volgens de frictiekostenmethode (26), namelijk het aantal dagen arbeidsverzuim per stadium (11), vermenigvuldigd met de kost per dag arbeidsverzuim zoals berekend door het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) (12). Productiviteitsverlies werd enkel berekend voor de actieve bevolking. Toekomstige kosten werden verdisconteerd aan een discontovoet van 3%, de effecten aan 1.5%, rekening houdend met de Belgische richtlijnen voor gezondheidseconomische analyses (12). De kosten worden weergegeven in Tabel 7.

Figuur 1: Markov model voor borstkankerscreening

Vanuit de behandelings- of follow-up fases kunnen regionale metastases (= stadium III) of metastases op afstand (= stadium IV) optreden, waarna men terug naar de behandelingsfase evolueert.

Sterfte aan BK enkel mogelijk in geval van stadium III en IV



2.4 Scenario's en preventiestrategieën

Het basisscenario van deze analyse heeft als doelgroep een cohort van 50 tot 69-jarige Vlaamse vrouwen. In het model is er de mogelijkheid voorzien om elk jaar een instroom van nieuwe 50 jarige vrouwen te includeren. Op die manier ontstaat er een open cohort, wat de realiteit weerspiegelt. Deze nieuwe instroom werd aan de hand van de Vlaamse prevalentie van BK verdeeld over de verschillende staten. Resultaten worden telkens weergegeven zowel met als zonder jaarlijkse instroom. Daarnaast kan ook de spontane screening uitgeschakeld worden om zo het pure effect van het bevolkingsonderzoek te berekenen.

Naast de verschillende scenario's werd de invloed van nieuwe preventiestrategieën onderzocht, namelijk een aan de uitnodiging voorafgaande brief met achtergrondinformatie over de screening, een registratiesysteem zodat de huisarts op de hoogte is van de screeningsgeschiedenis van de patiënt, een patiënt-viewer waarbij de patiënt zelf haar screeningsgeschiedenis kan opzoeken en verwittigd wordt wanneer zij de volgende keer wordt uitgenodigd en een herinnering tot deelname via een applicatie op smartphone/tablet.

2.5 Sensitiviteitsanalyse

Rekening houdend 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 een wijziging van de invoergegevens (de variatie van de invoerwaarden werd bepaald aan de hand van literatuur; indien er geen gegevens omtrent die variatie waren werd de range bepaald op 70%-130%). De volgende parameters werden opgenomen in de sensitiviteitsanalyse: deelnamegraad, doorverwijzingspercentage na positieve mammografie, utiliteiten, kosten, de testkarakteristieken van het screeningsprogramma, % diagnostische mammo's in de screeningspopulatie (= spontane screening) en de natuurlijke progressiekansen van borstkanker.

2.6 Uitkomst parameters

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 20 jaar gedeeld door het verschil in aan kwaliteit aangepaste levensjaren (QALY). De grens voor het bepalen wat al dan niet kosteneffectief is, i.e. de maatschappelijke bereidheid tot het betalen voor dergelijke interventies, wordt door de WHO gelijkgesteld aan het bruto binnenlands product per inwoner, wat in België neerkomt op ongeveer

€35.000 (13). Daarnaast werd ook de relatieve mortaliteitsreductie ten gevolge van het BVO berekend over een periode van 20 jaar.

2.7 Aannames

Volgende aannames werden genomen:

- Spontane screening mogelijk in het basisscenario
- Zowel in de situatie met BVO als zonder BVO laten evenveel personen zich spontaan screenen (15% van de screeningsdoelgroep). Enkel voor de oudste leeftijdscategorie (eenmaal boven de 70 jaar) wordt geen rekening meer gehouden met spontane screening. Spontane screening is afhankelijk van de participatie aan het BVO in de doelgroep, namelijk hoe meer participatie, hoe minder spontane screening.
- Testkarakteristieken (sensitiviteit en specificiteit) van de spontane, diagnostische screening zijn in het model met 10% verminderd ten opzichte van de testkarakteristieken van het BVO (wegens geen extra lezingen)
- Geen instroom van nieuwe 50-jarigen in het basisscenario
- Personen die gediagnosticeerd worden met een borsttumor, worden niet meer uitgenodigd voor het BVO en blijven levenslang in opvolging (expert opinie)
- De participatiegraad per screeningsronde wordt verondersteld gelijk te blijven gedurende de 10 gesimuleerde screeningsrondes. Ook de epidemiologische cijfers blijven gedurende de 20 jaar van het model gelijk.
- Indien er symptomen zijn gaan we ervan uit dat de tumor in datzelfde jaar geïdentificeerd wordt

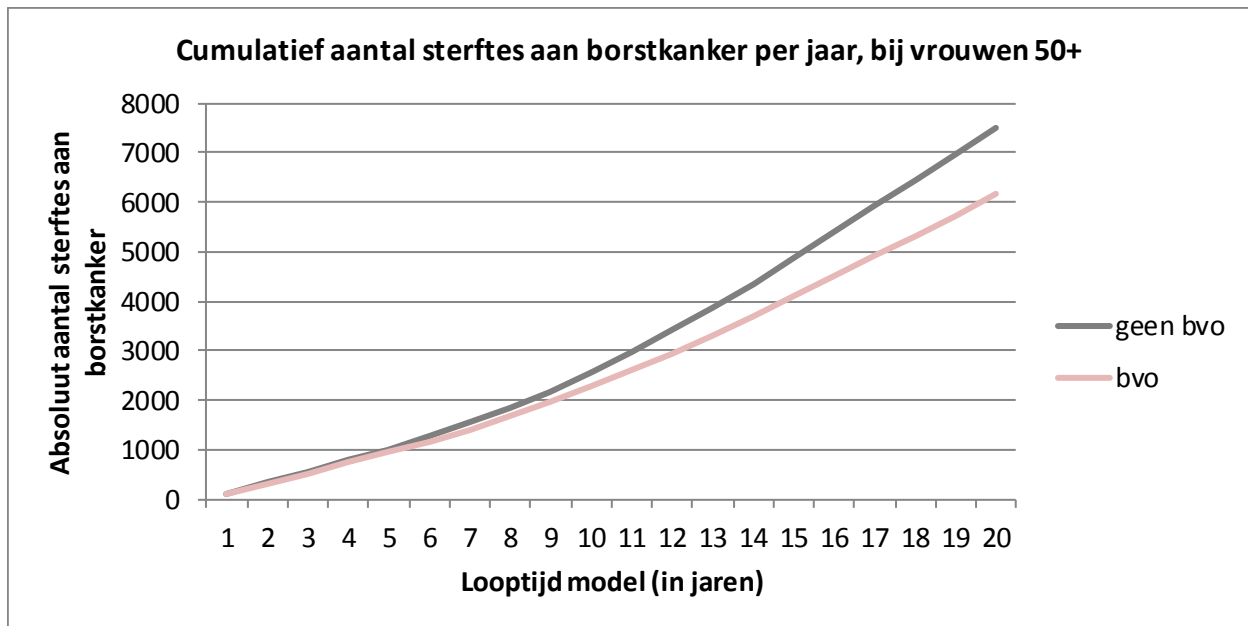
3 Resultaten

3.1 Basisscenario

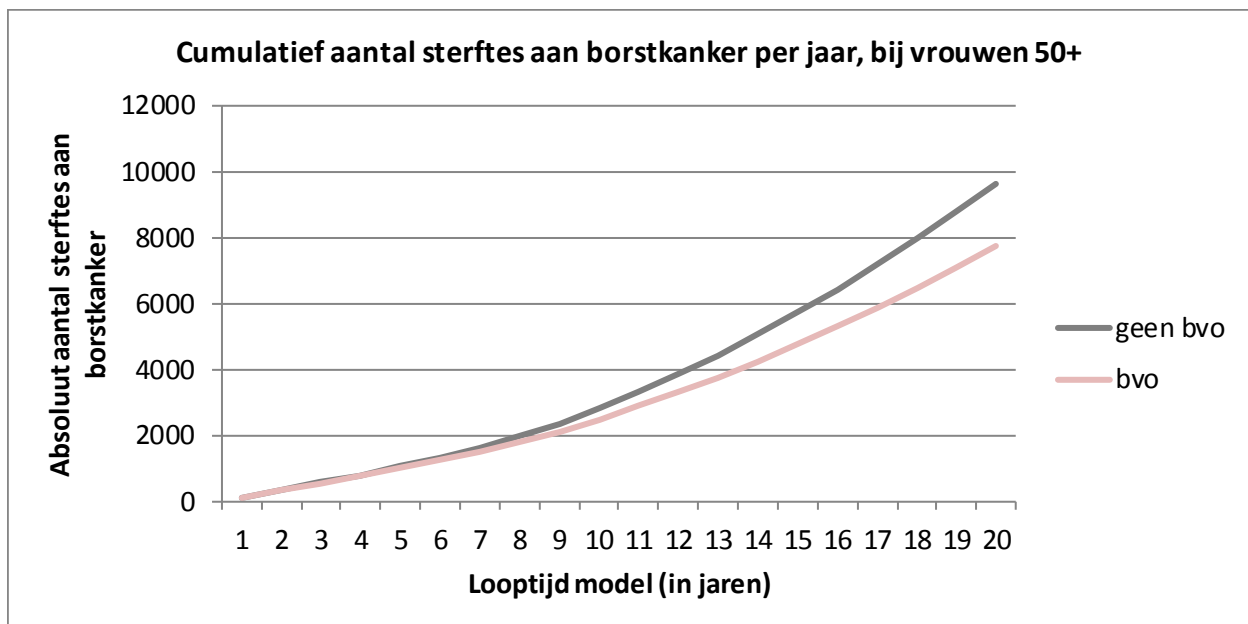
Over een periode van 20 jaar worden door middel van het BVO naar BK 0,008 QALYs gewonnen per vrouw van 50+, tegenover een meerkost van €180. De kosteneffectiviteitsratio van het BVO BK ten opzichte van geen BVO BK bedraagt over een periode van 20 jaar €23.063/QALY. Zonder het includeren van productiviteitsverlies (dus enkel rekening houdend met de medische kosten) werd een ICER verkregen van €24.430/QALY. Deze ratio's tonen aan dat het BVO naar BK kosteneffectief is (rekening houdend met de maatschappelijke grenswaarde van €35.000/QALY).

Figuur 2 toont de evolutie over de 20 jaar in het aantal overlijdens aan borstkanker in de situatie met BVO en zonder BVO. Over 20 jaar resulteert het BVO in een mortaliteits-reductie van 14,2%. Ook de verdeling van het aantal geïdentificeerde kankers over 20 jaar wijzigt ten gevolge van het BVO borstkanker naar proportioneel meer DCIS en BK stadium I en minder BK stadium II, III en IV.

Figuur 2a: Cumulatieve sterfte aan BK per jaar, over een periode van 20 jaar, bij vrouwen 50+ (zonder jaarlijkse instroom)



Figuur 2b: Cumulatieve sterfte aan BK per jaar, over een periode van 20 jaar, bij vrouwen 50+ (met jaarlijkse instroom)



3.2 Andere scenario's

Het excluseren van de mogelijkheid tot spontane screening geeft het pure effect weer van het BVO. Dit verandert de kosteneffectiviteitsratio slechts miniem ten opzichte van het basisscenario, namelijk naar €19.751/QALY. Bij het jaarlijks invoeren van een nieuwe instroom aan 50-jarige vrouwen wordt een onderschatting gemaakt van de impact van het bevolkingsonderzoek, omdat de laatst bijgekomen cohortes in het model niet meer ten volle kunnen genieten van de voordelen van screening (het model sluit af na 20 jaar). Hierdoor evolueert de kosteneffectiviteit naar een ratio van €27.961/QALY. Tabel 1 geeft een overzicht van de resultaten per scenario.

Tabel 1a: Resultaten bij de verschillende scenario's zonder jaarlijkse instroom van nieuwe 50-jarige vrouwen

Scenario	Δ Kosten (€)	Δ QALY	ICER (€/QALY)	Relatieve mortaliteitsreductie (%)
Basis	€ 180	0,008	€ 23.063	14,2%
Excl. productiviteitsverlies	€ 191	0,008	€ 24.430	14,2%
Incl. nieuwe instroom	€ 258	0,009	€ 27.961	15,8%
Excl. spontane screening	€ 195	0,010	€ 19.751	18,2%

3.3 Preventiestrategieën

Het includeren van één van de vier preventiestrategieën in het model, heeft slechts een heel geringe invloed op de kosteneffectiviteit van het BVO BK. Afhankelijk van de gekozen preventiestrategie, verandert de kosteneffectiviteit tot €20.200/QALY als beste resultaat. Dit wijst er op dat extra inspanningen zinvol zijn maar niet meteen tot veel betere kosteneffectiviteit leiden.

3.4 Sensitiviteitsanalyse

De sensitiviteitsanalyse geeft een idee van de robuustheid van het resultaat van de kosteneffectiviteitsanalyse. Figuur 5 toont aan welke de parameters zijn met het meeste invloed op de kosteneffectiviteit. Deze parameters zijn de natuurlijke progressiekansen van BK, aantal uren ziekteverzuim gerelateerd aan het ondergaan van een mammografie, QoL gerelateerd aan geïdentificeerde BK stadium I en QoL tijdens de follow-up fase van borstkanker. Hoe hoger de kans op natuurlijke progressie, en hoe hoger de levenskwaliteit gerelateerd aan geïdentificeerd BK stadium I, hoe beter de kosteneffectiviteit. Hoe hoger het aantal uren ziekteverzuim voor het laten uitvoeren van

een mammografie, hoe slechter de kosteneffectiviteit. Het resultaat van de sensitiviteitsanalyse toont aan dat de ICER wijzigt bij variatie in de parameters, met een minimum ICER van €17.422/QALY en een maximum ICER van €51.393/QALY.

3.5 Kosten

De kostenberekening over 20 jaar toont aan dat het BVO tot een hogere kost voor het RIZIV leidt (zie Tabel 2a/2b). 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). De totale meerkost van het bevolkingsonderzoek (alle kosten meegerekend) bedraagt over 20 jaar ongeveer €230.000.000 zonder jaarlijkse instroom en €406.000.000 met jaarlijkse instroom.

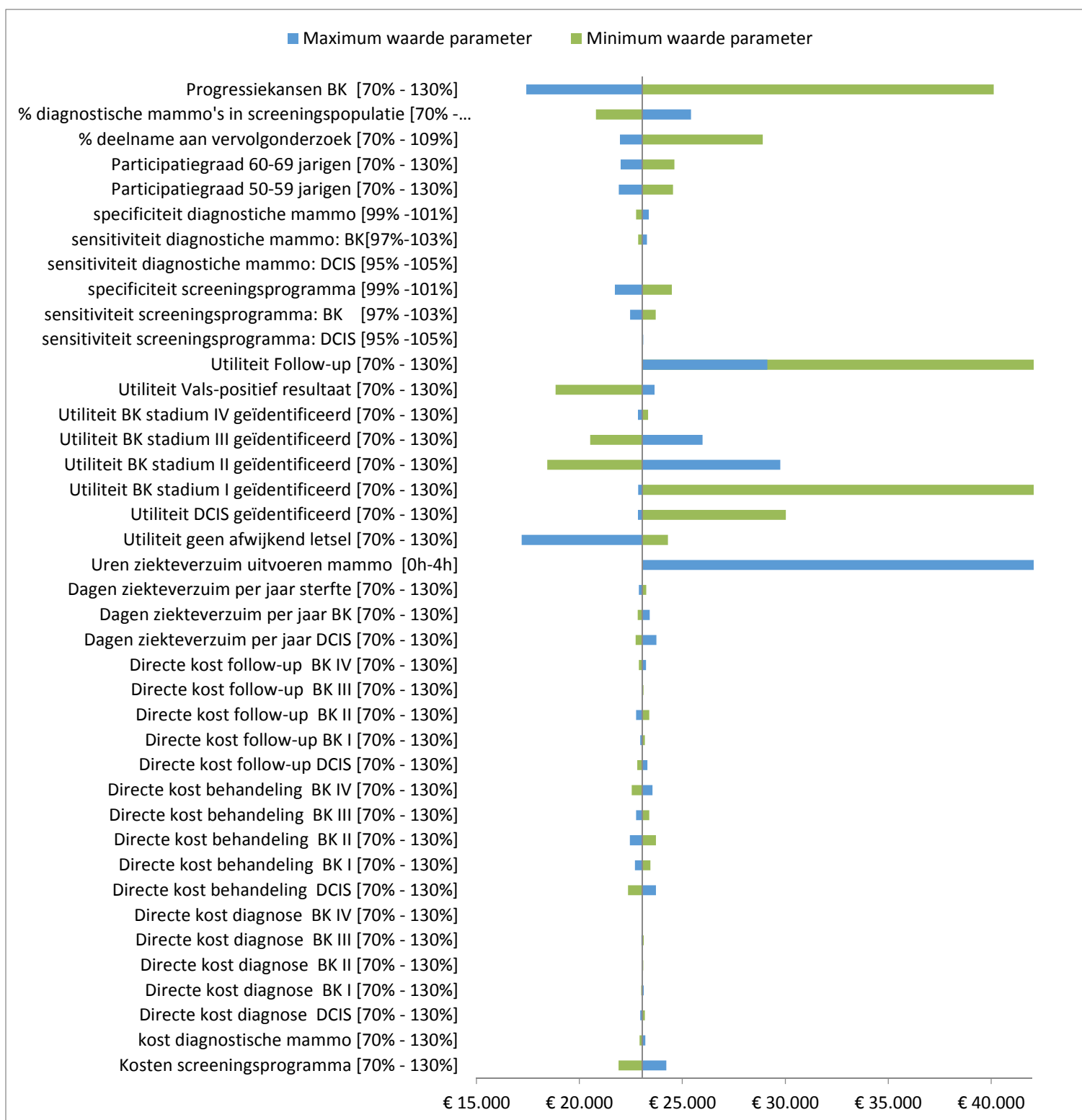
Tabel 2a: Resultaat van de kostenberekening over een periode van 20 jaar (zonder jaarlijkse instroom van nieuwe 50-jarige vrouwen)

	Kost voor RIZIV	Kost voor patiënt	Kost productiviteitsverlies	Werkingskost screening
Met BVO	€ 880.723.366	€ 84.102.081	€ 1.185.714.970	€ 46.605.649
Zonder BVO	€ 683.666.969	€ 84.504.447	€ 1.199.329.086	

Tabel 2b: Resultaat van de kostenberekening over een periode van 20 jaar (met jaarlijkse instroom van nieuwe 50-jarige vrouwen)

	Kost voor RIZIV	Kost voor patiënt	Kost productiviteitsverlies	Werkingskost screening
Met BVO	€ 1.424.621.725	€ 132.937.524	€ 2.521.638.708	€ 53.830.610
Zonder BVO	€ 1.024.438.959	€ 131.213.162	€ 2.570.954.097	

Figuur 3: Tornado-diagram van de one-way sensitiviteitsanalyse bij vrouwen



4 Discussie

De resultaten van deze studie tonen aan dat het Vlaamse BVO naar BK door middel van een tweejaarlijkse screeningsmammografie redelijk kosteneffectief is met een ICER van €23.063/QALY. In de literatuur zijn er studies die een betere ICER aantonen (6;7), maar er zijn ook studies die een slechtere ICER aantonen (14;27). Een vergelijking maken tussen verschillende modellen is echter moeilijk, aangezien de meeste gepubliceerde modellen vertrekken vanuit een ideale screeningssituatie, met een hoge participatiegraad waarbij het screeningsprotocol correct nageleefd wordt.

Het huidige model is een weerspiegeling van de reële Vlaamse situatie, waarbij er onder andere ook rekening gehouden wordt met een aandeel opportunistische screening. Daarenboven werd er bij het ontwikkelen van het model rekening gehouden met de specifieke demografische en epidemiologische karakteristieken van de Vlaamse populatie. Het aantal gewonnen QALYs per persoon in deze studie is laag, binnen het huidige screeningsbeleid bedraagt de winst aan QALYs slechts 0,008 per vrouw ouder dan 50 jaar. Dit resultaat is in overeenstemming met de studie van Pharoah et al. (14). Indien het aantal gewonnen QALYs echter voor de ganse cohorte berekend wordt, is het verschil tussen de screeningsgroep en de niet-screeningsgroep 9.957 QALYs in geval zonder jaarlijkse instroom en 17.217 met jaarlijkse instroom, wat aantoont dat het BVO naar BK op populatieniveau dus een grote winst aan gezonde levensjaren kan betekenen. Deze winst aan gezonde levensjaren staat natuurlijk tegenover een netto kost. Maar de verhouding tussen de kosten enerzijds en de winst aan gezondheidszorg is aanvaardbaar en in overeenstemming met de normen van de Wereldgezondheidsorganisatie. Het huidige Vlaamse BVO naar BK resulteert in een mortaliteitsreductie van 14,2% over 20 jaar. Dit resultaat is in lijn met een gelijkaardige gezondheidseconomische analyse van mammografiescreening in Zwitserland, namelijk 13% mortaliteitsreductie bij tweejaarlijkse screening met 80% participatiegraad (6). Een studie omtrent het screeningsprogramma in het VK berekende een mortaliteitsreductie van 15,6% bij driejaarlijkse mammografiescreening.

Zoals in de meeste gezondheidseconomische modellen, resulteert de exclusie van productiviteitsverlies in ons model in een (lichte) verslechtering van de ICER. Screening leidt ertoe dat veel productiviteitsverlies voorkomen wordt, wat ervoor zorgt dat screening interessanter is vanuit maatschappelijk perspectief dan enkel vanuit RIZIV-perspectief.

Door het includeren van een jaarlijkse nieuwe instroom van 50-jarigen in het model wordt de ICER minder voordelig. Deze toename van de ICER kan verklaard worden door een onderschatting van het effect van het BVO. Aangezien er jaarlijks een nieuwe instroom van vrouwen toetreedt, wordt het

effect van het BVO voor deze nieuwe instromers geen volledige 20 jaar gesimuleerd, waardoor de potentiële winst van het BVO bij deze vrouwen niet maximaal is.

Zoals bij elk gezondheidseconomisch model werd er een sensitiviteitsanalyse uitgevoerd. De resultaten van deze analyse gaven weer dat bij variatie in de parameters de ICER varieert tussen de €17.422/QALY en €51.393/QALY. Het aantal uren ziekteverzuim ten gevolge van het ondergaan van een mammografie bleek een parameter met grote invloed op de ICER. De overheid en vooral het ziekenhuismanagement moeten erover waken dat de tijd voor het proces van het uitvoeren van een mammografie niet te lang duurt. Variatie van het percentage deelname aan vervolgonderzoek leidde er niet toe dat het BVO niet meer kosteneffectief zou zijn, maar een lager percentage verslechterde het resultaat wel tot €29.000/QALY.

Het is de eerste keer dat in Vlaanderen de kosten-baten van screening zo grondig werden doorgelicht. Daarbij werden niet alleen de voordelen van screening meegenomen maar ook de nadelen, zo is er een kleine kans dat er volgens de test niets aan de hand is terwijl er toch wel degelijk een probleem was. Omgekeerd kan ook: de test geeft aan dat er sprake is van kanker maar dat blijkt achteraf niet correct te zijn. In het eerste geval denkt men onterecht veilig te zijn, en in het tweede geval moet men een korte periode met onnodige angsten doorstaan. En hoewel de screening op zich gratis is, kosten de verdere onderzoeken wel geld aan de mensen. Maar er werd in deze analyse over gewaakt om de gevolgen van die nadelen ook expliciet te verwerken. Dat het uiteindelijke resultaat positief is betekent dat de voordelen de nadelen overstijgen.

Om de kosteneffectiviteit van het BVO naar BK te kunnen vergelijken geven we hieronder een tabel met de kosteneffectiviteit van enkele geneesmiddelen die in België terugbetaald worden (wat wil zeggen dat men de kosteneffectiviteitsratio aanvaardt).

Tabel 3: voorbeelden van de kosteneffectiviteit van enkele terugbetaalde geneesmiddelen in België

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

5 Conclusie

Er werd er een evidence-based model ontwikkeld dat zoveel mogelijk aansluit bij de Vlaamse situatie, en beleidsmakers de mogelijkheid geeft om de kosteneffectiviteit van het Vlaamse BVO naar BK te evalueren alsook de implementatie van nieuwe preventiestrategieën. De resultaten van het model geven weer dat, ondanks de groeiende bezorgdheid over de mogelijke nadelen van borstkankerscreening, het huidige BVO naar BK kosteneffectief is (€23.063/QALY) en resulteert in een mortaliteitsreductie ten gevolge van BK (14,2%). 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.

Tabel 4: Klinische en epidemiologische inputparameters

Modelparameters	Inputwaarde			Jaartal	Bronnen
	50-59jaar	60-69 jaar	69+ jaar		
Startprevalentie niet geïdentificeerde DCIS	0.06%	0.05%	0.02%	2010	(16)
Startprevalentie niet-geïdentificeerde BK stadium I	0.16%	0.20%	0.13%	2010	(16)
Startprevalentie niet-geïdentificeerde BK stadium II	0.11%	0.14%	0.17%	2010	(16)
Startprevalentie niet-geïdentificeerde BK stadium III	0.04%	0.05%	0.07%	2010	(16)
Startprevalentie niet-geïdentificeerde BK stadium IV	0,01%	0,02%	0,04%	2010	(16)
Jaarlijkse kans op progressie van borstkanker					
<i>DCIS naar stadium I</i>	15%	15%	15%		(17)
<i>Stadium I naar stadium II</i>	27%	27%	27%		(17)
<i>Stadium II naar stadium III</i>	35%	35%	35%		(17)
<i>Stadium III naar stadium IV</i>	55%	55%	55%		(17)

Jaarlijkse kans op symptomen borstkanker	DCIS	0.08%	0.08%	0.08%	(17)
	Stadium I	30%	30%	30%	(17)
	Stadium II	50%	50%	50%	(17)
	Stadium III	77%	77%	77%	Assumptie *
	Stadium IV	96%	96%	96%	Assumptie *
Jaarlijkse kans op herval (jaar 1-4)					
DCIS	Regionaal	3.18%	3.18%	3.18%	(18;19)
Stadium I	Loco-regionaal	0.26%	0.26%	0.26%	(18;19)
	Distant	1.38%	1.38%	1.38%	(18;19)
Stadium II	Loco-regionaal	0.64%	0.64%	0.64%	(18;19)
	Distant	3.40%	3.40%	3.40%	(18;19)
Stadium III	Loco-regionaal	0.64%	0.64%	0.64%	(18;19)
	Distant	3.40%	3.40%	3.40%	(18;19)
Stadium IV	Distant	3.40%	3.40%	3.40%	Assumptie **

Jaarlijkse kans op herval (na jaar 4)						
DCIS	Regionaal	0.99%	0.99%	0.99%		(20)
Stadium I	Loco-regionaal	0.08%	0.08%	0.08%		(20)
	Distant	0.43%	0.43%	0.43%		(20)
Stadium II	Loco-regionaal	0.20%	0.20%	0.20%		(20)
	Distant	1.07%	1.07%	1.07%		(20)
Stadium III	Loco-regionaal	0.20%	0.20%	0.20%		(20)
	Distant	1.07%	1.07%	1.07%		(20)
Stadium IV	Distant	1.07%	1.07%	1.07%		(20)
Incidentie BK	DCIS	0.06%	0.06%	0.06%	2014	(21)
	Stadium I	0.20%	0.23%	0.11%	2014	(21)
Jaarlijkse kans sterfte ten gevolge van BK (1-4 jaar na diagnose)	Stadium III	3.60%	4.40%	4.40%		(22)
	Stadium IV	12.70%	10.60%	10.60%		(22)
Jaarlijkse kans sterfte ten gevolge van BK (1-4 jaar na diagnose)	Stadium III	2.45%	3.03%	3.03%	2011	(20;22)
	Stadium IV	8.68%	7.22%	7.22%	2011	(20;22)

* zelfde evolutie als bij dikke darmkanker

** idem stadium III

Tabel 5: Screenings-gerelateerde inputparameters

Model parameters	50-59 jaar	60-69 jaar	Jaartal	Bron
Testkarakteristieken BVO				
Sensitiviteit (1 ^{ste} en 2 ^{de} lezing) DCIS	83.00%	83.00%	2013	(23)
Sensitiviteit (1 ^{ste} en 2 ^{de} lezing) BK	69.10%	69.10%	2013	(23)
Specificiteit (1 ^{ste} en 2 ^{de} lezing)	98.30%	98.30%	2013	(23)
Participatiegraad BVO	50.80%	50.80%	2013	(23)
Participatie aan vervolgonderzoek	91.70%	91.70%	2013	(23)
Aandeel spontane screening	15%	15%	2013	(25)

Tabel 6: Inputparameters utiliteiten

Model parameter	Input waarde			Bron
	50-59 jaar	60-69 jaar	69+ jaar	
Utiliteiten				
Geen afwijkend letsel	0.83	0.80	0.73	WIV
Vals positief resultaat	0.81	0.78	0.71	assumptie
DCIS niet-geïdentificeerd	0.79	0.75	0.68	{Schleinitz, 2006 45 /id}
DCIS geïdentificeerd	0.74	0.71	0.64	
BK stadium I niet-geïdentificeerd	0.79	0.75	0.68	
BK stadium I geïdentificeerd	0.74	0.71	0.64	
BK stadium II niet-geïdentificeerd	0.71	0.67	0.60	
BK stadium II geïdentificeerd	0.58	0.55	0.48	
BK stadium III niet-geïdentificeerd	0.59	0.55	0.48	
BK stadium III geïdentificeerd	0.34	0.31	0.24	
BK stadium IV niet-geïdentificeerd	0.52	0.49	0.42	
BK stadium IV geïdentificeerd	0.21	0.18	0.11	
Follow-up DCIS	0.83	0.80	0.73	Assumptie obv {Kimman, 2011 46 /id}
Follow-up BK I	0.83	0.80	0.73	Assumptie
Follow-up BK II	0.76	0.72	0.64	Assumptie
Follow-up BK III	0.42	0.39	0.35	Assumptie
Follow-up BK IV	0.23	0.22	0.20	Assumptie

Tabel 7: Inputparameters kosten

Model parameter	Input waarde			Bron
	RIZIV	Patiënt	Totaal	
Gemiddelde medische kost diagnose				Op basis van nomenclatuurnummer
DCIS	€ 429	€ 45	€ 474	
BK I	€ 613	€ 64	€ 677	
BK II	€ 952	€ 100	€ 1051	
BK III	€ 1462	€ 153	€ 1615	
BK IV	€ 1634	€ 172	€ 1806	
Medische kost behandeling, eerste jaar				(11)
DCIS	€ 13281	€ 1394	€ 14675	
BK I	€ 7111	€ 746	€ 7858	
BK II	€ 11047	€ 1160	€ 12206	
BK III	€ 16970	€ 1781	€ 18752	
BK IV	€ 18972	€ 1992	€ 20964	
Medische kost opvolging, (2-5 jaar na diagnose)				(11)
BK I	€ 7.756	€ 408	€ 8.165	
BK II	€ 5.859	€ 308	€ 6.167	
BK III	€ 3.972	€ 209	€ 4.181	
BK IV	€ 11.611	€ 611	€ 12.223	

Medische kost opvolging, (>5 jaar na diagnose)				(11)
	DCIS	€ 1398	€ 147	€ 1545
	BK I	€ 749	€ 79	€ 827
	BK II	€ 1163	€ 122	€ 1285
	BK III	€ 1787	€ 188	€ 1974
	BK IV	€ 1998	€ 210	€ 2207
Kost productiviteitsverlies				
Kost per dag arbeidsverzuim		€ 261		(12)
Aantal dagen arbeidsverzuim		<u>Jaar van diagnose</u>	<u>Follow-up jaar</u>	
	Screeningsmammografie	0	0	Base case: 0u, sensitiviteit: 4u
	Follow-up	/	0.3	
	DCIS	12	2	(11)
	BK I	17	7	
	BK II	25	15	
	BK III	35	25	
	BK IV	55	45	
	Sterfte	160		Frictiekostmethode (26)

Bronnen

- (1) Vlaams Agentschap Zorg & Gezondheid. Colorectale kanker: mortaliteit versus incidentie (2010). [2013 Available from: <http://www.zorg-en-gezondheid.be/Cijfers/Ziekten/Kanker/Colorectale-kanker--mortaliteit-versus-incidentie/>.
- (2) Vlaamse Liga tegen Kanker. Cijfers: meest voorkomende tumoren in België (2010). [2010 Available from: <http://www.tegenkanker.be/node/428>.
- (3) Parvinen I, Heinavaara S, Anttila A, Helenius H, Klemi P, Pylkkanen L. Mammography screening in three Finnish residential areas: comprehensive population-based study of breast cancer incidence and incidence-based mortality 1976-2009. Br J Cancer 2015 Mar 3;112(5):918-24.
- (4) van der Waal D, Broeders MJ, Verbeek AL, Duffy SW, Moss SM. Case-control Studies on the Effectiveness of Breast Cancer Screening: Insights from the UK Age Trial. Epidemiology 2015 Mar 12.
- (5) Paap E, Verbeek AL, Botterweck AA, van Doorne-Nagtegaal HJ, Imhof-Tas M, de Koning HJ, et al. Breast cancer screening halves the risk of breast cancer death: a case-referent study. Breast 2014 Aug;23(4):439-44.
- (6) de Gelder, 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.
- (7) 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.
- (8) Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours, 7th Edition. 2009.
- (9) Centrum voor Kankeropsporing. Jaarrapport Centrum voor Kankeropsporing 2013. 2014.
- (10) FOD economie. De Gezondheidsindex. [2015 Available from: <http://statbel.fgov.be/nl/statistieken/cijfers/economie/consumptieprijzen/gezondheidsindex/>.
- (11) Broekx S, Den HE, Torfs R, Remacle A, Mertens R, D'Hooghe T, et al. The costs of breast cancer prior to and following diagnosis. Eur J Health Econ 2011 Aug;12(4):311-7.
- (12) Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg. Belgian Guidelines for economic evaluations and budget impact analyses: second edition. 2012.
- (13) Nationale Bank van België. Bruto binnenlands product. [2015 Available from: <http://www.nbb.be/pub/App/Search/Search.aspx?l=nl&q=bruto> binnenlands product.
- (14) 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.
- (15) 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.
- (16) Stichting Kankerregistern. Prevalentie borstkanker in Vlaanderen. 2010.
Ref Type: Personal Communication

- (17) Tan KH, Simonella L, Wee HL, Roellin A, Lim YW, Lim WY, et al. Quantifying the natural history of breast cancer. *Br J Cancer* 2013 Oct 15;109(8):2035-43.
- (18) Bijker N, Peterse JL, Duchateau L, Julien JP, Fentiman IS, Duval C, et al. Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol* 2001 Apr 15;19(8):2263-71.
- (19) Siponen ET, Joensuu H, Leidenius MH. Local recurrence of breast cancer after mastectomy and modern multidisciplinary treatment. *Acta Oncol* 2013 Jan;52(1):66-72.
- (20) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005 May 14;365(9472):1687-717.
- (21) Stichting Kankerregister. Incidentie borstkanker in Vlaanderen. 2010. Personal communication.
- (22) Stichting Kankerregister. Overlevingscijfers borstkanker. 2011. Personal communication.
- (23) Centrum voor Kankeropsporing. Jaarrapport 2013. 2013. Personal communication.
- (24) Luc Bleyen. Aantal uitgevoerde mammografieën in 2011. 2011. Personal communication.
- (25) Erik Van Limbergen. Aandeel diagnostische mammografie. 2014. Personal communication.
- (26) Hakkaart- van Roijen L, Tan S, Bouwmans CAM. Handleiding voor kostenonderzoek: Methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. College voor Zorgverzekeringen; 2010.
- (27) 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 in Health*, 2010, 13 (2), 215-221.