A decorative horizontal band consisting of a grid of small blue squares, transitioning from light blue on the left to dark blue on the right.

**EFFECTEN EN KOSTEN VAN HET VERNIEUWDE BEVOLKINGSONDERZOEK NAAR
BAARMOEDERHALSKANKER IN NEDERLAND NAAR AANLEIDING VAN RECENTE
ONTWIKKELINGEN**

September 2016, Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum,

Afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg, Rotterdam, Nederland

Steffie K. Naber, MSc


Suzette M. Matthijsse, MSc

Erik E.L. Jansen, MSc

Dr. Inge M.C.M. de Kok

Prof. dr. Harry J. de Koning, MD

Dr. Marjolein van Ballegooijen, MD

A decorative horizontal band consisting of a grid of small blue squares, transitioning from light blue on the left to dark blue on the right.

Correspondentie:

Steffie K. Naber

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum

Afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg

Postbus 2040

3000 CA Rotterdam

Email: s.naber@erasmusmc.nl

Effecten en kosten van het vernieuwde bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker in
Nederland naar aanleiding van recente ontwikkelingen

Inhoud

Afkortingen	4
Terminologie	5
Inleiding.....	7
Methoden	9
MISCAN model	9
Analyses en aannames.....	11
Huidige bevolkingsonderzoek.....	11
Vernieuwde bevolkingsonderzoek.....	13
Aannames voor testeigenschappen.....	14
Deelname en compliance.....	16
Kosten	18
Kwaliteit van leven.....	20
Schalen van uitkomsten.....	21
Sensitiviteitsanalyses	22
Belangrijke verschillen met eerdere analyses (2011 en 2013)	24
Resultaten	26
Hoofdanalyse: (Kosten)effectiviteit van het vernieuwde BVO	26
Hoofdanalyse: (Kosten)effectiviteit vergeleken met Advies voor de Gezondheidsraad (2011).....	28
Sensitiviteitsanalyses: (Kosten)effectiviteit van het vernieuwde BVO	30
Effecten op korte termijn.....	32
Kosten op korte termijn.....	34
Benodigde capaciteit	36
Discussie.....	38
Belangenverstrengeling	42
Referenties.....	43
Bijlage. Modeluitkomsten vergeleken met geobserveerde data	46
1A. HPV-prevalentie.....	46
1B. Baarmoederhalskanker incidentie.....	47
1C. Baarmoederhalskanker sterfte	48

Afkortingen

BMHK	Baarmoederhalskanker
BVO	Bevolkingsonderzoek
CIN	Cervicale intra-epitheliale neoplasie
CvB	Centrum voor Bevolkingsonderzoek
DVO	Dienstverleningsovereenkomst
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
HPV	Humaan papillomavirus (In dit rapport worden enkel hoog-risico HPV types meegenomen.)
IKNL	Integraal Kankercentrum Nederland
KEA	Kosteneffectiviteitsanalyse
NZa	Nederlandse Zorgautoriteit
PALGA	Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief
POBASCAM	POpulation-BASed SCreening AMsterdam
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
QALY	Quality-adjusted life year
ZAS	Zelfafnameset

Terminologie

Compliance	Het percentage vrouwen dat het advies om ofwel de gynaecoloog te bezoeken, ofwel op een later moment (opnieuw) een uitstrijkje te laten maken, opvolgt.
Directe verwijzing	Een verwijzing naar de gynaecoloog op tijdstip $t = 0$, waarbij t het aantal maanden sinds het primaire onderzoek aanduidt. In het huidige bevolkingsonderzoek wordt een vrouw direct verwezen bij een cytologische uitslag van tenminste Pap3a2; in het vernieuwde bevolkingsonderzoek wordt een vrouw direct verwezen als zij een positieve HPV-test of ZAS heeft en een cytologische uitslag van tenminste Pap2.
Indirecte verwijzing	Een verwijzing naar de gynaecoloog op tijdstip $t > 0$, waarbij t het aantal maanden sinds het primaire onderzoek aanduidt. In het huidige bevolkingsonderzoek kunnen vrouwen een indirecte verwijzing krijgen op $t = 6$ en op $t = 18$. In het vernieuwde bevolkingsonderzoek kunnen vrouwen alleen indirect worden verwezen op $t = 6$.
Opgevolgde verwijzing	Directe of indirecte verwijzing waarbij de vrouw het advies om de gynaecoloog te bezoeken opvolgt.
PALEBA	Databestand met daarin alle cytologische en histologische onderzoeken van de baarmoederhals in Nederland, gegenereerd uit het Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA).
Primaire test	Eerste afgenomen test na uitnodiging voor het bevolkingsonderzoek; op basis van de testuitslag wordt bepaald of er verder onderzoek nodig is in de vorm van (reflex/reguliere) triage of verwijzing naar de gynaecoloog.
Reflex triage test	Triage test waarvoor géén nieuw celmateriaal nodig is; een vrouw hoeft hiervoor <i>niet</i> naar de huisarts om een uitstrijkje te laten maken. In het vernieuwde bevolkingsonderzoek gaat het om een uitstrijkje waarbij HPV aanwezig is en aansluitende cytologie nodig is. In het huidige bevolkingsonderzoek gaat het om de HPV-test bij een controle-uitstrijkje op 6 maanden. Naast de cytologie wordt er dan vaak een HPV-test verricht.
Reguliere triage test	Triage test waarvoor nieuw celmateriaal nodig is; een vrouw moet hiervoor <i>wel</i> naar de huisarts om een uitstrijkje te laten maken. In

het vernieuwde bevolkingsonderzoek gaat het om een uitstrijkje direct na een positieve zelfafnameset (ZAS), en om een controle-uitstrijkje op 6 maanden. In het huidige bevolkingsonderzoek zijn er soortgelijke uitstrijkjes op 6 en 18 maanden, maar deze worden eerder als 'vervolguitstrijkjes' aangeduid en kunnen op 6 maanden gecombineerd worden met een HPV-test.

Relatief achtergrondrisico nooit-opkomers t.o.v. ooit opkomers bij primaire test bij de huisarts

Factor die het relatief hogere achtergrondrisico op baarmoederhalskanker weergeeft voor vrouwen voor wie wordt aangenomen dat ze nooit deelnemen aan het bevolkingsonderzoek via een uitstrijkje bij de huisarts, ten opzichte van vrouwen die dit mogelijk wel doen. Er wordt aangenomen dat een deel van de eerstgenoemde groep vrouwen wel (in kleine mate) deel zal nemen via de ZAS.

Screen- en klinisch gedetecteerde kanker

Een screen-gedetecteerde kanker wordt gedetecteerd tijdens een bezoek aan de gynaecoloog n.a.v. een (directe of indirecte) verwijzing vanwege afwijkende testresultaten binnen het bevolkingsonderzoek. Alle andere kankers worden beschouwd als klinisch gedetecteerde kankers. In het model wordt aangenomen dat kankers in stadium FIGO1A nog geen klachten veroorzaken, en daarom niet klinisch gedetecteerd kunnen worden. Voor de andere stadia geldt dat kankers zowel screen- als klinisch gedetecteerd kunnen worden.

Verwijzing zonder afwijking

Verwijzing waarbij geen CIN laesie of baarmoederhalskanker gedetecteerd wordt door de gynaecoloog.

Inleiding

Sinds in de jaren '80 een begin is gemaakt met de invoering van het landelijk bevolkingsonderzoek (BVO) in Nederland is de (naar leeftjidsverdeling gestandaardiseerde) sterfte aan baarmoederhalskanker met ongeveer 60% gedaald.¹ De daling in incidentie is echter alleen waargenomen voor plaveiselcelcarcinomen, en dan met name op latere leeftijd (60-74 jaar).² De incidentie van adenocarcinomen laat geen significante daling zien, en vertoonde zelfs een stijging onder jonge vrouwen (15-44 jaar).² Momenteel krijgen in Nederland jaarlijks ongeveer 700 vrouwen de diagnose baarmoederhalskanker, en overlijden er zo'n 200 patiënten aan.^{3,4} Om de gunstige effecten van het BVO te kunnen waarborgen wordt het BVO continu gemonitord op haar kwaliteit, en worden wijzigingen aangebracht indien nodig.

Binnen het huidige BVO worden vrouwen tussen de 30 en 60 jaar elke vijf jaar uitgenodigd om een uitstrijkje te laten maken bij hun huisarts. Dit uitstrijkje wordt naar het laboratorium gestuurd, waar het onderzocht wordt op afwijkende cellen van de baarmoederhals (cytologie). Bij hooggradige afwijkingen wordt een vrouw doorverwezen naar de gynaecoloog.

Sinds eind vorige eeuw duidelijk werd dat een infectie met het humaan papillomavirus (HPV) een vereiste is voor het ontwikkelen van baarmoederhalskanker, zijn verschillende testen ontwikkeld waarmee bepaald kan worden of een vrouw besmet is met HPV. In vergelijking met cytologie zijn deze zogenaamde HPV-testen gevoeliger voor het detecteren van voorstadia van baarmoederhalskanker. Zeker voor het terugdringen van de incidentie van adenocarcinomen, waarvoor cytologie screening niet erg effectief lijkt², biedt de HPV-test nieuwe mogelijkheden. Naar aanleiding van een advies van de Gezondheidsraad, welke ondersteund werd door modelberekeningen van het VUmc en het Erasmus MC, en een advies over de uitvoering door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), afdeling Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB), besloot de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) daarom in 2013 om de screening op basis van cytologie te vervangen door screening op basis van de HPV-test.

Vanaf 2017 worden alle BVO-uitstrijkjes eerst getest op de aanwezigheid van HPV. Alleen HPV-positieve uitstrijkjes zullen cytologisch onderzocht worden, en indien de uitslag hiervan afwijkend is zal een vrouw verwezen worden naar de gynaecoloog. Daarnaast zal, voor vrouwen met een negatieve HPV-test op leeftijd 40 en 50, het screeningsinterval verlengd worden tot 10 jaar. Verder zullen vrouwen die niet reageren op de uitnodiging om een uitstrijkje te laten maken bij de

huisarts, vier maanden later benaderd worden met de vraag of zij een zelfafnameset (ZAS) toegestuurd willen krijgen. Hiermee kunnen vrouwen zelf vaginaal materiaal afnemen en opsturen naar het laboratorium, waar het onderzocht zal worden op de aanwezigheid van HPV.

In 2011 zijn de effecten en kosten van dit vernieuwde BVO zonder het aanbieden van de ZAS al met behulp van het MISCAN-Cervix model berekend.⁵ In 2013 is een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd op het aanbieden van de ZAS aan niet-deelnemers van dit vernieuwde BVO.⁶ Bij de voorbereiding van het vernieuwde BVO is inmiddels het primaire proces in detail ingevuld en zijn verschillende kostencomponenten op basis van onder andere aanbestedingen bekend geworden. Daarnaast zijn in de periode 2011-2016 nieuwere data beschikbaar gekomen, waaronder:

- een landelijk waargenomen significante toename in cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN) detectie binnen het BVO;⁷
- nieuwere gegevens over de kans op BMHK na een negatief uitstrijkje in recentere periodes (1999-2013);⁸
- een hogere schatting van de HPV prevalentie in vrouwen die deelnemen aan het BVO, afkomstig uit een regionale studie waarin alle BVO-uitstrijkjes retrospectief getest zijn op de aanwezigheid van HPV;⁹
- een aangetoond lagere specificiteit van cytologie in vrouwen van wie bekend is dat zij HPV-positief zijn, vergeleken met vrouwen van wie de HPV-status niet bekend is.¹⁰

Het RIVM-CvB heeft in het kader van de bestaande evaluatie-opdracht aan het Erasmus MC gevraagd om op basis van deze nieuwe inzichten en data, en gebruikmakende van de meest recente gegevens van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL), het Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA) en de literatuur, de kosten en effecten van het vernieuwde BVO opnieuw te berekenen. Hiermee wil het RIVM-CvB de uitvoeringsconsequenties - waaronder kosten, effecten en mogelijke capaciteitsproblemen - in beeld brengen om goed voorbereid te zijn bij de overgang naar het vernieuwde BVO. Bij deze nieuwe berekeningen is het vernieuwde BVO ook vergeleken met het huidige BVO. In de discussie worden de huidige bevindingen vergeleken met die uit het advies voor de Gezondheidsraad in 2011 en de kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) in 2013. In dit rapport worden de hierbij gebruikte methoden en aannames, en de daaruit volgende resultaten, in beknopte vorm beschreven.

Methoden

MISCAN model

De in dit rapport beschreven analyses zijn uitgevoerd met het MISCAN-Cervix model.¹¹ In MISCAN wordt een grote populatie vrouwen gesimuleerd. Deze gesimuleerde populatie bestaat uit individuele levensgeschiedenissen waarin sommige vrouwen geïnfecteerd raken met HPV en vervolgens CIN kunnen ontwikkelen. Een klein deel van de gesimuleerde populatie krijgt baarmoederhalskanker en kan aan de ziekte overlijden. Op basis van deze simulatie worden de leeftijdsspecifieke incidentie en mortaliteit van baarmoederhalskanker geschat. Vervolgens wordt het screeningsprogramma toegepast op de gesimuleerde populatie, hetgeen leidt tot veranderingen in de levensgeschiedenissen. Het geschatte effect van screening bestaat uit de hierdoor gedetecteerde en/of voorkomen aantallen ziektegevallen en de daaraan gerelateerde kosten en veranderingen in de kwaliteit van leven en gewonnen levensjaren.

Om de effecten voor de Nederlandse bevolking zo goed mogelijk te kunnen blijven schatten, is het belangrijk om het MISCAN model up-to-date te houden. De effecten van screening zijn daarom opnieuw geschat op basis van de meest recente data over onder andere baarmoederhalskanker incidentie en sterfte, detectiecijfers van CIN en baarmoederhalskanker, en HPV prevalentie (zie Bijlage voor enkele resultaten hiervan). Hierbij zijn de waarden van een aantal gekalibreerde modelparameters, die in werkelijkheid niet direct te observeren zijn, gewijzigd. De belangrijkste wijzigingen t.o.v. eerdere analyses betreffen:

- Het relatieve achtergrondrisico onder vrouwen die niet deelnemen aan het BVO t.o.v. vrouwen die mogelijk wel deelnemen aan het BVO is verlaagd van 3:1 in het Advies voor de Gezondheidsraad en 1,71:1 in de kosteneffectiviteitsanalyse van 2013, naar 1,18:1 in het huidige model. Met deze wijziging worden de observaties beter benaderd. Dit betekent dat het verschil in risico op baarmoederhalskanker tussen vrouwen die mogelijk wel deelnemen aan het BVO en vrouwen die bij voorbaat nooit deelnemen, is afgenomen.
- Vanwege de stijging in HPV-prevalentie (zoals geobserveerd in een regio in Nederland⁹) en in landelijke CIN detectie is de kans op het oplopen van een “onschuldige” HPV-infectie en CIN laesie toegenomen.
- In 2014 lieten Siebers et al. zien dat cytologie vaker als afwijkend beoordeeld wordt wanneer bekend is dat de vrouw HPV-positief getest is.¹⁰ In het model nemen we daarom nu aan dat

cytologie minder specifiek is na een positieve HPV-test. Op basis van Tabel 6 in Siebers et al. is aangenomen dat de kans op afwijkende cytologie (tenminste Pap2) 1,27 keer hoger is voor vrouwen zonder CIN, 1,4 keer hoger voor vrouwen met een CIN 1, en 1,31 keer hoger voor vrouwen met een CIN 2. In Figuur 1 is aangegeven voor welke triage testen binnen het huidige en vernieuwde BVO de afhankelijkheid van HPV-status is verondersteld.

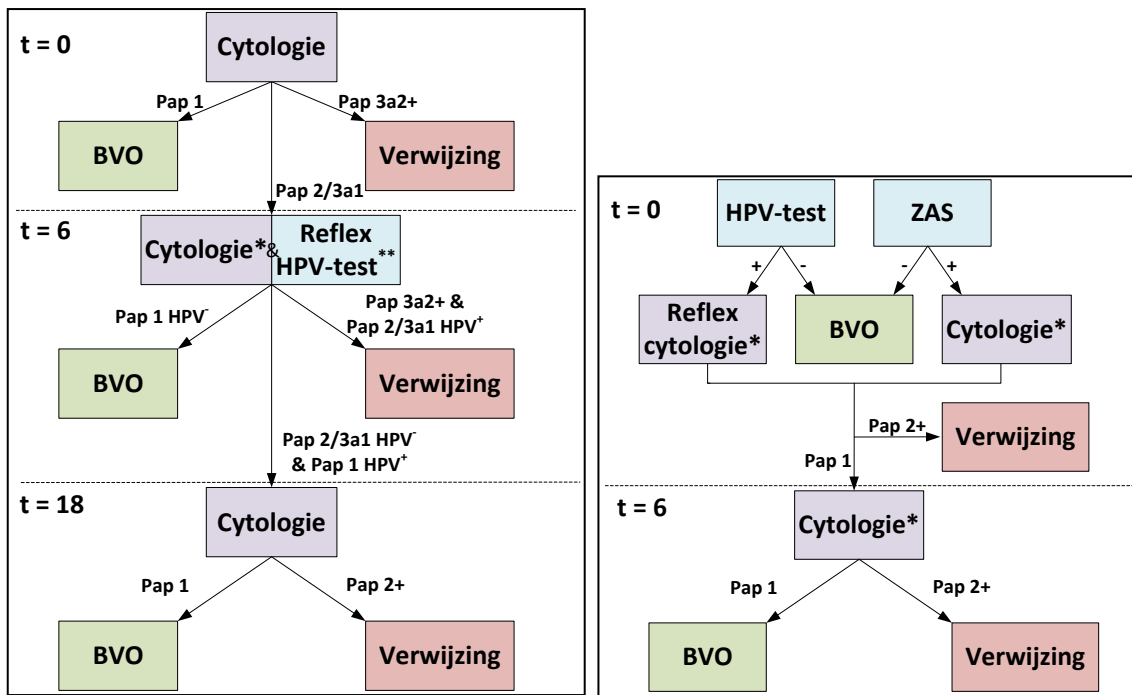
- In het nieuwe model nemen wij aan dat 10% van de CIN laesies door cytologie systematisch (bij achtereenvolgende testen) gemist wordt. De hypothese achter deze aanname is dat deze CIN laesies gemist worden door hun locatie in de baarmoederhals, door de afnametechniek en/of door het missen van de afwijking door de cytoloog. Deze aanname is consistent met ervaringen in de darmkankertest¹², besproken met experts, en geeft een betere reproductie van de observaties. Uit nieuwe gegevens bleek namelijk dat het risico op BMHK na meerdere negatieve uitstrijkjes vergeleken met na één negatief uitstrijkje hoger lag dan wat het model voorspelde.⁸ Het systematisch missen van laesies is een mogelijke bevestiging van de waarneming dat cytologie weinig effectief is in het voorkomen van adenocarcinomen,² welke zich hoger in het baarmoederhalskanaal bevinden.¹³

Analyses en aannames

In de huidige analyse worden de kosten en effecten van het vernieuwde BVO vergeleken met die van het huidige BVO. We gebruiken hiervoor een populatiemodel waarin de levensgeschiedenissen van 30 miljoen vrouwen met geboortjaar tussen 1956 en 1992 gesimuleerd worden. Vrouwen die vóór 1956 geboren zijn, zijn te oud om na 2016 gescreend te worden. Vrouwen die na 1992 geboren zijn, worden uitgenodigd voor HPV-vaccinatie en hebben als gevolg daarvan een sterk gereduceerd risico op het krijgen van baarmoederhalskanker. De gesimuleerde screeningsprogramma's beginnen in het jaar 2017 en gaan door totdat alle vrouwen in het model hun gesimuleerde screeningsprogramma voltooid hebben. De historische opkomst bij screening (de opkomst voorafgaand aan 2017) heeft invloed op de effectiviteit van het screeningsprogramma vanaf 2017. Daarom is de opkomst bij screening voorafgaand aan 2017 ook meegenomen in het model; hiervoor zijn gegevens van PALGA gebruikt.⁸ In onderstaande paragrafen en in Figuur 1 worden de details van zowel het huidige als het vernieuwde BVO nader toegelicht.

Huidige bevolkingsonderzoek

In het huidige BVO krijgen vrouwen een uitnodiging om een uitstrijkje te laten maken in het jaar dat zij 30, 35, ..., 60 jaar oud worden (elke 5 jaar). Het uitstrijkje wordt naar het laboratorium gestuurd, waar het onderzocht wordt op de aanwezigheid van afwijkende cellen (primaire test). Bij hooggradige afwijkingen (tenminste Pap 3a2) wordt een vrouw verwezen naar de gynaecoloog; bij laaggradige afwijkingen (Pap 2 of Pap 3a1) wordt zij na een half jaar (regulier triage onderzoek 6 maanden) en eventueel ook na anderhalf jaar (regulier triage onderzoek 18 maanden) nogmaals uitgenodigd om een uitstrijkje te laten maken. Bij het onderzoek op 6 maanden wordt optioneel, maar in bijna alle gevallen ook een HPV-test uitgevoerd op het reeds afgenomen celmateriaal (reflex triage test).¹⁴



Figuur 1. Schematische weergave van het huidige BVO (links) en het vernieuwde BVO (rechts).

BVO = bevolkingsonderzoek (vrouwen worden teruggestuurd naar BVO wanneer geen verdere triage en/of verwijzing nodig is); HPV = humaan papillomavirus; t = tijd (in maanden sinds primaire test); ZAS = zelfafnameset.

* Siebers et al.¹⁰ laten zien dat, binnen het huidige BVO, de cytologische beoordeling anders is wanneer bekend is dat een vrouw HPV-positief is. Na een HPV-positieve uitslag, wordt een uitstrijkje vaker als afwijkend beoordeeld. We hebben dit effect meegenomen voor de triage op t = 6 in het huidige BVO, en voor alle cytologische beoordelingen in het vernieuwde BVO.

** Volgens de Cervixrichtlijn¹⁵ vindt er geen reflex HPV-test plaats na een Pap 3a2+ uitslag op t = 6, maar in de praktijk wordt deze toch vaak uitgevoerd.¹⁴ Deze HPV-test vindt niet altijd plaats (c.q. is niet obligaats) en wordt ingezet ter reductie van de cytologie triage test op t = 18 maanden.

Vernieuwde bevolkingsonderzoek

In het vernieuwde BVO worden primaire uitstrijkjes eerst getest op de aanwezigheid van HPV (primaire test). Alleen als de HPV-test positief is, zal hetzelfde uitstrijkje cytologisch onderzocht worden (reflex triage test). Vrouwen kunnen ook gebruikmaken van de ZAS. In dat geval wordt het materiaal dat is afgenomen met de ZAS beoordeeld op de aanwezigheid van HPV. Bij een positieve HPV-test dient de vrouw een uitstrijkje te laten maken dat cytologisch wordt beoordeeld (reguliere triage test).

Bij afwijkende cytologie (tenminste Pap 2) in de reflex of reguliere triage op $t = 0$ wordt een vrouw doorverwezen naar de gynaecoloog; anders wordt zij na een half jaar opnieuw uitgenodigd om een uitstrijkje te laten maken. Deze wordt alleen cytologisch beoordeeld (reguliere triage test). Indien er dan sprake is van afwijkende cellen wordt een vrouw alsnog doorverwezen naar de gynaecoloog.

In de eerste vijf jaren (2017 – 2021) van invoering van het vernieuwde BVO zullen vrouwen op dezelfde leeftijden worden uitgenodigd voor screening als in het huidige BVO. In 2022 zal het screeningsinterval voor vrouwen van 40 en 50 jaar verlengd worden van 5 tot 10 jaar, vanwege de langere bescherming na een negatieve HPV-test dan na een normale cytologische uitslag.¹⁶ Vrouwen die op deze leeftijd HPV-positief zijn, en vrouwen die op deze leeftijden niet deelnemen aan screening ontvangen echter wel na 5 jaar opnieuw een uitnodiging. Daarnaast worden vrouwen die op de leeftijd van 60 jaar HPV-positief zijn nogmaals uitgenodigd op leeftijd 65. Voor deze screenleeftijd, welke geen onderdeel is van het huidige BVO, wordt eenzelfde opkomst aangenomen als nu waargenomen op de leeftijd van 60 jaar.⁸

Aannames voor testeigenschappen

De testeigenschappen van cytologie zijn bepaald door middel van modelkalibratie (Tabel 1). Hierbij is gebruik gemaakt van de volgende data:

- Gedetailleerde gegevens over aantallen gescreende vrouwen en bijbehorende testuitslagen naar kalenderjaar en leeftijd uit PALEBA* (2004-2010)⁸;
- Incidentie van BMHK naar leeftijd uit IKNL cijfers (2004-2013)³;
- CIN en BMHK detectiecijfers naar leeftijd, rang en Papklasse uit PALEBA* (2004-2010)⁸;
- Kans op kanker na een negatief uitstrijkje uit PALEBA (1999-2013)⁸.

*PALEBA is een bestand waarin de cervix onderzoeken (cytologisch en histologisch) zijn geselecteerd uit PALGA en zijn bewerkt: PALEBA wordt periodiek door PALGA geproduceerd om de laatste data en tevens ontwikkelingen binnen PALGA mee te nemen. De rang in PALEBA is het aantal BVO-uitstrijkjes dat iemand gehad heeft voorafgaand aan de primaire test die leidt tot de detectie van een CIN of BMHK.

Daarnaast is er bij de kalibratie aangenomen dat CIN laesies systematisch gemist kunnen worden, en dat cytologie vaker afwijkend is (tenminste Pap2) in vrouwen van wie bekend is dat zij HPV-positief zijn.¹⁰

Voor de HPV-test is een sensitiviteit van 94% aangenomen, in lijn met de analyses in het rapport voor de Gezondheidsraad⁵ en de kosteneffectiviteitsanalyse van 2013⁶. Dit is gebaseerd op het percentage vrouwen met een CIN 3+ laesie dat een positieve HPV-test had in de interventie groep van de POBASCAM (POpulation-BASed SCreening AMsterdam) studie.¹⁷ Uit beide rondes van deze studie blijkt dat 94% van de vrouwen met CIN 3+ een positieve HPV-test had. Een eventueel gebrek aan specificiteit is gemodelleerd door het opnemen van kortdurende HPV-infecties. Voor de ZAS is, net als in de kosteneffectiviteitsanalyse van 2013⁶, een sensitiviteit van 94% en een specificiteit van 95% aangenomen.

Tabel 1. Aannames voor testeigenschappen van cytologie, HPV-test en ZAS.

Omschrijving	Hoofdanalyse	Bron
<u>Testeigenschappen cytologie bij onbekende/negatieve HPV-status*</u>		
Sensitiviteit voor CIN laesies†		
Kans op minstens Pap 2 voor CIN I	41%	Modelkalibratie
Kans op minstens Pap 2 voor CIN II	52%	
Kans op minstens Pap 2 voor CIN III	79%	
Kans op minstens Pap 2 voor BMHK	79%	
Kans op minstens Pap 3a2 voor CIN I	3%	
Kans op minstens Pap 3a2 voor CIN II	17%	
Kans op minstens Pap 3a2 voor CIN III	54%	
Kans op minstens Pap 3a2 voor BMHK	54%	
Specificiteit cytologie		
Kans op minstens Pap 2 voor vrouwen zonder CIN of BMHK	1,76%	
Kans op minstens Pap 3a2 voor vrouwen zonder CIN of BMHK	0,03%	
<u>Testeigenschappen cytologie bij positieve HPV-status*</u>		
Sensitiviteit voor CIN laesies†		
Kans op minstens Pap 2 voor CIN I	58%	Modelkalibratie en Siebers et al. ¹⁰
Kans op minstens Pap 2 voor CIN II	68%	
Kans op minstens Pap 2 voor CIN III	79%	
Kans op minstens Pap 2 voor BMHK	79%	
Kans op minstens Pap 3a2 voor CIN I	3%	
Kans op minstens Pap 3a2 voor CIN II	17%	
Kans op minstens Pap 3a2 voor CIN III	54%	
Kans op minstens Pap 3a2 voor BMHK	54%	
Specificiteit cytologie		
Kans op minstens Pap 2 voor vrouwen zonder CIN of BMHK	2,24%	
Kans op minstens Pap 3a2 voor vrouwen zonder CIN of BMHK	0,03%	
<u>Testeigenschappen HPV-test op door de huisarts afgenomen materiaal</u>		
Sensitiviteit voor een hoog-risico HPV-infectie	94%	Gebaseerd op POBASCAM studie ¹⁷ Aanname
Specificiteit voor een hoog-risico HPV-infectie‡	100%	
<u>Testeigenschappen HPV-test op zelf afgenomen materiaal</u>		
Sensitiviteit voor een hoog-risico HPV-infectie	94%	Aanname
Specificiteit voor een hoog-risico HPV-infectie‡	95%	Aanname

BMHK = baarmoederhalskanker; CIN = cervicale intra-epitheliale neoplasie; HPV = humaan papillomavirus.

* In de hoofdanalyse wordt aangenomen dat cytologie vaker afwijkend is in vrouwen met maximaal CIN 2 wanneer bekend is dat zij HPV-positief zijn. In een sensitiviteitsanalyse wordt voor deze vrouwen dezelfde testeigenschappen aangehouden als voor andere vrouwen.

† Sensitiviteit bij eerste screening waarvoor geldt dat de betreffende laesie aanwezig is (dus inclusief neoplasieën die systematisch gemist worden)

‡ Een (extra) gebrek aan specificiteit is gemodelleerd door het includeren van HPV-infecties met een korte duur.

Deelname en compliance

De in het model gebruikte waardes voor opkomst bij de primaire test en compliance bij triage testen en verwijzing naar de gynaecoloog zijn weergegeven in Tabel 2.

Tabel 2. Deelname* en compliance zoals geobserveerd binnen het huidige BVO, en aannames voor deze waardes binnen het vernieuwde BVO.

Omschrijving	Hoofd-analyse	Bron
<u>Deelname primaire test bij huisarts[†], zoals aangenomen bij het berekenen van de (kosten)effectiviteit[‡]</u> Leeftijd 30 Leeftijd 35 Leeftijd 40 Leeftijd 45 Leeftijd 50 Leeftijd 55 Leeftijd 60 Leeftijd 65§	70% 75% 76% 80% 82% 80% 76% 76%	Direct gebaseerd op geobserveerde vijfjaarsbereik naar leeftijd in 2014, uit PALEBA ⁸ , gecorrigeerd voor hysterectomieën. Deelname over alle leeftijden ~77%.
<u>Deelname primaire test bij huisarts[†], zoals aangenomen bij het berekenen van de kosten en effecten op korte termijn[‡]</u> Leeftijd 30 Leeftijd 35 Leeftijd 40 Leeftijd 45 Leeftijd 50 Leeftijd 55 Leeftijd 60 Leeftijd 65§	53% 58% 64% 68% 70% 69% 68% 68%	Direct gebaseerd op geobserveerde BVO-opkomst naar leeftijd onder vrouwen die zijn uitgenodigd in 2013 (deelname tot en met maart 2014), uit PALEBA ⁸ , gecorrigeerd voor hysterectomieën. Deelname over alle leeftijden ~65%.
<u>Extra deelname door aanbieden zelfnameset</u> Alle screenleeftijden¶	3 procent-punt	Op basis van literatuur (Gök et al. ¹⁸ en Verdoodt et al. ¹⁹) ^{‡‡}
<u>Compliance verwijzingen</u> Directe verwijzing naar gynaecoloog (op t = 0) Indirecte verwijzing naar gynaecoloog op t = 6 Indirecte verwijzing naar gynaecoloog op t = 18	97,0% 97,5% 52,4%	Gebaseerd op de gemiddelde compliance in het huidige BVO in jaren 2007-2010 ⁸
<u>Compliance reguliere triage testen**</u> 1e reguliere triage op t = 6 in huidig BVO 2e reguliere triage op t =18 in huidig BVO 1e reguliere triage op t = 0 in vernieuwd BVO (na positieve ZAS ^{††}) 1e reguliere triage op t = 6 in vernieuwd BVO (na positieve HPV-test) 2e reguliere triage op t =6 in vernieuwd BVO (na positieve ZAS)	92,2% 67,3% 92,2% 92,2% 67,3%	Gemiddelde compliance in het huidige BVO in jaren 2007-2010 ⁸ Aanname dat de compliance bij een 1 ^e en 2 ^e triage uitstrijkje in het vernieuwde BVO hetzelfde is als in het huidige BVO

BVO = bevolkingsonderzoek; HPV = humaan papillomavirus; ZAS = zelfnameset.

* De gepresenteerde deelname betreft alleen vrouwen met een baarmoederhals (dus zonder totale hysterectomie in de voorgeschiedenis).

† Er wordt aangenomen dat 10% van de voor screening uitgenodigde vrouwen nooit deelneemt aan screening die bij de huisarts plaatsvindt. Bij het berekenen van de (kosten)effectiviteit betekent dit dat de ~23% niet-deelnemers (vijfjaarsbereik is ~77% over alle leeftijden) voor 10 procentpunt bestaan uit nooit-deelnemers, en voor ~13 procentpunt

Effecten en kosten van het vernieuwde bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker in Nederland naar aanleiding van recente ontwikkelingen

bestaan uit vrouwen die in een volgende ronde mogelijk wel deelnemen aan screening. Bij de berekeningen van de kosten en effecten op korte termijn betekent dit dat van de ~35% niet-deelnemers (opkomst is ~65% over alle leeftijden), er 10 procentpunt nooit deelneemt aan screening en ~25% de volgende ronde mogelijk wel deelneemt aan screening.

‡ Voor het schatten van lange termijn effecten gaan we uit van het vijfjaarsbereik zoals waargenomen in het huidige BVO. Ook vrouwen die tussen screeningsrondes in een uitstrijkje laten maken, dragen bij aan de (kosten)effectiviteit van het BVO. Voor het schatten van korte termijn effecten gaan we uit van de waargenomen opkomst.

§ Vrouwen van leeftijd 65 jaar worden niet uitgenodigd in het huidige BVO. Aangezien hun deelname waarschijnlijk vergelijkbaar is met die van vrouwen van 60 jaar, wordt voor deze groep dezelfde deelname verondersteld.

¶ Vanwege de onzekerheid rondom deze aanname wordt het effect van een extra deelname van 10 procentpunt in een van de sensitiviteitsanalyses onderzocht.

** Aangezien reflex triage testen op celmateriaal worden uitgevoerd dat al afgenomen is, speelt gebrek aan compliance geen rol.

†† In het vernieuwde BVO zal reflex cytologie alleen mogelijk zijn op celmateriaal dat is afgenomen door de huisarts. Na een positieve ZAS zal een vrouw alsnog naar de huisarts moeten om een uitstrijkje te laten maken.

‡‡ Gök et al.¹⁸ laat zien dat opkomst voor het Nederlandse BVO zal toenemen met ~5,2% wanneer alle niet-deelnemers een test thuisgestuurd krijgen. Verdoodt et al.¹⁹ laat in een meta-analyse zien dat deelname ~42% lager is als vrouwen de test zelf moeten aanvragen. In het vernieuwde BVO zullen vrouwen de test zelf moeten aanvragen, en is de extra opkomst naar verwachting daarom gelijk aan 3% ($0,052 * 0,58 * 100\% \approx 3\%$).

Kosten

Tabel 3 laat de gebruikte waardes zien voor de verschillende kostenposten binnen het huidige en vernieuwde BVO, voor de diagnose en behandeling van CIN en baarmoederhalskanker, en voor palliatieve zorg. De kosten van screening bestaan uit de kosten van de uitnodigingen, de kosten van het afnemen van het uitstrijkje, de laboratoriumkosten en de kosten van de registratie in PALGA.

Tabel 3. Gebruikte waardes voor kosten.

Omschrijving	Hoofd-analyse (€)	Sensitiviteits-analyse (€)	Bron
Huidige BVO			
Primaire cytologie*	67,22	71,15	Kosten o.b.v. NZa tarieven, aangeleverd door RIVM (zomer 2016)
Reguliere cytologie triage op t=6 en t=18†	48,81	52,74	
Reflex HPV triage op t=6‡	133,68	30,00	
Vernieuwde BVO§			Kosten o.b.v. aanbestedingen en kostenvergoeding screeningsorganisaties (aangeleverd door RIVM (zomer 2016))
Primaire HPV-test	53,98		
Reflex cytologie triage op t=0 (positieve HPV-test)	24,66		
Reguliere cytologie triage op t=6	49,99		
Zelfafnameset	21,56		
Reguliere cytologie triage op t=0 (positieve zelfafnameset)	48,88		
Diagnose en behandeling van CIN			Gebaseerd op rapport uit 2006: "De effecten en kosten van het BVO naar BMHK in Nederland na de herstructurering". (Gecorrigeerd voor inflatie naar jaar 2015.)
Verwijzingen zonder afwijking	303		
CIN 1 laesie	946		
CIN 2 laesie	1.401		
CIN 3 laesie	1.640		
Diagnose en behandeling van BMHK			
FIGO 1A	5.372		
FIGO 1B	12.739		
FIGO 2+ (gedetecteerd door screening)	12.556		
FIGO 2+ (gedetecteerd door symptomen)	11.726		
Palliatieve zorg	28.528		

BMHK = baarmoederhalskanker; BVO = bevolkingsonderzoek; CIN = cervicale intra-epitheliale neoplasie; DVO = Dienstverleningsovereenkomst; FIGO = International Federation of Gynecology and Obstetrics; HPV = humaan papillomavirus; NZa = Nederlandse Zorgautoriteit.

* Som van organisatiekosten huidige BVO (€18,41), NZa tarief huisarts (€12,50) en NZa tarief laboratorium cytologie (€36,31). Omdat het NZa tarief van de huisarts waarschijnlijk lager is dan de kosten die daadwerkelijk gemaakt worden door de huisarts, worden deze kosten in een sensitiviteitsanalyse vervangen door de vergoeding die de huisarts in het vernieuwde BVO zal ontvangen (€16,43).

† Som van NZa tarief huisarts (€12,50) en NZa tarief laboratorium cytologie (€36,31). Omdat het NZa tarief van de huisarts waarschijnlijk lager is dan de kosten die daadwerkelijk gemaakt worden door de huisarts, worden deze kosten in een sensitiviteitsanalyse vervangen door de vergoeding die de huisarts in het vernieuwde BVO zal ontvangen (€16,43).

‡ Het DVO tarief voor HPV-triage verschilt per ziekenhuis. In het Erasmus MC wordt een tarief van €133,68 aangehouden. Hoewel dit de daadwerkelijke kosten zijn van de HPV-test binnen het huidige BVO, zouden deze theoretisch gezien, en gezien de kosten van de HPV-test binnen het vernieuwde BVO (vastgesteld na aanbesteding) een stuk lager kunnen liggen. In studies uit januari 1995 t/m september 2013 waarin de kosteneffectiviteit van HPV screening geschat is²⁰, zijn waarden aangenomen tussen de €22²¹ en €93²². Een waarde rond de €30 is in meerdere KEAs verondersteld.²³⁻²⁵

§ De kosten van de HPV-test, van de zelfafnameset en van de laboratoriumactiviteiten zijn bepaald in de aanbesteding. In verband met vertrouwelijkheid van deze gegevens kunnen de individuele kostencomponenten van het vernieuwde BVO niet in het rapport opgenomen worden.

Kwaliteit van leven

Tabel 4 toont de aannames voor de kwaliteit van leven, welke gebaseerd zijn op nationale en internationale literatuur. Er wordt een klein verlies in kwaliteit van leven aangenomen voor het ondergaan van screening en voor het ondergaan van reguliere triage-uitstrijkjes na een positief resultaat bij de primaire test.²⁶ We hebben een groter verlies in kwaliteit van leven aangenomen voor het ondergaan van een CIN behandeling.²⁷ Het grootste verlies in kwaliteit van leven komt voort uit het hebben van baarmoederhalskanker, en voor het overlijden daaraan (en ondergaan van palliatieve zorg).²⁷⁻²⁹

Tabel 4. Aannames voor verlies in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALYs).

	Verlies in kwaliteit van leven	Duur	Verlies in QALYs*
Screening²⁶			
Primaire screening	0,005	2 weken	2 uur
Reflex triage (zelfde materiaal)	Geen	Geen	Geen
Reguliere triage (nieuw materiaal)	0,005	0,5 jaar	22 uur
Negatieve cytologie triage op t = 6 in vernieuwd BVO†	Geen	Geen	Geen
Verwijzing zonder afwijking	0,005	0,5 jaar	22 uur
Diagnose en behandeling van CIN²⁷			
CIN 1	0,03	0,5 jaar	6 dagen
CIN 2,3	0,07	1 jaar	26 dagen
Diagnose en behandeling van BMHK^{27,28}			
FIGO 1A	0,062	5 jaar	4 maanden
FIGO 1B+	0,28	5 jaar	17 maanden
Palliatieve zorg²⁹	0,74	1 jaar	9 maanden

BMHK = baarmoederhalskanker; BVO = bevolkingsonderzoek; CIN = cervicale intra-epitheliale neoplasie; FIGO = International Federation of Gynecology and Obstetrics; QALYs = quality-adjusted life years.

* Komt voort uit vermenigvuldiging van het aangenomen verlies in kwaliteit van leven en de aangenomen duur.

† Dit is een extra verlies in kwaliteit van leven bovenop hetgeen dat wordt aangenomen voor reguliere triage. Aangezien (nog) niet bekend is in hoeverre het hebben van een HPV-infectie invloed heeft op de kwaliteit van leven, wordt hier een sensitiviteitsanalyse op verricht.

Schalen van uitkomsten

Om een actuele inschatting te kunnen maken van de uitkomsten in de eerste vijf jaar, zijn de korte termijn uitkomsten van de simulatie geschaald naar reële aantallen op basis van het aantal vrouwen van leeftijd 23 t/m 59 jaar op 1 januari 2016 (dit waren er 4.180.536 volgens het Centraal Bureau voor de Statistiek³⁰). Kosten en effecten zijn verdisconteerd volgens Nederlandse richtlijnen, met jaarlijks 1,5% voor gezondheidseffecten en 4% voor kosten.³¹

Sensitiviteitsanalyses

Over een aantal aannames bestaat een dusdanige onzekerheid dat het zinvol is om hier een sensitiviteitsanalyse voor te verrichten. Dit betekent dat de berekeningen nogmaals zijn uitgevoerd met onderstaande gegevens. De volgende sensitiviteitsanalyses zijn in deze analyse meegenomen:

1. Gelijke testeigenschappen van primaire cytologie en cytologie triage

In de hoofdanalyse gaan we ervan uit dat in zowel het huidige als in het vernieuwde bevolkingsonderzoek triage cytologie slechter presteert in vrouwen met een HPV-besmetting (d.w.z. meer verwijzingen zonder afwijking, en meer CIN 1 en CIN 2 diagnoses).¹⁰ Alhoewel dit effect is aangetoond door Siebers et al., kan het zo zijn dat het om een leereffect gaat. Daarom hebben we voor zowel het huidige als het vernieuwde bevolkingsonderzoek een sensitiviteitsanalyse uitgevoerd waarin de testeigenschappen van cytologie gelijk zijn verondersteld voor alle vrouwen, ongeacht HPV-status.

2. Andere aannames voor kosten binnen huidige BVO

In de hoofdanalyse wordt een NZa tarief in het huidige bevolkingsonderzoek van €12,50 voor de huisarts meegenomen, maar in werkelijkheid liggen de kosten van de huisarts waarschijnlijk hoger. De vergoeding van huisartsen in het vernieuwde bevolkingsonderzoek is op basis van de activiteiten die de huisarts moet verrichten vastgesteld. In zowel het huidige als het vernieuwde bevolkingsonderzoek zijn deze activiteiten vergelijkbaar. In een sensitiviteitsanalyse wordt deze kostenpost vervangen door de vergoeding die huisartsen binnen het vernieuwde BVO krijgen (€16,43). Daarnaast zijn de kosten van reflex HPV-triage op t = 6 binnen het huidige BVO fors hoger dan die van primaire HPV screening in het vernieuwde BVO. Deze laatste kosten zijn middels een aanbesteding verkregen. Deze kosten zijn daarom in de sensitiviteitsanalyse verlaagd naar €30,00 (zie Tabel 3).

3. Hogere deelname door gebruik van zelfafnameset (ZAS)

De meeste wetenschappelijke studies zijn gedaan naar het effect van het toesturen van de ZAS aan alle vrouwen die niet binnen een bepaalde tijd hebben gereageerd op de uitnodiging om een uitstrijkje te laten maken (opt-out). Het percentage vrouwen dat deel zal nemen via de ZAS als deze alleen op verzoek wordt toegestuurd (opt-in) is zeer lastig te voorspellen. De hiervoor in de hoofdanalyse aangenomen 3 procentpunt is mogelijk aan de

voorzichtige kant. In opt-in studies uitgevoerd in Zweden en Denemarken werd een hogere deelname geobserveerd (persoonlijke communicatie met J. Bonde).³²⁻³⁴ Als we deze bevindingen vertalen naar de Nederlandse situatie, dan zal het aanbieden van de ZAS ervoor zorgen dat de screeningsparticipatie met 9 à 11 procentpunt toeneemt. Daarom hebben we in een sensitiviteitsanalyse de extra deelname door het aanbieden van de ZAS op 10 procentpunt gezet.

4. Extra utiliteitsverlies voor negatieve cytologie triage op 6 maanden in vernieuwde BVO

Meerdere studies laten zien dat het hebben van een HPV-infectie een negatief effect heeft op de kwaliteit van leven.³⁵ Hoe groot dit effect binnen het vernieuwde BVO zal zijn is lastig te voorspellen, en is sterk afhankelijk van de informatie die verstrekt zal worden door zowel het RIVM als de landelijke media. In een sensitiviteitsanalyse is voor vrouwen met een HPV-positieve test en negatieve cytologie triage op zowel 0 als 6 maanden het utiliteitsverlies opgehoogd met 44 uur (0,005 verlies in kwaliteit van leven gedurende een jaar).

Belangrijke verschillen met eerdere analyses (2011 en 2013)

Toevoeging ZAS

In het Gezondheidsraad rapport in 2011 was het aanbieden van de ZAS nog niet meegenomen in de analyses. Dit was wel gedaan voor de kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) in 2013, met als aanname dat de totale deelname aan screening met 6 procentpunt zou toenemen wanneer alle niet-deelnemers automatisch een ZAS toegestuurd zouden krijgen. In het vernieuwde BVO zullen niet-deelnemers na 4 maanden een brief ontvangen, waarna zij de ZAS zelf aan kunnen vragen. De verwachting is dat de extra deelname aan screening hierdoor lager zal zijn (rond de 3 procentpunt). In de huidige analyse zal daarom minder gezondheidswinst behaald worden door het aanbieden van de ZAS dan in de KEA uit 2013. De kosten van het aanbieden van de ZAS zullen echter ook lager uitvallen omdat er minder verspilling van zelfafnamesets zal zijn.

Hogere CIN detectiecijfers

Sinds 2000 zijn de CIN detectiecijfers in Nederland fors toegenomen.⁷ De versie van het MISCAN model die gebruikt is bij het advies voor de Gezondheidsraad was gekalibreerd op CIN detectiecijfers uit 2000-2007. De huidige versie van het MISCAN model is gekalibreerd op detectiecijfers uit 2004-2010. Uit een vergelijking tussen deze twee periodes, blijkt dat naast de CIN diagnoses ook het aantal verwijzingen zonder afwijking en het aantal door screening gedetecteerde kankers is toegenomen.

Hogere HPV prevalentie

Het MISCAN model was voor zowel de kosteneffectiviteitsanalyse in 2013 als voor het advies voor de Gezondheidsraad gekalibreerd op een HPV prevalentie van gemiddeld 5,6% bij vrouwen van 18-65 jaar. Deze prevalentie kwam uit een studie uit 1999-2002, waarvan de vrouwen van 29-61 jaar deelnamen aan de POBASCAM studie, een gerandomiseerd bevolkingsonderzoek ter evaluatie van de implementatie van de HPV-test in het BVO.³⁶ De vrouwen jonger dan 29 jaar en ouder dan 61 jaar waren geïnccludeerd op basis van opportunistische screening. Vrouwen met abnormale cytologie of CIN in de voorgaande 2 jaren waren geëxcludeerd. Een recente studie laat echter zien dat de HPV prevalentie gemiddeld 7,9% is onder vrouwen die deelnemen aan het BVO.⁹ Naast een verschil in tijdsperiode, regio waarin het onderzoek plaatsvond, type van de gebruikte HPV-test en mogelijke achtergrondkarakteristieken van geïnccludeerde vrouwen, is er een belangrijk verschil in design tussen beide studies; de eerder genoemde studie was prospectief en de later genoemde studie was

retrospectief. Door deze verschillen en de daarmee gepaard gaande selectiebias van de eerdere prospectieve studie, lijkt de recentere studie betrouwbaarder en hebben we in de huidige analyses de hogere HPV prevalentie aangenomen.

Cytologie afhankelijk van HPV-status

De reguliere triage binnen het huidige BVO op 6 maanden bevat zowel een cytologische beoordeling als een bepaling van de HPV-status (zie Figuur 1). Siebers et al. hebben recentelijk aangetoond dat het weten van de HPV-status van een vrouw invloed heeft op de cytologische beoordeling (daarna).¹⁰ Dit betekent dat een vrouw eerder een Pap2+ uitslag krijgt, indien zij een positieve HPV-test heeft. Er is in dit rapport vanuit gegaan dat ook in het vernieuwde bevolkingsonderzoek sprake zal zijn van dit effect. Het is (nog) onbekend of het hier om een leereffect of om een blijvende verandering gaat. Aangezien deze analyse vooral gericht is op de korte termijn, wordt in de hoofdanalyse aangenomen dat cytologie in de triage na een positieve HPV-test een hogere sensitiviteit heeft voor CIN 1 en CIN 2, en een lagere specificiteit voor vrouwen zonder laesies (zie Tabel 1). Noch in de berekeningen voor de kosteneffectiviteitsanalyse in 2013, noch in die voor het Advies voor de Gezondheidsraad is met dit fenomeen rekening gehouden.

Resultaten

Hoofdanalyse: (Kosten)effectiviteit van het vernieuwde BVO

Tabel 5. Kosten, effecten en kosteneffectiviteit van huidig BVO, en van vernieuwd BVO met en zonder ZAS; levenslange analyse.

Resultaten per 100.000 vrouwen in 2016, levenslange simulatie	Screenstrategie vanaf jaar 2017*					
	Geen screening	Huidig BVO	Vernieuwd BVO zonder ZAS		Vernieuwd BVO met ZAS	
				Vershil t.o.v. huidig BVO		Vershil t.o.v. huidig BVO
Effecten (onverdisconteerd):						
Aantal primaire testen (incl. ZAS)	-	292.233	224.536	-23%	232.987	-20%
Totaal aantal opgevolgde verwijsadviezen	-	3.298	5.424	+65%	5.646	+71%
Aantal verwijzingen zonder afwijking	-	84	388	+360%	415	+392%
Aantal CIN 1 diagnoses	-	854	2.445	+186%	2.528	+196%
Aantal CIN 2 diagnoses	-	788	1.173	+49%	1.216	+54%
Aantal CIN 3 diagnoses	-	1.439	1.294	-10%	1.355	-6%
Aantal BMHK diagnoses (screen- plus klinisch gedetecteerd)	896	577	521	-10%	503	-13%
Sterfte aan BMHK	390	217	195	-10%	184	-15%
Gewonnen levensjaren t.o.v. geen screening	-	3.654	4.046	+11%	4.250	+16%
Gewonnen QALYs t.o.v. geen screening	-	4.092	4.544	+11%	4.776	+17%
Kosten (€ miljoen) (onverdisconteerd):						
Primaire screening en triagetesten†	-	21,1	13,0	-38%	13,3	-37%
Diagnose en behandeling van CIN (incl. verwijzingen zonder afwijking)	-	4,3	6,2	+44%	6,4	+50%
Diagnose en behandeling van BMHK	10,8	6,3	5,7	-10%	5,4	-14%
Palliatieve zorg	11,1	6,2	5,6	-10%	5,3	-15%
Totaal	22,0	37,9	30,5	-20%	30,4	-20%
Kosteneffectiviteit van screening (€) (4% verdiscontering voor kosten en 1,5% voor effecten³¹):						
Kosten/gewonnen levensjaar t.o.v. geen screening	-	6.454	4.089	-37%	3.941	-39%
Kosten/gewonnen QALY t.o.v. geen screening	-	5.741	3.632	-37%	3.497	-39%

Effecten en kosten van het vernieuwde bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker in Nederland naar aanleiding van recente ontwikkelingen

BMHK = baarmoederhalskanker; BVO = bevolkingsonderzoek; CIN = cervicale intra-epitheliale neoplasie; QALY = quality-adjusted life year; ZAS = zelfafnameset.

* Aannames voor historische screening (voorafgaand aan 2017) zijn gelijk tussen runs, en zijn gebaseerd op waargenomen screengedrag in Nederland.⁸

† Triagetesten in huidige BVO op t = 6 (reguliere cytologie triage en reflex HPV-test) en t = 18 (reguliere cytologie triage) maanden; in vernieuwde BVO op t = 0 (deels reflex cytologie triage en deels reguliere cytologie triage) en t = 6 (reguliere cytologie triage) maanden.

Uit Tabel 5 blijkt dat het vernieuwde BVO met ZAS grofweg 13-17% effectiever is dan het huidige BVO (minder BMHK diagnoses, minder BMHK sterfgevallen, meer gewonnen levensjaren en QALYs), en dat de kosten fors lager zijn. Het aantal BMHK gevallen zal met ~13% afnemen en de BMHK sterfte met ~15%.

In een levenslange analyse, is de significante toename in het aantal verwijzingen naar de gynaecoloog (in onze berekeningen van 3.298 naar 5.646, dus +2.348) voor ruim 70% te verklaren door een stijging in CIN 1 diagnoses (+1.674). In de eerste jaren na invoering van het vernieuwde BVO zal deze stijging nog iets meer uitgesproken zijn (zie Tabellen 8 en 9). Hoewel het mogelijk is dat een CIN 1 laesie tot baarmoederhalskanker leidt, is de kans hierop erg klein. In veel studies wordt CIN 1 daarom beschouwd als klinisch irrelevant, en wordt het detecteren ervan beschouwd als overdiagnose. Hoewel ook de kosten van verwijzingen en CIN behandelingen toenemen, dalen de totale kosten met ~20%, vanwege een daling in de kosten van screening, diagnose en behandeling van BMHK, en palliatieve zorg.

Hoofdanalyse: (Kosten)effectiviteit vergeleken met Advies voor de Gezondheidsraad (2011)

In Tabel 6 worden de huidige modeluitkomsten vergeleken met die in het Advies voor de Gezondheidsraad⁵.

Tabel 6. (Kosten)effectiviteit van het vernieuwde BVO zonder ZAS t.o.v. het huidige BVO, vergeleken met het Advies voor de Gezondheidsraad (2011).

Resultaten per 100.000 vrouwen in 2016, levenslange simulatie	Oude modelaannames			Huidige modelaannames (2016)			Verschil in effect van overgaan op vernieuwd BVO (zonder ZAS) tussen oude en huidige modelaannames*
	Advies voor de Gezondheidsraad (2011)						
	Huidig BVO	Vernieuwd BVO zonder ZAS	Verschil t.o.v. huidig BVO	Huidig BVO	Vernieuwd BVO zonder ZAS	Verschil t.o.v. huidig BVO	
Gezondheidseffecten[†], aantallen							
Aantal verwijzingen zonder afwijking	115	160	+39%	84	388	+360%	+321 procentpunt
Aantal CIN 1 diagnoses	91	218	+140%	854	2.445	+186%	+46 procentpunt
Aantal CIN 2 diagnoses	160	228	+43%	788	1.173	+49%	+6 procentpunt
Aantal CIN 3 diagnoses	623	577	-7%	1.439	1.294	-10%	-3 procentpunt
Aantal BMHK diagnoses (screen- plus klinisch gedetecteerd)	291	279	-4%	577	521	-10%	-6 procentpunt
Sterfte aan BMHK	132	130	-2%	217	195	-10%	-8 procentpunt
Kosteneffectiviteit[‡]							
Verschil in totale kosten§ (x1.000€)	6.990	5.808	-17%	13.305	9.388	-29%	-12 procentpunt
Aantal gewonnen levensjaren¶	1.164	1.206	+4%	2.061	2.296	+11%	+7 procentpunt
Aantal gewonnen QALYs¶	1.191	1.249	+5%	2.318	2.585	+12%	+7 procentpunt
Kosten per gewonnen levensjaar (€)	6.005	4.816	-20%	6.454	4.089	-37%	-17 procentpunt
Kosten per gewonnen QALY (€)	5.869	4.650	-21%	5.741	3.632	-37%	-16 procentpunt

BMHK = baarmoederhalskanker; BVO = bevolkingsonderzoek; CIN = cervicale intra-epitheliale neoplasie; QALY = quality-adjusted life year; ZAS = zelfafnameset.

* Verschil in procentpunten tussen de procentuele verschillen t.o.v. huidig BVO, zoals weergegeven in kolommen 4 en 7.

† Onverdisconteerd aantal diagnoses en sterfte per 100.000 vrouwen.

‡ Berekend met 4% verdisconteerde kosten en 1,5% verdisconteerde effecten.³¹

§ Verschil in totale kosten tussen het voorgestelde screenprogramma en de situatie zonder screening.

¶ Ten opzichte van de situatie waarin geen screening plaatsvindt.

Effecten en kosten van het vernieuwde bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker in Nederland naar aanleiding van recente ontwikkelingen

Het aantal BMHK diagnoses en BMHK sterfgevallen is voor het huidige BVO hoger dan ten tijde van het advies voor de Gezondheidsraad, omdat we destijds in de modelkalibratie alleen de incidentie op de BVO-leeftijden (tot 65 jaar) meenamen. Hierdoor lag de BMHK incidentie en sterfte op oudere leeftijd (waar de aantallen juist groot zijn) te laag. Dit is ondertussen uitgebreid, waardoor de aantallen hoger uitvallen. De hogere totale kosten (huidig BVO nu versus huidig BVO in de analyse voor de Gezondheidsraad) zijn deels te verklaren door de hogere kosten per primaire cytologie test en HPV-triage test, en door de hogere kosten voor verwijzingen naar de gynaecoloog vanwege aanzienlijk hogere aantallen door de toename in o.a. CIN detectiecijfers.

De genoemde toegenomen aantallen (BMHK op hoge leeftijd en CIN in de screenleeftijd) hebben echter evenzeer consequenties voor het huidige als voor het vernieuwde BVO. De relatieve toename in het verschil tussen huidig en vernieuwd BVO (bijvoorbeeld -10% BMHK sterfte i.p.v. -2% destijds) heeft meer specifiek te maken met een aantal belangrijke veranderingen in de gesimuleerde strategie voor het vernieuwde BVO: in de analyse voor de Gezondheidsraad werden niet-deelnemers op leeftijd 40 en 50 jaar vijf jaar later niet opnieuw uitgenodigd (krijgen in de huidige analyse een opkomst als in het huidige BVO), werd op leeftijd 45 en 55 een cytologie test aangeboden i.p.v. de sensitievere HPV-test, en werden op leeftijd 65 de HPV-positieven uit de vorige ronde niet opnieuw uitgenodigd. Tevens werd in de analyse voor de Gezondheidsraad de compliance in de triage en verwijzingen volledig verondersteld, terwijl nu de in het BVO waargenomen compliance verondersteld wordt (met bijvoorbeeld voor het huidige BVO t.a.v. verwijzingen op t = 18 een compliance van slechts 52%).

Sensitiviteitsanalyses: (Kosten)effectiviteit van het vernieuwde BVO

Tabel 7. Verwachte procentuele veranderingen in effecten, kosten en kosteneffectiviteit wanneer het huidige BVO vervangen wordt het vernieuwde BVO met ZAS: hoofdanalyse en sensitiviteitsanalyses.

Resultaten per 100.000 vrouwen in 2016, levenslange simulatie	Effect van vernieuwd BVO met ZAS t.o.v. het huidige BVO				
	Hoofdanalyse	Cytologie niet afhankelijk van HPV-status	Andere kosten huidige BVO	Hogere deelname ZAS	Extra utiliteitsverlies HPV+ vrouwen met negatieve triage
Effecten (onverdisconteerd):					
Aantal primaire testen (incl. ZAS)	-20%	-20%	-20%	-14%	-20%
Totaal aantal opgevolgde verwijsadviezen	+71%	+50%	+71%	+85%	+71%
Aantal verwijzingen zonder afwijking	+392%	+289%	+392%	+460%	+392%
Aantal CIN 1 diagnoses	+196%	+132%	+196%	+217%	+196%
Aantal CIN 2 diagnoses	+54%	+36%	+54%	+66%	+54%
Aantal CIN 3 diagnoses	-6%	-1%	-6%	+2%	-6%
Aantal BMHK diagnoses (screen- plus klinisch gedetecteerd)	-13%	-12%	-13%	-18%	-13%
Sterfte aan BMHK	-15%	-15%	-15%	-23%	-15%
Gewonnen levensjaren t.o.v. geen screening	+16%	+13%	+16%	+26%	+16%
Gewonnen QALYs t.o.v. geen screening	+17%	+13%	+17%	+27%	+16%
Kosten (€ miljoen) (onverdisconteerd):					
Primaire screening en triagetesten*	-37%	-37%	-38%	-35%	-37%
Diagnose en behandeling van CIN (incl. verwijzingen zonder afwijking)	+50%	+35%	+50%	+61%	+50%
Diagnose en behandeling van BMHK	-14%	-14%	-14%	-21%	-14%
Palliatieve zorg	-15%	-15%	-15%	-23%	-15%
Totaal	-20%	-21%	-21%	-20%	-20%
Kosteneffectiviteit van screening (€) (4% verdiscontering voor kosten en 1,5% voor effecten³¹):					
Kosten/gewonnen levensjaar t.o.v. geen screening	-39%	-39%	-40%	-42%	-39%
Kosten/gewonnen QALY t.o.v. geen screening	-39%	-39%	-40%	-42%	-39%

BMHK = baarmoederhalskanker; BVO = bevolkingsonderzoek; CIN = cervicale intra-epitheliale neoplasie; HPV = humaan papillomavirus; QALY = quality-adjusted life year; ZAS = zelfafnameset.

Effecten en kosten van het vernieuwde bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker in Nederland naar aanleiding van recente ontwikkelingen

In alle sensitiviteitsanalyses blijft het vernieuwde BVO effectiever dan het huidige BVO; het aantal BMHK diagnoses daalt met 13-18% en het aantal BMHK sterfgevallen daalt met 15-23%. De verhoging van de deelname aan de ZAS heeft het grootste (positieve) effect op de relatieve effectiviteit van het vernieuwde BVO, met een toename van 26% in de (onverdisconteerde) gewonnen levensjaren en van 27% in de (onverdisconteerde) gewonnen QALYs t.o.v. het huidige BVO.

Wanneer de cytologie niet afhankelijk is van de HPV-status, dan is de verwachte toename in het aantal opgevolgde verwijsadviezen significant kleiner (+50% in plaats van +71%). Hoewel dit met name het aantal verwijzingen zonder afwijking en met weinig klinisch relevante CIN 1 en CIN 2 laesies betreft, leidt het ook tot een iets kleinere reductie in incidentie van en sterfte aan BMHK. Daar tegenover staat dat het vernieuwde BVO dan relatief iets goedkoper zal zijn, omdat de kosten van diagnose en behandeling van CIN minder zullen toenemen.

Het aanpassen van een aantal kostenposten binnen het huidige BVO (zoals aangegeven in Tabel 3), heeft een nihil effect op de uitkomsten.

Wanneer er een extra utiliteitsverlies van 44 uur wordt aangenomen voor vrouwen die in het vernieuwde BVO na een positieve primaire HPV-test of ZAS tweemaal een negatieve cytologie triage hebben, daalt het (onverdisconteerde) aantal QALYs dat met het vernieuwde BVO gewonnen wordt, t.o.v. de situatie zonder screening, van 4.776 naar 4.748 per 100.000 vrouwen. De kosten per gewonnen QALY t.o.v. het huidige BVO blijven nagenoeg gelijk.

Effecten op korte termijn

Tabel 8 laat de geschatte aantallen primaire testen, triage testen en verwijzingen naar de gynaecoloog zien, in geval het huidige BVO zou zijn voortgezet in jaar 2017. Tabel 9 laat dezelfde uitkomstmaten zien voor het vernieuwde BVO inclusief het aanbieden van de ZAS aan vrouwen die niet opkomen, voor kalenderjaren 2017-2022.

Tabel 8. Effecten van huidig BVO.

Jaar	Primaire testen				Triage testen			Verwijzingen (direct + indirect)				
	Cytologie	HPV-test	ZAS	Totaal	Reflex HPV-triage 6 maanden (zelfde materiaal)	Reguliere cytologie triage 6 en 18 maanden (nieuw materiaal)	Totaal	# Verwijzingen zonder afwijking	# CIN 1	# CIN 2	# CIN 3+	Totaal
2017	482.261	0	0	482.261	13.443	14.143	27.586	1.302	1.537	1.522	3.377	7.741

BVO = bevolkingsonderzoek; CIN = cervicale intra-epitheliale neoplasie; HPV = humaan papillomavirus; ZAS = zelfafnameset.

Tabel 9. Effecten van vernieuwd BVO met ZAS (exclusief uitloop triage voortvloeiend uit primaire cytologie voor 2017).

Jaar	Primaire testen				Triage testen			Verwijzingen (direct + indirect)				
	Cytologie	HPV-test	ZAS	Totaal	Reflex cytologie triage aansluitend op positieve HPV-test (zelfde materiaal)	Reguliere cytologie triage (aansluitend op HPV-positieve ZAS en 6 maanden) (nieuw materiaal)	Totaal	# Verwijzingen zonder afwijking	# CIN 1	# CIN 2	# CIN 3+	Totaal
Eerste ronde, zonder 10-jaars interval op leeftijd 40-50												
2017*	0	482.290	11.127	493.417	40.491	17.289	57.781	3.703	5.470	3.062	4.342	16.577
2018*	0	479.973	22.400	502.374	40.692	31.770	72.462	4.198	6.011	3.123	4.453	17.785
2019	0	485.473	22.359	507.832	41.521	31.844	73.365	4.227	6.043	3.192	4.685	18.147
2020	0	487.771	22.651	510.422	42.647	32.362	75.009	4.268	6.088	3.288	5.326	18.970
2021	0	483.789	22.562	506.351	41.270	32.382	73.651	4.246	6.064	3.107	4.405	17.822
Tweede ronde, met 10-jaars interval op leeftijd 40-50												
2022	0	381.857	20.073	401.930	35.162	29.994	65.156	3.527	5.252	2.631	3.379	14.789

BMHK = baarmoederhalskanker; BVO = bevolkingsonderzoek; CIN = cervicale intra-epitheliale neoplasie; HPV = humaan papillomavirus; ZAS = zelfafnameset.

* De triagetesten die voortvloeien uit primaire cytologie testen voor 2017 zijn niet meegenomen in deze tabel.

Het aantal primaire testen ligt in de beginjaren van het vernieuwde BVO op hetzelfde niveau als momenteel in het huidige BVO. Met ingang van de tweede ronde, vanaf 2022, gaan deze aantallen omlaag omdat niet alle 45- en 55-jarigen dan nog worden uitgenodigd voor screening. Het aantal triage testen waarbij een cytologische beoordeling nodig is gaat omhoog in het vernieuwde BVO, en dit komt vooral doordat meer vrouwen een positieve primaire test zullen hebben. De HPV-test is immers minder specifiek dan cytologie. Hierdoor neemt ook het aantal door de huisartsen af te nemen triage uitstrijkjes (reguliere triage testen) toe.

Het aantal opgevolgde verwijzingen naar de gynaecoloog zal meer dan verdubbelen in de eerste jaren van het vernieuwde BVO. Deze stijging valt grotendeels te wijten aan een stijging in het aantal verwezen vrouwen zonder afwijking en met laaggradige CIN. In Tabel 5 is te zien dat voor de populatie als geheel de QALYs desondanks toenemen.

Effecten en kosten van het vernieuwde bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker in Nederland naar aanleiding van recente ontwikkelingen

Kosten op korte termijn

Tabel 10 laat de geschatte kosten zien in geval het huidige BVO voortgezet zou worden in 2017. Tabel 9 laat dezelfde uitkomstmaten zien voor het vernieuwde BVO voor kalenderjaren 2017 t/m 2022.

Tabel 10. Kosten van huidig BVO (onverdisconteerd).

Jaar	Kosten van primaire testen (cytologie)	Kosten van triage testen (cytologie 6 en 18 maanden en reflex HPV-test 6 maanden)	Verwijzingen (direct en indirect) en CIN behandelingen	BMHK behandelingen* en palliatieve zorg	Totale kosten
2017	€ 33.107.879	€ 1.797.126	€ 9.097.185	€ 1.823.162	€ 45.472.383

BMHK = baarmoederhalskanker; BVO = bevolkingsonderzoek; CIN = cervicale intra-epitheliale neoplasie; HPV = humaan papillomavirus.

* Behandelingen van zowel screen-gedetecteerde als klinisch gedetecteerde kankers.

Tabel 11. Kosten van vernieuwd BVO met ZAS (onverdisconteerd, exclusief uitloop triage voortvloeiend uit primaire cytologie voor 2017).

Jaar	Kosten van primaire testen (HPV-test en ZAS)	Kosten van triage testen (cytologie aansluitend op een HPV-positieve test en 6 maanden)	Verwijzingen (direct en indirect) en CIN behandelingen	BMHK behandelingen* en palliatieve zorg	Totale kosten
Eerste ronde, zonder 10-jaars interval op leeftijd 40-50					
2017†	€ 26.273.900	€ 1.861.310	€ 17.425.217	€ 2.311.671	€ 47.872.098
2018†	€ 26.391.917	€ 2.588.620	€ 18.405.454	€ 2.441.090	€ 49.827.081
2019	€ 26.687.888	€ 2.612.715	€ 18.887.397	€ 2.604.924	€ 50.792.924
2020	€ 26.818.235	€ 2.666.331	€ 19.998.721	€ 3.199.498	€ 52.682.785
2021	€ 26.601.348	€ 2.633.381	€ 18.442.966	€ 2.128.987	€ 49.806.683
Tweede ronde, met 10-jaars interval op leeftijd 40-50					
2022	€ 21.017.671	€ 2.365.387	€ 15.159.727	€ 1.767.761	€ 40.310.545

BMHK = baarmoederhalskanker; BVO = bevolkingsonderzoek; CIN = cervicale intra-epitheliale neoplasie; HPV = humaan papillomavirus; ZAS = zelfafnameset.

* Behandelingen van zowel screen-gedetecteerde als klinisch gedetecteerde kankers.

† De triagetesten die voortvloeien uit primaire cytologie testen voor 2017 zijn momenteel niet meegenomen in deze tabel.

Effecten en kosten van het vernieuwde bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker in Nederland naar aanleiding van recente ontwikkelingen

De totale kosten van primaire screening, triage, CIN en BMHK behandelingen en palliatieve zorg zullen iets toenemen in de eerste vijf jaar na invoering van het vernieuwde BVO. De kosten van primaire screening dalen echter fors dankzij de goedkopere primaire test; €53,98 voor een primaire HVP-test in het vernieuwde BVO versus €67,22 voor een primaire cytologie test in het huidige BVO. Dit wordt gecompenseerd door een stijging in de kosten van verwijzingen en behandelingen van CIN laesies.

In de tweede ronde van het vernieuwde BVO zullen de totale kosten afnemen. Dit komt door het grotendeels wegvallen van de screenleeftijden 45 en 55 jaar.

Benodigde capaciteit

Tabel 12. Benodigde jaarlijkse capaciteit voor diverse betrokken partijen.

		Aantal	Procentueel verschil t.o.v. huidig BVO
Onderzoek door de huisartsen (uitstrijkjes) <i>Primaire testen, reguliere triagetesten</i>	Huidig BVO	496.404	
	Eerste ronde vernieuwd BVO* (2017-2021)	512.989	+3%
	Vervolg vernieuwd BVO† (v.a. 2022)	411.851	-17%
Laboratoria: cytologische beoordelingen <i>Primaire testen in huidig BVO, triagetesten in huidig en vernieuwd BVO</i>	Huidig BVO	496.404 (OL)	
	Eerste ronde vernieuwd BVO* (2017-2021)	70.454 (NL)	-86%
	Vervolg vernieuwd BVO† (v.a. 2022)	65.156 (NL)	-87%
Laboratoria: HPV-testen <i>Primaire testen in vernieuwd BVO, reflex HPV-triage in huidig BVO</i>	Huidig BVO	13.443 (OL)	
	Eerste ronde vernieuwd BVO* (2017-2021)	504.079 (NL)	+3.650%
	Vervolg vernieuwd BVO† (v.a. 2022)	401.930 (NL)	+2.890%
Onderzoek door de gynaecologen <i>Directe verwijzingen, verwijzingen uit de triage</i>	Huidig BVO	7.741	
	Eerste ronde vernieuwd BVO* (2017-2021)	17.860	+131%
	Vervolg vernieuwd BVO† (v.a. 2022)	14.789	+91%

BVO = bevolkingsonderzoek; HPV = humaan papillomavirus; NL = 'nieuwe' BVO laboratoria; OL = 'oude' laboratoria.

* Gemiddelde aantallen over jaren 2017 t/m 2021.

† Gebaseerd op schattingen voor jaar 2022.

Het verwachte aantal door de huisartsen af te nemen primaire uitstrijkjes zal in de eerste ronde van het vernieuwde BVO (2017-2021) niet veel anders zijn dan wanneer we het huidige BVO zouden voortzetten. Er dienen iets meer triage uitstrijkjes gemaakt te worden, omdat de primaire test vaker positief zal zijn dan binnen het huidige BVO. Vanaf 2022 zal het aantal door de huisarts af te nemen uitstrijkjes dalen vanwege het (grotendeels) wegvallen van de screening op leeftijden 45 en 55.

De oude laboratoria krijgen in de eerste 2 jaar van het vernieuwde BVO nog wel te maken met cytologische beoordelingen en HPV-testen die voortvloeien uit primaire testen van voor 2017 (niet in deze tabel opgenomen; kleine aantallen).

Het aantal door de colposcopist-gynaecoloog verder op te volgen en eventueel te behandelen vrouwen laat een forse toename zien in zowel de beginjaren van het vernieuwde BVO

(+131%), als in de jaren erna (+91%). De stijging betreft echter met name verwijzingen waarbij geen afwijkingen of alleen laaggradige laesies (CIN 1) gevonden worden (zie Tabellen 8 en 9), en waarbij zodoende geen behandeling nodig is.

Discussie

Belangrijkste bevindingen

Ten opzichte van het huidige BVO zal het vernieuwde BVO er enerzijds voor zorgen dat er minder vrouwen gediagnosticeerd zullen worden met, en zullen overlijden aan baarmoederhalskanker; en anderzijds dat er meer vrouwen (onnodig) verwezen zullen worden naar de gynaecoloog. De nadelen van dit laatste wegen echter op tegen de winst in levensjaren die behaald kan worden met het vernieuwde BVO. Het vernieuwde BVO is naar schatting 13-15% effectiever dan het huidige BVO (in termen van voorkomen BMHK diagnoses en sterfgevallen), de totale screeningskosten zijn ongeveer 35% lager, en de totale kosten inclusief diagnostiek en behandeling liggen ongeveer 20% lager. Vergeleken met het huidige BVO is het vernieuwde BVO dus zowel effectiever als goedkoper. De kosteneffectiviteit t.o.v. de hypothetische situatie waarin er geen screening plaatsvindt na 2016 is met €3.497 per gewonnen QALY (verdisconteerd) gunstig.

Wanneer we het huidige en vernieuwde BVO vergelijken met de situatie waarin er nooit gescreend zou zijn geweest, dan zijn beide programma's nog effectiever. Modelberekeningen voor de 'steady state' situatie laten zien dat er in Nederland, in de situatie zonder screening, jaarlijks naar schatting circa 1.300 BMHK diagnoses en circa 500 BMHK sterfgevallen zouden zijn geweest. Het huidige BVO voorkomt naar schatting ongeveer 600 van die diagnoses en 290 van die sterfgevallen. Het vernieuwde BVO zal jaarlijks naar schatting ruim 100 extra BMHK diagnoses en circa 35 extra BMHK sterfgevallen voorkomen.

De toename in het aantal door de huisarts af te nemen uitstrijkjes is gedurende de eerste ronde (2017-2021) van het vernieuwde BVO beperkt (+3%). Het aantal door de colposcopist-gynaecoloog verder op te volgen vrouwen laten wel een forse toename zien (+131%), en dan met name in vrouwen met laaggradige laesies (CIN 1). Als we uitgaan van ~200 colposcopist-gynaecologen in Nederland, dan betekent dit een toename van circa 50 verwijzingen per colposcopist-gynaecoloog per jaar. Voor de laboratoria verandert er uiteraard zeer veel. Alle primaire HPV bepalingen, inclusief ZAS, worden vanaf 2017 in de 5 BVO laboratoria uitgevoerd. De uitloop van de triage oude stijl duurt nog tot en met 2018; deze onderzoeken blijven naast de indicatieve onderzoeken plaatsvinden in alle laboratoria. Daarna is er alleen nog cytologie triage nieuwe stijl op 0 en 6 maanden na de primaire test, die beoordeeld gaat worden in de 5 nieuwe BVO laboratoria.

Na de eerste ronde van het vernieuwde BVO (m.i.v. 2022) neemt het aantal door de huisarts af te nemen primaire testen af met circa 17% (gemiddeld circa 10 uitstrijkjes per huisarts per jaar). Dit komt doordat er in de tweede ronde op leeftijd 45 en 55 alleen vrouwen worden uitgenodigd die vijf jaar eerder niet hebben deelgenomen of destijds een positieve HPV-test hadden. Indien vrouwen zullen overstappen van het door de huisarts afgenomen uitstrijkje op het zelf afgenomen uitstrijkje, zal het aantal door de huisarts af te nemen uitstrijkjes nog verder dalen. Ook het aantal verwijzingen zal in de tweede ronde van het vernieuwde BVO lager uitvallen vanwege het (grotendeels) wegvallen van de screening op leeftijden 45 en 55. Echter, de verwijzingen zullen nog steeds fors hoger liggen dan in het huidige BVO (+91%), wat betekent dat een colposcopist-gynaecoloog gemiddeld ongeveer 35 extra verwijzingen per jaar zal moeten verwerken.

De toename in het aantal verwijzingen naar de gynaecoloog leidt logischerwijs tot een toename in de kosten van verwijzingen en CIN behandelingen. In de eerste vijf jaar van het vernieuwde BVO zullen deze kosten naar verwachting ongeveer twee keer zo hoog liggen als nu. Hierdoor zullen ook de totale kosten van screening, behandeling en diagnostiek, in die jaren ongeveer 5-10% hoger uitvallen. Met het grotendeels wegvallen van de screening op leeftijden 45 en 55 nemen de kosten van primaire screening, triage en verwijzingen in het zesde jaar echter zodanig af dat de totale kosten onder het huidige niveau zullen uitkomen.

De recente ontwikkelingen die aanleiding waren voor deze analyse hebben inderdaad de invloed die verwacht werd: door de hogere HPV-prevalentie en de van HPV-status afhankelijke cytologische beoordeling stegen de verwachte aantallen verwezen vrouwen zonder afwijking en met klinisch weinig relevante CIN 1 meer dan in eerdere analyses. Echter, ook de verwachte incidentie- en sterftereductie die behaald wordt met het invoeren van het vernieuwde BVO nam toe. Dit had hoofdzakelijk te maken met wijzigingen in de doorgerkende strategie: in de analyse voor de Gezondheidsraad werd geen ZAS aangeboden, werden vrouwen van 45 en 55 die vijf jaar eerder niet hadden deelgenomen niet opnieuw uitgenodigd, en werden op leeftijd 65 de HPV-positieven niet nogmaals uitgenodigd. Ook werd in de analyse voor de Gezondheidsraad geen rekening gehouden met het feit dat verwijsadviezen niet altijd worden opgevolgd. In de huidige analyse, waarin is uitgegaan van de in het huidige BVO waargenomen compliance, volgde slechts 52,4% van de vrouwen het verwijsadvies na 18 maanden op. In de voor kwaliteit van leven gecorrigeerde gewonnen levensjaren (gewonnen QALYs) leverden deze wijzigingen in de gesimuleerde strategie per saldo een verbetering op. Daarnaast liggen de kosten per primaire HPV-test nu €11 lager i.p.v.

€13 hoger (aannames ten tijde van de analyse voor de Gezondheidsraad) dan de kosten per primaire cytologie test. Daarmee is de kosteneffectiviteit van het vernieuwde BVO aanzienlijk verbeterd.

Beperkingen van de analyse en andere belangrijke opmerkingen

Een belangrijk nadeel van de invoering van primaire HPV screening betreft de toename in het aantal vrouwen dat onnodig verwezen wordt, welke met name af te lezen valt in de toename in het aantal verwezen vrouwen bij wie geen neoplasie of alleen laaggradige neoplasie (ten hoogste CIN 1) wordt vastgesteld bij de gynaecoloog. De grootte van deze toename en de gevolgen daarvan zijn aan onzekerheid onderhevig om verschillende redenen. Zo is het onduidelijk of de in deze analyses aangenomen HPV-prevalentie, zoals geobserveerd in een bepaalde regio in Nederland⁹, representatief is voor Nederland als geheel, of de cytologische beoordeling op den duur (significant) afhankelijk blijft van de HPV-status van een vrouw, hoe de deelname (bij de huisarts en via de ZAS) naar leeftijd er uit zal gaan zien binnen het vernieuwde BVO, en hoe terughoudend gynaecologen zullen zijn met het behandelen van vrouwen met laaggradige laesies. Dit laatste aspect is met name van belang omdat de stijging in onnodige verwijzingen zich concentreert in de jonge leeftijdsgroepen, d.w.z. ongeveer 75% van de toename vindt plaats onder vrouwen van reproductieve leeftijd (30-44 jaar). De grootte van de toename, hoe deze zich verhoudt ten opzichte van de detectie van CIN 2 en CIN 3+, en de exacte gevolgen ervan voor vrouwen die deelnemen aan het BVO, moeten dan ook kort cyclisch gemonitord worden. Er zijn sturingsmechanismen om dit aantal te verlagen, met name de beoordeling van de cytologie na een positieve HPV-test, zowel direct na de HPV-test als bij de triage op zes maanden.

De berekeningen voor de verwachtingen in de eerste ronde van het vernieuwde BVO zijn gedaan met recente gegevens over de opkomst binnen het huidige BVO. Daarmee dekken de cijfers niet de activiteiten buiten het BVO. Of die toe- of afnemen, en hoe snel er daarin wordt overgestapt op de primaire HPV-test en de triage zoals in de richtlijnen van het vernieuwde BVO is vastgelegd, is onduidelijk. Mogelijk zal het 10-jaars interval na een negatieve HPV-test op leeftijd 40 en 50 aanleiding geven voor extra opportunistische screenings activiteiten. In de berekening van de kosteneffectiviteit is wel rekening gehouden met de buiten BVO deelname zoals recentelijk waargenomen.

De opkomst binnen het vernieuwde BVO zal m.i.v. de tweede ronde (vanaf 2022) in werkelijkheid mogelijk lager liggen op leeftijden 45 en 55 dan in de voorliggende analyse is aangenomen. Op die leeftijden worden namelijk alleen vrouwen uitgenodigd die vijf jaar eerder niet deelnamen of een positieve HPV-test hadden. Hoewel vrouwen met een positieve HPV-test wellicht meer geneigd zullen zijn om vijf jaar later deel te nemen, zullen vrouwen die niet opkwamen wellicht minder geneigd zijn om deel te nemen. Tevens is het onzeker hoeveel vrouwen er gebruik zullen maken van de ZAS, zowel in de eerste ronde als in latere rondes, en zowel onder vrouwen die anders een regulier uitstrijkje hadden laten maken als onder vrouwen die anders niet hadden deelgenomen. In een eerdere publicatie hebben wij de mogelijke gevolgen van het aanbieden van de ZAS in kaart gebracht, en hebben we laten zien onder welke voorwaarden het aanbieden van de ZAS (kosten)effectief is.³⁷ De combinatie van deze drie factoren bleek daarin cruciaal: de relatieve testeigenschappen van de ZAS t.o.v. de reguliere HPV-test, de extra deelname die gegenereerd wordt met het aanbieden van de ZAS, en het percentage vrouwen dat overstapt van de reguliere HPV-test op de ZAS. In dit voorliggende rapport hebben we alleen de extra deelname gevarieerd.

In de huidige berekeningen is verder nog geen rekening gehouden met vaccinatie. Aangezien de eerste gevaccineerde vrouwen in 2023 de screenleeftijd bereiken, zijn in dit rapport geen resultaten gepresenteerd voor 2023 en verder. Vaccinatie zal overigens wel al enige invloed hebben in de jaren ervoor, vanwege zogenaamde herd-immunity effecten.

Over veel van de hierboven besproken onzekerheden wordt in de komende jaren meer bekend. Het is daarom nuttig de verwachtingen periodiek - bijvoorbeeld minimaal elke 3 jaar - bij te stellen, gezien de snelle nationale en internationale ontwikkelingen.

Belangenverstrengeling

In opdracht van het RIVM-CvB voert het Erasmus MC jaarlijks de monitoring en evaluatie van het huidige bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker uit (hoofdonderzoeker prof. dr. H.J. de Koning). Tevens is het team onder leiding van prof. dr. H.J. de Koning betrokken bij evaluaties van baarmoederhalskanker screening in Europa (project EU-TOPIA: Towards improved screening for breast, cervical and colorectal cancer in all of Europe) en in de Verenigde Staten (samenwerkingsverband CISNET: Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network).

Dr. M. van Ballegooijen nam als adviseur plaats in de Gezondheidsraadcommissie die in 2011 het advies uitbracht om het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker te vernieuwen.

Dr. I.M.C.M. de Kok maakt deel uit van de programmacommissie bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker, het officiële adviesorgaan van het RIVM-CvB.

De overige auteurs hebben aangegeven geen individuele belangen te hebben.

Referenties

1. Sterfte aan baarmoederhalskanker, 1980-2014. <https://www.volksgezondheidenzorg.info/onderwerp/baarmoederhalskanker/cijfers-context/trends#node-trend-sterfte-2>. Geraadpleegd op 28-06-2016.
2. Bulk S, Visser O, Rozendaal L, Verheijen RH, Meijer CJ. Cervical cancer in the Netherlands 1989-1998: Decrease of squamous cell carcinoma in older women, increase of adenocarcinoma in younger women. *Int J Cancer*. 2005;113(6):1005-1009.
3. Incidentie, Baarmoederhals. Integraal Kankercentrum Nederland. www.cijfersoverkanker.nl. Geraadpleegd op 05-07-2016.
4. Sterfte, Baarmoederhals. Integraal Kankercentrum Nederland. www.cijfersoverkanker.nl. Geraadpleegd op 05-07-2016.
5. Gezondheidsraad. Screening op baarmoederhalskanker. Den Haag: Gezondheidsraad; 2011.
6. Rozemeijer K, van Rosmalen J, Naber SK, Penning C, De Kok IMCM, van Ballegooijen M. *Kosteneffectiviteitsanalyse primaire hrHPV-screening zonder versus met hrHPV-zelftest*. Rotterdam: Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam; 2013.
7. Rozemeijer K, van Kemenade FJ, Penning C, et al. Exploring the trend of increased cervical intraepithelial neoplasia detection rates in the Netherlands. *J Med Screen*. 2015.
8. Casparie M, Tiebosch AT, Burger G, et al. Pathology databanking and biobanking in The Netherlands, a central role for PALGA, the nationwide histopathology and cytopathology data network and archive. *Cell Oncol*. 2007;29(1):19-24.
9. Huijsmans CJ, Geurts-Giele WR, Leeijen C, et al. Cervical cancer screening in the Netherlands: Determination of HPV prevalence using three different systems. *EUROGIN 2016*; 2016; Salzburg.
10. Siebers AG, Arbyn M, Melchers WJ, et al. Effectiveness of two strategies to follow-up ASC-US and LSIL screening results in The Netherlands using repeat cytology with or without additional hrHPV testing: a retrospective cohort study. *Cancer Causes Control*. 2014;25(9):1141-1149.
11. Habbema JD, van Oortmarsen GJ, Lubbe JT, van der Maas PJ. The MISCAN simulation program for the evaluation of screening for disease. *Comput Methods Programs Biomed*. 1985;20(1):79-93.
12. van der Meulen MP, Lansdorp-Vogelaar I, van Heijningen EM, Kuipers EJ, van Ballegooijen M. Nonbleeding adenomas: Evidence of systematic false-negative fecal immunochemical test results and their implications for screening effectiveness-A modeling study. *Cancer*. 2016;122(11):1680-1688.
13. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S3/11-25.
14. Erasmus MC Afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg. *Bevolkingsonderzoek Baarmoederhalskanker*. Rotterdam: Landelijke Evaluatie Bevolkingsonderzoek Baarmoederhalskanker;2014.
15. Nederlandse Vereniging Voor Pathologie (NVVP). *Praktijkrichtlijn versie 3.2 - Voor kwaliteitsborging van cytopathologisch onderzoek van de baarmoederhals*. 2012.
16. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014;383(9916):524-532.

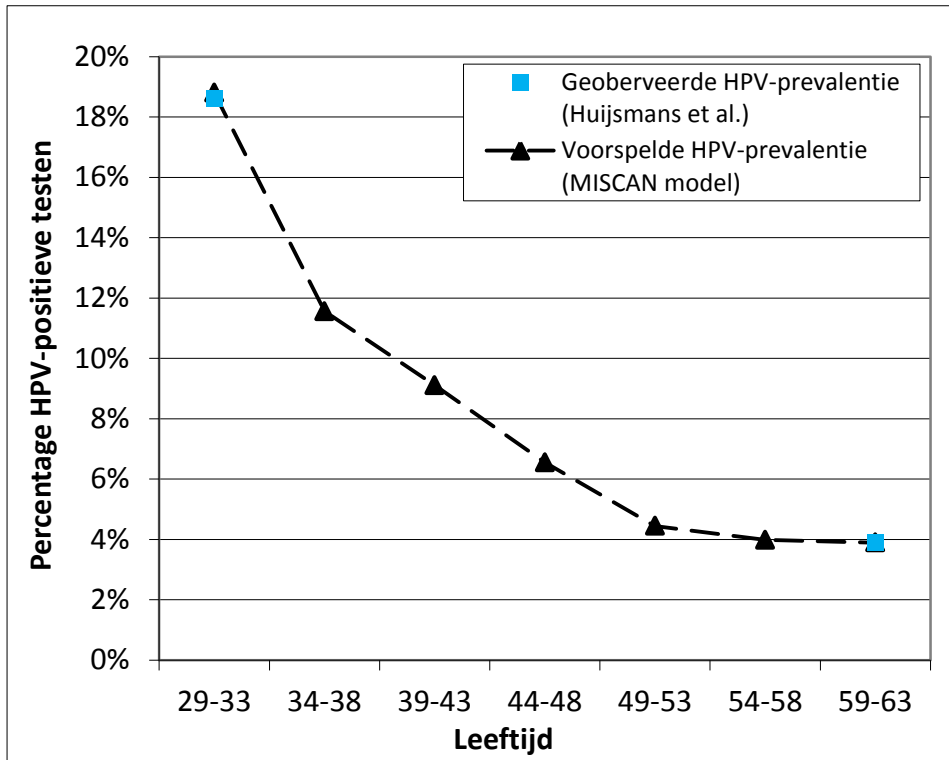
17. Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):78-88.
18. Gok M, Heideman DA, van Kemenade FJ, et al. HPV testing on self collected cervicovaginal lavage specimens as screening method for women who do not attend cervical screening: cohort study. *BMJ.* 2010;340:c1040.
19. Verdoodt F, Jentschke M, Hillemanns P, Racey CS, Snijders PJ, Arbyn M. Reaching women who do not participate in the regular cervical cancer screening programme by offering self-sampling kits: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer.* 2015;51(16):2375-2385.
20. O'Mahony JF, Naber SK, Normand C, Sharp L, O'Leary JJ, de Kok IM. Beware of Kinked Frontiers: A Systematic Review of the Choice of Comparator Strategies in Cost-Effectiveness Analyses of Human Papillomavirus Testing in Cervical Screening. *Value Health.* 2015;18(8):1138-1151.
21. Sroczynski G, Schnell-Inderst P, Muhlberger N, et al. Cost-effectiveness of primary HPV screening for cervical cancer in Germany--a decision analysis. *Eur J Cancer.* 2011;47(11):1633-1646.
22. Diaz M, de Sanjose S, Ortendahl J, et al. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination and screening in Spain. *Eur J Cancer.* 2010;46(16):2973-2985.
23. Accetta G, Biggeri A, Carreras G, 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):181-189.
24. de Kok IM, van Rosmalen J, Dillner J, 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.
25. Ostensson E, Hellstrom AC, Hellman K, 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;92(7):830-840.
26. van Ballegooijen M. *Effects and Costs of Cervical Cancer Screening.* Rotterdam, the Netherlands: Department of Public Health, Erasmus University; 1998.
27. Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womack SM, et al. Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. *JAMA.* 2002;287(18):2372-2381.
28. Goldie SJ, Kohli M, Grima D, et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(8):604-615.
29. van den Hout WB, van der Linden YM, Steenland E, et al. Single- versus multiple-fraction radiotherapy in patients with painful bone metastases: cost-utility analysis based on a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(3):222-229.
30. Statline: Bevolking per maand; leeftijd, geslacht, herkomst, generatie. 2016. Accessed 19-09-2016.
31. Farmacotherapeutisch Kompas - Farmaco-economie. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren-volgens-boek/inleidingen/inl-farmaco-economie>. Geraadpleegd op 09-08-2016.
32. Sanner K, Wikstrom I, Strand A, Lindell M, Wilander E. Self-sampling of the vaginal fluid at home combined with high-risk HPV testing. *Br J Cancer.* 2009;101(5):871-874.
33. Stenvall H, Wikstrom I, Wilander E. High prevalence of oncogenic human papilloma virus in women not attending organized cytological screening. *Acta Derm Venereol.* 2007;87(3):243-245.

34. Broberg G, Gyrd-Hansen D, Miao Jonasson J, et al. Increasing participation in cervical cancer screening: offering a HPV self-test to long-term non-attendees as part of RACOMIP, a Swedish randomized controlled trial. *Int J Cancer*. 2014;134(9):2223-2230.
35. Fleurence RL, Dixon JM, Milanova TF, Beusterien KM. Review of the economic and quality-of-life burden of cervical human papillomavirus disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(3):206-212.
36. Coupe VM, Berkhof J, Bulkman NW, Snijders PJ, Meijer CJ. Age-dependent prevalence of 14 high-risk HPV types in the Netherlands: implications for prophylactic vaccination and screening. *Br J Cancer*. 2008;98(3):646-651.
37. Rozemeijer K, de Kok IM, Naber SK, et al. Offering Self-Sampling to Non-Attendees of Organized Primary HPV Screening: When Do Harms Outweigh the Benefits? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(5):773-782.

Bijlage. Modeluitkomsten vergeleken met geobserveerde data

1A. HPV-prevalentie

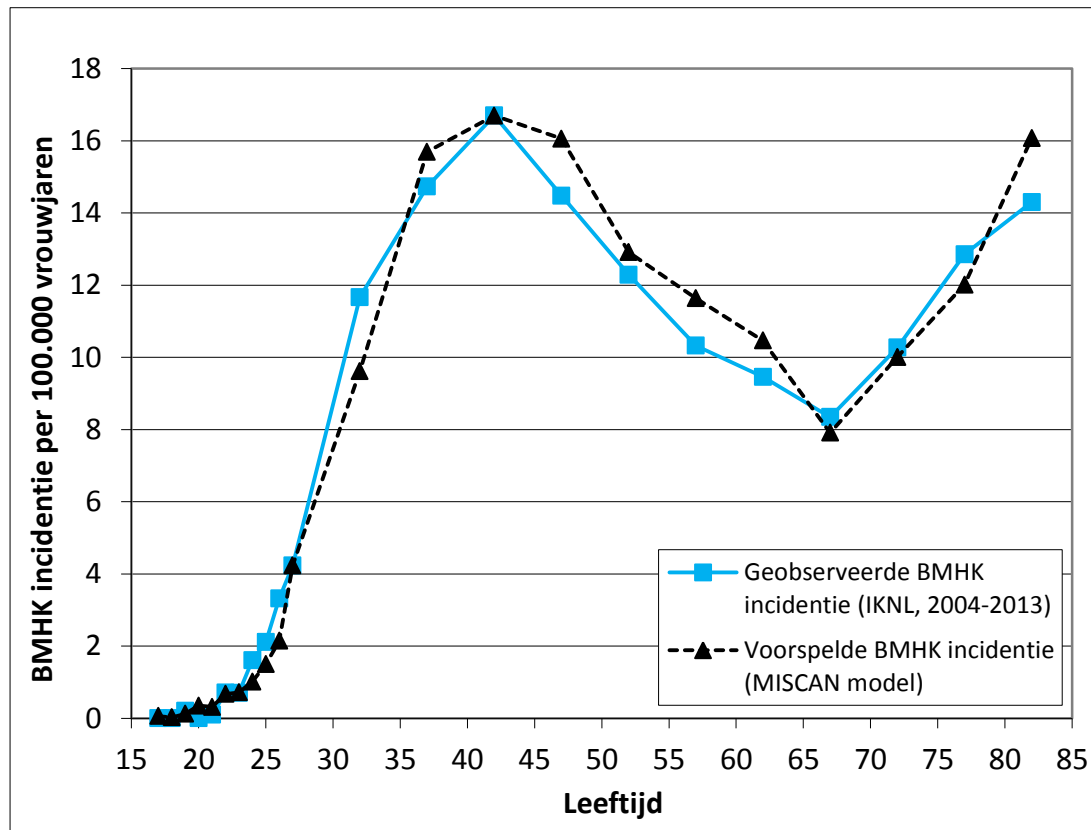
Figuur 1A laat de gesimuleerde en geobserveerde HPV-prevalentie naar leeftijd zien. De geobserveerde HPV-prevalentie (aangegeven met blauwe vierkante symbolen) is afkomstig uit Huijsmans et al.⁹ Data van tussenliggende leeftijdsgroepen zijn nog niet gepubliceerd.



Figuur 1A. Gesimuleerde en geobserveerde HPV-prevalentie naar leeftijd.

1B. Baarmoederhalskanker incidentie

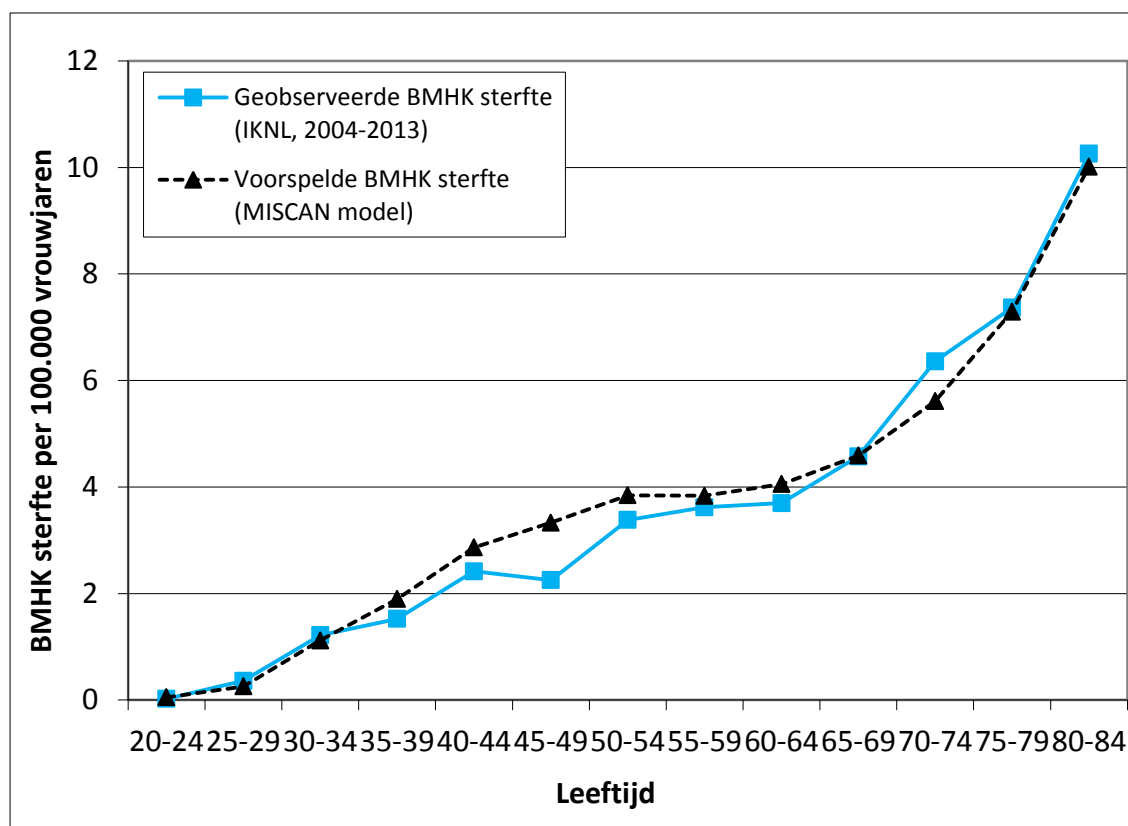
Figuur 1B laat de gesimuleerde en geobserveerde BMHK incidentie naar leeftijd zien. De geobserveerde BMHK incidentie (aangegeven met blauwe vierkante symbolen) is afkomstig uit gegevens van het IKNL.³



Figuur 1B. Gesimuleerde en geobserveerde baarmoederhalskanker incidentie naar leeftijd.

1C. Baarmoederhalskanker sterfte

Figuur 1C laat de gesimuleerde en geobserveerde BMHK sterfte naar leeftijd zien. De geobserveerde BMHK sterfte (aangegeven met blauwe vierkante symbolen) is afkomstig uit gegevens van het IKNL.⁴



Figuur 1C. Gesimuleerde en geobserveerde baarmoederhalskanker sterfte naar leeftijd.