



De kosteneffectiviteit van het bevolkingsonderzoek naar dikkedarmkanker in Vlaanderen.

Gezondheidseconomische evaluatie

Eindrapport

Auteur: Max Lelie

Coauteurs: Riet Parmentier, Lieven Annemans, Steven Simoens, Koen Putman

Gezondheidseconomisch rapport in opdracht van de Vlaamse Overheid

Februari 2023

a. Inhoud

a.	<i>Inhoud</i>	<i>i</i>
b.	<i>Figuren en tabellen</i>	<i>ii</i>
c.	<i>Gebruikte termen en afkortingen</i>	<i>iii</i>
1.	Introductie	1
1.1	<i>Inleiding</i>	<i>1</i>
1.2	<i>Huidige en voorgaande evaluatie</i>	<i>2</i>
2.	Onderzoeksmethodiek	3
2.1	<i>Inleiding</i>	<i>3</i>
2.2	<i>Model structuur</i>	<i>4</i>
2.3	<i>Screening parameters</i>	<i>9</i>
2.4	<i>Epidemiologische parameters</i>	<i>10</i>
2.5	<i>Klinische parameters</i>	<i>11</i>
2.6	<i>Economische parameters</i>	<i>11</i>
2.7	<i>Onzekerheid en sensitiviteitsanalyses</i>	<i>12</i>
2.8	<i>Model aannames</i>	<i>12</i>
2.9	<i>Scenario's en uitkomstmaten</i>	<i>7</i>
3.	Resultaten	14
3.1	<i>Inleiding</i>	<i>14</i>
3.2	<i>Model verificatie</i>	<i>14</i>
3.3	<i>Basis scenario's</i>	<i>16</i>
3.4	<i>Sensitiviteitsanalyse</i>	<i>18</i>
4.	Discussie en Conclusie	25
4.1	<i>Inleiding</i>	<i>25</i>
4.2	<i>Discussie punten</i>	<i>26</i>
4.3	<i>Eindconclusie</i>	<i>27</i>
5.	Referenties	28

b. Figuren en tabellen

Figuur 1: Simpel natuurlijk progressie model DDK	5
Figuur 2: Versimpelde weergave Markov Model diagram	6
Figuur 3: Grafische uitleg van de Incremental Cost Effectiveness Ratio	9
Figuur 4: Grafische weergave van de retrodictie in test-afname versus de gerapporteerde test-afnamen, naar leeftijd, gemiddelde over 4 rapport jaren.	15
Figuur 5: Tornado diagrammen van sensitiviteit op incrementele kosten en baten.	19
Tabel 1: Gemiddelde tussenuitkomsten van de simulaties. Per scenario worden de gemiddelde waarden over de modellooptijd van 20 jaar.	14
Tabel 2: DDK relevante tussenuitkomsten (events) per scenario. Getoonde waarden zijn gemiddelden over 20 jaar... ..	15
Tabel 3: Totale kosten, gemiddeld per jaar.....	16
Tabel 4: Totale kosten, gemiddeld per 100.000 persoonsjaren.....	16
Tabel 5: Gezondheidsuitkomsten, totaal in het hele model	17
Tabel 6: Jaarlijkse kosten (gezondheidszorgperspectief GZ en maatschappelijk perspectief MS) en baten van de gezondheidseconomische evaluatie.	17
Tabel 7: Incrementele kosten en baten per vergelijking. Deze incrementen zijn de uitkomst van het scenario - comparator.	18
Tabel 8: Sensitiviteit op (gezondheidszorg) kosten en baten (in QALYs) van de model opties, inclusief de %-wijziging t.o.v. de basecase. Dalingen t.o.v. de basecase zijn rood aangeduid. Wijzigingen t.o.v. screening in scenario A (zonder screening programma) hebben geen wijzigingen op de kosten en baten. Deze zijn grijs gekleurd.	20
Tabel 9: Sensitiviteit van model opties op de incrementele vergelijkingen. Ongunstige wijzigingen (voor de kosteneffectiviteit) worden rood gemarkeerd en positieve wijzigingen groen. Een negatieve incrementele kost leest als een ‘incrementele kostenbesparing’, en is daarom groen. Een positieve incrementele kost is rood, omdat dit een kosten uitbreiding betekend. Voor de baten in QALYs zijn positieve wijzigingen gunstig, en negatieve waarden ongunstig. ..	21
Tabel 10: PSA IKER Kwadranten	22
Tabel 11: Microscenario’s voor andere test: sensitiviteit en specificiteit.	23
Tabel 12: IKER per meer- of minder-kost per test	23
Tabel 13: Effecten van negatieve publiciteit.....	23
Tabel 14 : Effecten Participatie verhogende campagnes.	24

c. Gebruikte termen en afkortingen

VAZG: Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid. Opdrachtgever van dit onderzoek en van het bevolkingsonderzoek programma.

CvKO: Centrum voor Kanker Opsporing. Uitvoerder van het bevolkingsonderzoek.

SKR: Stichting Kanker Register. Onderzoeksorgaan verantwoordelijk voor rapportage omtrent dikkedarmkanker.

DDK / Dikkedarmkanker / Colorectale kanker: Kankers die primair ontstaan (voor uitzaaiing) in de dikke darm, endeldarm, of rectum. Er zijn 4 stadia, afhankelijk van hoever de kanker is uitgezaaid.

Prevalentie: Het aantal mensen dat in een bepaalde bevolking, in een bepaalde tijd, de ziekte hebben.

Incidentie: Het aantal mensen dat in een bepaalde bevolking, binnen een bepaalde tijd, de ziekte gaan krijgen.

Relevante prevalentie: Het aantal mensen dat in een bepaalde bevolking, in een bepaalde tijd, de ziekte hebben en nog ontdekt moeten worden.

De uitnodigings-graad: Het percentage mensen van een leeftijd x die in jaar y een uitnodiging voor screening ontvangen.

De response-graad: Het percentage mensen van een leeftijd x die in jaar y daadwerkelijk een test afnemen na het ontvangen van een uitnodiging (binnen 12-maanden).

Oproep-jaar: een binaire optie of een bepaalde leeftijd op een bepaald jaar opgeroepen wordt tot screening. Uit rapportage blijkt dit geen harde scheiding. Ieder jaar ontvangt een (klein) percentage mensen buiten het oproep-jaar een uitnodiging, en doen op basis hiervan een test. De redenen hiervoor kunnen veelvuldig zijn, maar het model neemt dit mee in de calculaties. De oproep-jaar matrix bepaalt welke leeftijden in een gegeven jaar voornamelijk een uitnodiging krijgen.

QALY / Quality Adjusted Life Years: Dit is een uitkomst maat voor de gezondheidseconomische evaluatie. Dit is de utiliteitsscore van een geleefd jaar met inachtneming van de gezondheidstoestand. Een hypothetisch jaar in de best mogelijke gezondheid is 1 QALY. Omdat perfecte gezondheid doorgaans niet de standaard is, is de basis utiliteit, afhankelijk van leeftijd, vaak iets lager. Daarnaast wordt, indien iemand specifieke gezondheidsproblemen heeft, een disutiliteit afgetrokken.

Persoonsjaren: Dit is een uitkomstmaat, maar in tegenstelling tot QALYs, houdt geen rekening met utiliteiten van gezondheidstoestand. Het is simpelweg het aantal geleefde jaren.

Cohort: Dit is de populatie die binnen een model gesimuleerd wordt. Omdat het doorgaans niet wenselijk is om een volledige populatie te simuleren, is een cohort vaak een specifieke sectie van de complete populatie. In dit geval is de cohort de Vlaamse bevolking tussen 45 en 74 in 2022.

Tijdshorizon: Het tijdsperspectief waarin de kosten en baten verzameld worden. Dit kan variëren tussen de looptijd van het model, en levenslang. In dit laatste geval worden de baten geschat over de resterende levensverwachting.

IKER / incrementele kosten-effectiviteitsratio: De primaire uitkomstmaat van kosteneffectiviteit. Dit zijn de incrementele kosten tussen twee simulaties, gedeeld door de incrementele baten tussen deze twee simulaties. Dit drukt dan de kost per baat-eenheid uit.

Gezondheidszorg perspectief: Dit is het kostenperspectief waarbij alleen de kosten die gemaakt worden in de gezondheidszorg geteld worden. Dit is een nauw kosten-perspectief.

Maatschappelijke perspectief: Dit is het kostenperspectief waarbij zowel de gezondheidszorg kosten als de maatschappelijke kosten geteld worden. De maatschappelijke kosten bestaan veelal uit de kosten voor verloren arbeidsproductiviteit, maar kunnen ook verdere kosten omvatten zoals transport kosten, kosten voor partner belasting, aanpassingen aan residenties, etc.

Markov Model: Een type model dat een ziekteproces en de invloed van een interventie simuleert door een populatie een aantal gezondheidstoestanden te laten doorlopen.

PSA: Probabilistic Sensitivity Analysis. Dit is een type sensitiviteitsanalyse waarbij alle invoer parameters met een bepaalde *range* kunnen variëren (bijvoorbeeld in een normaal verdeling om het gemiddelde) over een x aantal simulaties. Hiermee kan de robuustheid van de resultaten inzichtelijk gemaakt worden.

CEAC: Cost-Effectiveness Acceptability Curve. Dit is een grafiek die de kans aangeeft dat een interventie kosteneffectief is (hoeveel % van de simulaties onder een bepaald IKER drempelwaarde vallen).

Samenvatting

Door middel van een Markov cohort model is de kosteneffectiviteit van het screenen naar dikkedarmkanker in Vlaanderen geëvalueerd. Dit model simuleert screening deelname door middel van het bevolkingsonderzoek voor een periode van 20 jaar, aan hand van beschikbare rapportcijfers. Kosten (zowel gemaakt voor screening als behandeling) en baten (in de vorm van kwaliteit-gewogen leef-jaren) zijn voor verscheidene screening scenario's verzameld en onderling vergeleken. De conclusie hiervan is dat screenen naar dikkedarmkanker kosteneffectief is, wanneer deze vergeleken wordt tegen het beëindigen van screening. Dit geldt voor zowel screenen vanaf 45 jaar als voor screenen vanaf 50 jaar. Wanneer de uitbreiding van screenleeftijd wordt vergeleken met de huidige screening vanaf 50 jaar is de evaluatie ook gunstig. Hierbij is de marge wel kleiner, maar de gezondheidswinst is duidelijk positief.

1. Introductie

1.1 Inleiding

In 2010 stierven er in Vlaanderen totaal 1708 mensen aan kankers in de rectum, endeldarm en dikke darm. In 2019 stierven er in Vlaanderen 805 mannen en 752 vrouwen (totaal 1557) aan deze kankers [1, 2]. De jaar incidentie toont ook een daling in deze kankers tussen deze jaren: in 2010 werden 5249 nieuwe kankers geregistreerd, en in 2019 waren dit 4382 [3, 4]. Deze cijfers hebben meer context als we beseffen dat de Vlaamse bevolking met ongeveer 7,2% is toegenomen in deze periode, en tevens gemiddeld ouder is geworden (van 41,5 jaar naar 43,1 jaar [5]). De redenen voor deze incidentie daling zijn divers, en niet volledig bekend. Het zal dynamiek zijn van levensstijl veranderingen, betere behandelingen, betere bewustwording van de populatie, en tevens de introductie van het bevolkingsonderzoek screening programma.

Het bevolkingsonderzoek wordt in opdracht van de Vlaamse overheid uitgevoerd door het Centrum voor Kanker Opsporing (CvKO). In 2013 is begonnen met het screenen op dikkedarmkanker (hierna DDK), cervicale kanker, en borstkanker [6]. Bij DDK werden mannen en vrouwen tussen de 56 en 74 jaar opgeroepen om deel te nemen aan screening. Tegenwoordig is de doelgroep gefaseerd uitgebreid tot en met 50-jarigen. De mensen in deze leeftijdsgroep ontvangen elke 2 jaar een uitnodiging om door middel van de *Fecal Immunochemical Test* (FIT) een stoelgang-staal op te sturen. In 2019 waren er totaal 873.004 Vlamingen uitgenodigd voor screening, en werden hierbij 455.383 testen afgenomen [7].

Dit rapport beschrijft het proces en de resultaten van een gezondheidseconomische evaluatie van het Vlaams bevolkingsonderzoek rond het screenen op dikkedarmkanker die vanuit het I-CHER consortium (de VUB en UGent) in samenwerking met de KULeuven heeft uitgevoerd in opdracht van de Vlaamse overheid. Een gezondheidseconomische evaluatie betreft het uitvoeren van een kosteneffectiviteitsanalyse, waarbij de kosten en baten van een interventie vergeleken worden tegen een scenario zonder deze interventie. Abstract kan gezegd worden dat hiervoor een wereld *met* het bevolkingsonderzoek wordt vergeleken met een wereld *zonder* dit onderzoek. Dit proces lichten wij toe in sectie 2.

De uitkomsten van een gezondheidseconomische evaluatie zijn hoofdzakelijk de uitdrukking van de incrementele kosten van een programma gedeeld door de incrementele baten. Dit zegt iets over de kosteneffectiviteit van een programma. Voor beleidsmakers is dit relevant, omdat iedere euro in de zorg maar één keer uitgegeven kan worden. Om deze reden worden zorg investeringen toegespitst op programma's die de grootste gezondheidswinst leveren, gegeven de kosten.

Dit document (eindrapport) bestaat naast het analytisch model (MS Excel), de gebruikers-handleiding van dit model, en de appendix. Dit document is bedoeld om een volledig overzicht te geven van zowel de resultaten en conclusies, als het onderzoeksproces. Ieder hoofdstuk start met een inleiding, waarbij zeer kort de achtergrond van de gezondheidseconomische leer wordt toegelicht. Na dit introductie hoofdstuk wordt de onderzoeksstrategie uitgelegd in hoofdstuk 2. De technische details hiervan kunnen teruggevonden worden in de appendix. De resultaten worden gedeeld in hoofdstuk 3. Hoofdstuk 4 bevat de discussie en conclusie punten, en hoofdstuk 5 bestaat uit de referenties.

1.2 Huidige en voorgaande evaluatie

Deze huidige evaluatie is zowel een herhaling als een uitbreiding op een eerder uitgevoerde gezondheidseconomische evaluatie uit 2013-2015 [8]. Deze evaluatie (hierna *evaluatie 2013*) concludeerde al dat screening naar DDK bij mensen van 55 tot 74 jaar naar redelijke maatstaven kosteneffectief was (met een Incremental Cost-Effectiveness Ratio tussen de € 1.912 en €3.851 per QALY) over een looptijd van 20 jaar. Er zijn verscheidene redenen om deze evaluatie nu te herhalen. In de eerste plaats is (mede door de invoering van het bevolkingsonderzoek) veel nieuwe epidemiologische en gedragsmatige data beschikbaar gekomen. Zo is er bijvoorbeeld empirische data beschikbaar over de deelname aan het onderzoek, en is er ook data over het voorkomen van poliepen. Hiermee hoeft deze evaluatie minder te berusten op aannames die gebaseerd zijn op minder representatieve samples. Dit gaat ook gepaard met daadwerkelijke *real-world* veranderingen. Zoals benoemd is de Vlaamse bevolking groter en ouder geworden, de incidentie van DDK gedaald, en is een gedeelte van deze bevolking bijna 10 jaar lang gescreend. Ook zijn er nieuwe vragen voor een herhaalde evaluatie. In sommige landen wordt DDK screening tegenwoordig uitgevoerd vanaf 45 jaar, iets wat ook in Vlaanderen tot de mogelijkheden behoort. Ook waren er model-technische aanpassingen mogelijk, waardoor het opgeleverde gezondheidseconomische model gemakkelijker gebruikt kan worden als een beleidsgereedschap over de langere termijn.

2. Onderzoeksmethodiek

2.1 Inleiding

Dit onderzoek gebruikt een aantal verschillende modelleringwijzen die gangbaar zijn in de gezondheidseconomie. Het doel hiervan is om een simulatie te creëren waarbij verschillende scenario's gemaakt kunnen worden. Idealiter sluit dit model zo nauw mogelijk aan bij de empirische cijfers, maar het is onvermijdelijk dat er een zekere mate van afwijkingen bestaan. Dit komt inherent voort uit de abstractie die nodig is bij het modelleren: hele complexe gezondheidsprocessen moeten noodzakelijkerwijs gereduceerd worden tot een beperkte set van parameters. Gelukkig is de opzet van gezondheidseconomisch modelleren dusdanig dat verschillen met de *real-world* data minder invloed hebben op de evaluatie dan misschien verwacht. Dit komt omdat de evaluatie berust op de verschillen tussen twee scenario's: indien bijvoorbeeld deze twee scenario's allebei een overschatting maken van de sterfte door DDK, is dat maar van beperkte impact op het verschil tussen deze scenario's.

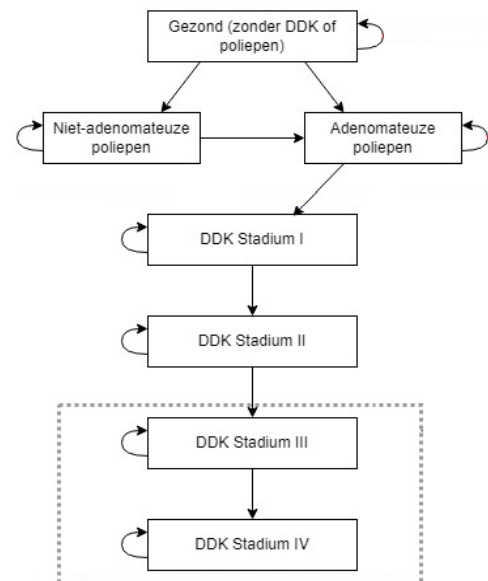
De hoofdelijke modellering van dit onderzoek vindt plaats met een zogeheten *cohort-level Markov Model*. Dit is een type model dat de populatie simuleert door middel van cohorten die verdeeld worden over bepaalde gezondheidstoestanden. Bij iedere iteratie doorheen de tijd (een cyclus) kan deze cohort van gezondheidstoestand veranderen. Als simpel voorbeeld: een model dat bestaat uit drie gezondheidstoestanden (gezond, ziek, dood) en een cyclus-lengte van een jaar. In dit simplistische voorbeeld begint de populatie in de toestand ziek of gezond, en ieder jaar is er een kans van x-% om bijvoorbeeld van ziek naar gezond te veranderen, of andersom. Ook hebben deze twee toestanden een eigen %-kans om te sterven. In dit model kan bijvoorbeeld een nieuwe medicatie gesimuleerd worden, waarmee de kans om ziek te worden per jaar verkleint, of juist de kans om gezond te worden verhoogd. Dit model kan dan draaien voor een bepaalde tijdshorizon, bijvoorbeeld 10 jaar, waarbij de kosten (bijvoorbeeld voor de medicatie) en gezondheidsbaten (QALYs) opgesomd worden. Het verschil tussen de kosten en baten tussen de simulatie *met* en *zonder* deze nieuwe medicatie (de incrementele kosten en baten) is de beoogde uitkomst van deze modellering. Natuurlijk is dit voorbeeld, behalve ter illustratie, te simplistisch om echt bruikbaar te zijn. De precieze structuur van gezondheidstoestanden verschilt per evaluatie, en hangt af van het ziektebeeld en de beschikbare data.

DDK als screen-baar ziektebeeld wordt vormgegeven in 7 verschillende gezondheidstoestanden [16]. Allereerst kan men volledig gezond zijn. Ook kunnen er twee categorieën poliepen aanwezig zijn. Adenomateuze poliepen hebben de kans om te ontwikkelen naar DDK, en niet-adenomateuze poliepen hebben deze kans niet. Tenslotte is DDK onderverdeeld in de vier verschillende stadia van kanker: I, II, III, en IV. Het Markov model in dit onderzoek bevat per simulatie meer dan 60 matrices en gezondheidstoestanden, waaronder 35 kortdurende toestanden zijn (bijvoorbeeld een screen-moment), en 22 langdurige gezondheidstoestanden (voor gezondheid, ziekte, en behandelingen), en 2 absorberende toestanden (één voor sterfte door DDK, en één sterfte door overige oorzaken).

2.2 Model structuur

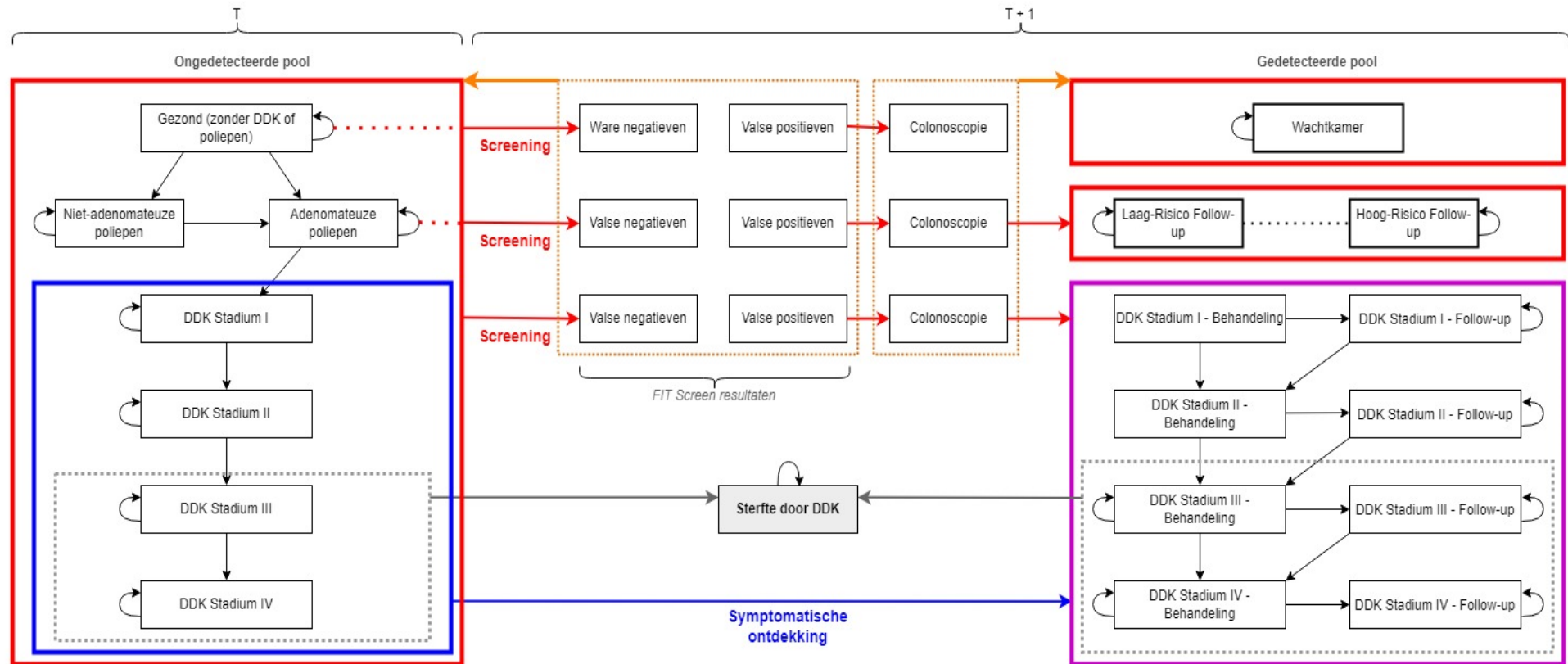
Op de volgende pagina geeft afbeelding 1 een (versimpelde) schematische weergave van de model structuur. De basis begint met de progressie van DDK binnen 7 gezondheidstoestanden. Binnen dit progressie model gaan we ervan uit dat er geen spontane remissie plaatsvindt, waardoor de ziekteprogressie zelf zeer lineair verloopt door de gezondheidstoestanden heen. Men is ofwel gezond of heeft niet-adenomateuze poliepen. Deze niet-adenomateuze poliepen hebben geen directe impact op het wel of niet krijgen van DDK, maar kunnen wel ontdekt worden door screening. Daarnaast bestaan adenomateuze poliepen. Deze komen in werkelijkheid in verschillende formaten en risico-klassen, maar binnen dit model versimpelen we dit tot één categorie van risico-poliepen. Deze poliepen kennen leeftijd en geslacht-afhankelijke kansen om te ontwikkelen tot DDK. Indien dit gebeurt, heeft DDK jaarlijks een leeftijd, geslacht, en stadium afhankelijke kans om door te ontwikkelen naar een volgend stadium.

Het eerste stadium betreffen tumoren die beperkt zijn tot het slijmvlies van de dikke darm. Stadium II betreffen de tumoren die door de spierlaag van de dikke darm zijn gegroeid. Stadium III betreffen tumoren die uitgezaaid zijn naar de lymfeklieren in de buurt van de tumor. Stadium IV is het meest gevorderde stadium, met uitzaaiingen in verder weg gelegen lymfeklieren en andere organen en weefsels [9]. Deze laatste twee stadia kennen een hoge mortaliteit.



Figuur 1: Simpel natuurlijk progressie model DDK

Binnen het model is de gezondheidstoestand ofwel gedetecteerd, of on-gedetecteerd (en onbekend). We nemen aan dat een positieve detectie altijd leidt tot corresponderende behandeling. Er zijn twee manieren waarop een gezondheidsstaat gedetecteerd kan worden: door symptomatische ontdekking, of door screening. DDK heeft (toenemend met het stadium) een kans op symptomatische ontdekking (blauwe box in figuur 2). Wij nemen aan dat poliepen geen symptomatische ontdekking kennen. Deze kunnen enkel door een FIT screening ontdekt worden. Deze screening kan plaatsvinden in het kader van het BVO, of spontaan vanuit de huisarts. In het model begint iedereen in de ongedetecteerde pool (links in de figuur 2). Het BVO “trekt” willekeurig uit deze pool met een kans proportioneel aan de screen-rate, en screent deze mensen. Het volledige screening proces begint met een FIT, die (waar of vals) positief of (waar of vals) negatief kan zijn. In het geval van een (waar of vals) negatieve uitslag worden mensen teruggeplaatst in deze ongedetecteerde groep. Bij een positieve uitslag wordt een colonoscopie aanbevolen. Niet iedereen volgt dit op: slechts 85% doorloopt de colonoscopie, welke definitief leidt tot de bekendmaking van de gezondheidstoestand. In het geval van een valse positieve FIT belanden mensen in de wachtkamer voor een periode van 10 jaar.



Figuur 2: Versimpelde weergave Markov Model diagram

Additionele toelichting: Rode kader (links) omvat de gezondheidstoestanden die te ontdekken zijn met algemene (FIT) screening. Het blauwe kader omvat gezondheidstoestanden die tevens door symptomatische verschijning te ontdekken zijn. Het Paarse kader (rechts) omvat de DDK behandeltoestanden welke zowel door het blauwe kader als het rode kader gevuld worden. Het rode kader (rechts) bevat toestanden die alleen door screening gevuld worden. Niet getoond op de diagram: Algemene sterfte door andere oorzaken kan in al deze toestanden voorkomen.

Bij ontdekking van een poliep wordt men in een laag-risico of hoog-risico follow-up traject geplaatst, afhankelijk van de gevonden poliep. Hiernaast worden alle gevonden poliepen systematisch verwijderd met een poliepectomie. Het follow-up traject omvat een om de 5 of 3 jaar herhaalde colonoscopie. Detectie van DDK leidt tot een behandelmix, die afhankelijk van het stadium een bepaalde kost en effectiviteit kent. Tijdens de behandeling is het nog steeds mogelijk om uitzaaiingen te krijgen, waarbij men naar de volgende behandelstatus verschuift. Indien een behandeling succesvol is komt men in een follow-up toestand terecht. Naast mortaliteit door DDK (in geval van stadium III en IV) is er ook leeftijds- en geslachts-afhankelijke algemene mortaliteit.

2.3 Incrementele analyse

Er zijn zoals vermeld drie verschillende hoofd-scenario's. Deze zijn (op volgorde van de mate van screening):

- A. Beëindiging van het screening programma (enkel spontane screening).
- B. Voortzetting van de huidige screening (referentie jaar 2022).
- C. Uitbreiding van de screening naar 45-jarigen.

Scenario A is een belangrijk vergelijkings-scenario, waarbij het screenings programma per 2023 zou worden stopgezet. Hierbij worden er nog wel FIT testen afgenomen, maar in een beperktere mate. Hierbij wordt ook een “ontmanteling” kost gerekend van tweemaal de vaste kosten van het BVO, dit omdat het realistisch wat zou kosten om de contracten te beëindigen, de activa te liquideren, communicatie te regelen, etc. Tevens verdient het de opmerking dat dit een simulatie is dat niet synoniem is aan een wereld “zonder het BVO”. Dit is een simulatie waarin mensen van bijvoorbeeld 65 al enkele keren mee hebben kunnen doen met screening. Het betreft dus echt een scenario waarin het BVO er eerst was, maar daarna stopgezet wordt.

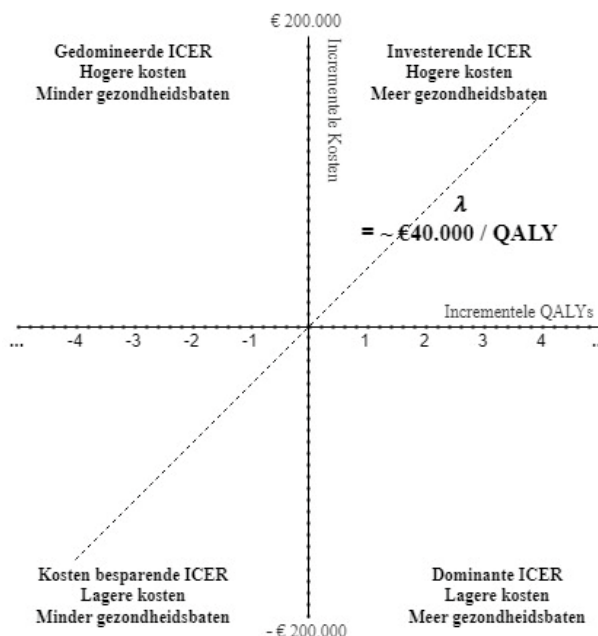
Scenario B is een voortzetting van de huidige screening van mannen en vrouwen tussen 50 en 74. Hierbij wordt zoals gemeld de historische “ruis” van de uitbreidingen wel meegenomen. Dit scenario wordt geëvalueerd op zichzelf, maar dient tevens ook als vergelijking voor het uitbreidingsscenario.

Scenario C is het uitbreidingsscenario waarbij screening wordt uitgebreid naar 45 jarigen. Deze uitbreiding wordt dan gefaseerd over drie jaren: eerst worden 49 jarigen ook uitgenodigd, daarna 47 jarigen, en uiteindelijk 45 jarigen. Dit levert een nieuw “ripple” patroon op.

Deze scenario's worden onderling met elkaar vergeleken. Scenario B en C worden beiden eerst vergeleken met scenario A, en daarna ook onderling. Over de resultaten wordt een discontinueringsvoet van 3% toegepast op de kosten, en 1.5% op de baten.

De evaluatie vindt plaats door de kosten en gezondheidsbaten van de scenario in kwestie te verminderen met de kosten en gezondheidsbaten van de vergelijkingsscenario (de *comparator*). Dit levert de *incrementele* kosten en baten van een scenario. De kosten worden geteld afhankelijk van het gekozen perspectief (maatschappelijk of gezondheidszorg), en de baten worden geteld in Quality Adjusted Life Years (QALYs). De QALY is een gewogen gezondheidsmaat waarbij niet alleen sterfte, maar ook levenskwaliteit en ziekte samengevat wordt in een “kwaliteitsjaar”. Door de incrementele kosten te delen door de incrementele baten ontstaat de Incremental Cost-Effectiveness Ratio (IKER). De IKER is dus de Incrementele kosten / Incrementele baten, wat de hypothetische prijs uitdrukt voor één gewonnen QALY. Afhankelijk van of de teller en noemer positief dan wel negatief zijn heeft de IKER een eigen kwadrant op de *cost-effectiveness plane* (figuur 3).

IKERs in het noordwestelijke kwadrant zijn geen acceptabele evaluaties. Deze noemen wij *gedomineerd*; een negatieve gezondheidswinst (links van de Y-as), maar een positieve meer-kost (boven de X-as). IKERs in het noordoostelijke kwadrant zijn de traditionele gezondheidsinvesteringen; hierbij is een positieve gezondheidswinst te bereiken door middel van een additionele investering in de zorg. De vraag is bij deze IKERs of de investering genoeg gezondheidswinst oplevert. De vuistregel in België is een grenswaarde van €40.000 per QALY (*lambda* op de grafiek), maar dit is geen zwart-wit regel. Als een ziekte bijvoorbeeld zeer vaak voorkomt kan een hogere grenswaarde gehanteerd worden. IKERs in het zuidoostelijke kwadrant noemen wij dominant; dit zijn de meest gunstige evaluatie uitkomsten waarbij er kosten bespaard worden en gezondheidswinst geboekt wordt. Dit komt bijvoorbeeld als een betrekkelijk goedkope interventie toekomstige duurere interventies kan voorkomen. Het laatste zuidwestelijke kwadrant zijn kostenbesparende IKERs. Hierbij is de gezondheidswinst negatief, maar worden ook kosten bespaard.



Figuur 3: Grafische uitleg van de Incremental Cost Effectiveness Ratio

Naast de IKER worden uitkomsten op additionele wijzen uitgedrukt om meer context te bieden. Zo zullen wij ook de effecten van bepaalde aannames tonen (bijvoorbeeld van een open of gesloten cohort), de IKER met levensjaar als uitkomstmaat (dit laat levenskwaliteit buiten beschouwing), testen wij de lange termijn trend van de evaluatie (wordt de evaluatie aantrekkelijker of minder aantrekkelijk als het programma langer duurt?), en geven wij indicatieve stuurinformatie (bijvoorbeeld in het aantal vermeden DDK). Het verdient hierbij wel de opmerking dat de opbouw van het model gestructureerd is op het accuraat schatten van incrementele verschillen tussen scenario's, en niet de actuele predictie van bijvoorbeeld het totaal aan kankers. Het is dan ook raadzaam om de stuurinformatie te bestuderen op de onderliggende verschillen.

2.4 Screening parameters

Dit model gebruikt data uit de jaarrapporten van het bevolkingsonderzoek om de deelname aan screening te schatten, naar gelang leeftijd en geslacht. Dit gebeurt via een ingebouwd algoritme, waardoor dit model gemakkelijk te voorzien is van nieuwe informatie. Dit is een doorlopende insteek geweest van het model, waarbij het voor toekomstige gebruikers in komende jaren eenvoudig zou

zijn om met nieuwe rapportdata zelfstandig analyses te maken. Op basis van de rapport data worden een uitnodigingscurve en responsecurve geschat, waarmee de deelname in test-afname wordt bepaald in het model. De precieze methodologie hiervoor wordt verder uitgelegd in de appendix (A.1). Deze curves samen zijn tevens gebruikt om retroactief de rapport-data te voorspellen ter validatie van de screening-parameters. Dit wordt verder toegelicht in sectie 3.2 van dit rapport. Tevens wordt er in dit model rekening gehouden met de historische gefaseerde uitrol van het screen-programma. Dit noemen wij het “Ripple” effect, omdat er door de jaren heen een rimpel effect door de data beweegt.

2.5 Epidemiologische parameters

In deze studie wordt zowel rapport data van het BVO [7], als jaar-incidentie cijfers van het SKR [3,4] gebruikt om de prevalentie en transitie kansen te schatten voor poliepen en DDK. Dit gebeurt met een vast algoritme, ook hiermee is het model op een gebruiksvriendelijke manier te voorzien van nieuwe informatie. Dit proces wordt in detail uitgelegd in de appendix (A.2). Globaal worden DDK en poliepen op eenzelfde maar gespecialiseerde manier verwerkt. Het doel is om te bepalen hoeveel poliepen en DDK er *meer* te vinden is door middel van screening. Voor poliepen is aangenomen dat de deelname geheel statistisch onafhankelijk is van het hebben van een poliep. Dit wil zeggen dat de proportie van gevonden poliepen bij screening simpelweg gecorrigeerd kan worden voor bepaalde test imperfecties, en daarna relatief gemaakt kan worden voor de hele Vlaamse populatie. Voor DDK neemt de detectiekans buiten het BVO progressief toe met het Stadium, en niet-deelnemers worden ook gedetecteerd (via symptomatische ontdekking of spontane screening in dit model). Concreet betekent dit dat als de rapportgegevens van het BVO betreffende gevonden DDK bevolking breed toegepast worden er een *overschatting* van het totaal aantal DDK zou plaatsvinden, maar een *onderschatting* van de verder gevorderde stadia (III en IV). Omgekeerd zou enkel werken met de data van het SKR leiden tot een onderschatting in de predictie, en een overschatting van hoeveel dit vergevorderde stadia zouden zijn. Daarom gebruikt het model voor de predictie van DDK deze twee bronnen samen om apart DDK bij deelnemers, niet-deelnemers, en bekende casussen te bepalen.

2.6 Klinische parameters

Binnen het model worden de klinische parameters voornamelijk *exogeen* ingevoerd. Wij hebben het hier over de sterfte- en progressie- kansen door DDK met en na behandeling, de utiliteiten en disutiliteiten, de kans op symptomatische ontdekking, en de levensverwachtingen.

De structuur en toepassingswijze zijn gelijk gebleven aan het model dat in 2013 is ontwikkeld, maar de waarden zelf zijn in de meeste gevallen herzien. Vanuit Statbel [10 ,11] zijn de waarden voor de demografische opbouw van de Vlaamse populatie, de levensverwachtingen, en de leeftijdsgebonden kans op sterfte door alle overige zaken buiten DDK geüpdatet. Zoals opgemerkt in de introductie is de algemene populatie zowel groter als ouder geworden, waardoor in principe meer testen afgenomen worden binnen het screening programma.

De disutiliteiten per gezondheidstoestand zijn hetzelfde gebleven als in het oorspronkelijke model. Dit betreffen de disutiliteiten voor vals-positieve uitslagen, het hebben van poliepen, DDK stadium I, II, III, en IV, en de behandelingen hiervan. Hierbij is wel een milde disutiliteit toegevoegd voor de uitvoering van een colonoscopie (proportioneel aan een disutiliteit van een halve dag op 365 dagen in een jaar). Deze disutiliteiten lopen op met de ernst van de gezondheidstoestand. De basis utiliteit scores zijn geüpdatet naar de meest recente scores van 2022 [12]. De kans op sterfte door DDK (zonder, tijdens, en na een behandeling) zijn overgenomen uit het oorspronkelijke model, en proportioneel verlaagd naar huidige sterfte door DDK [3]. Deze verlaging is echter vrij klein. Tevens is hierbij een leeftijd gradiënt aangebracht, van 30%. D.w.z. dat de kans om te sterven aan DDK bij de jongste leeftijd (45 jaar) met een factor 0.7 lager liggen dan de oudste leeftijdsgroep (75) [13, 14, 15]. De kansen op symptomatische ontdekking zijn ongewijzigd gebleven. Deze parameters (inclusief epidemiologische en screening parameters) zijn allen terug te vinden in de appendix.

2.7 Economische parameters

De kosten worden berekend onder twee verschillende perspectieven: het gezondheidsperspectief, en het maatschappelijke perspectief. Het gezondheidsperspectief omvat de kosten die gemaakt worden omwille van de screening en de kosten voor medische behandelingen. Grofweg zijn dit alle kosten die onder de noemer *zorgkosten* van een land zouden vallen. Het maatschappelijke perspectief omvat al deze zorgkosten, plus alle kosten die binnen de economie

ontstaan door de ziektelasten. Wij voeren de evaluatie in dit rapport apart uit voor beide perspectieven. In appendix (A.3) worden deze kosten verder gespecificeerd. De kosten voor screening zijn apart geïndexeerd naar 2023, en komen uit op € 7.22 per afgenomen test, en een vaste jaarlijkse kost van € 1,964,642.

2.8 Model aannames

Het is niet mogelijk om alle impliciete aannames in het model op te sommen, omdat deze te noemrijk zijn. Wel is het belangrijk om de grootste aannames binnen het model aan te geven. Sommige van deze aannames zijn gemaakt omdat deze inherent zijn in het type model, bijvoorbeeld de homogeniteit van de gezondheidstoestanden. Bij een Markov model zijn alle mensen met een bepaalde gezondheidstoestand volledig homogeen; ze zijn even goed af. Andere aannames zijn gemaakt om de berekeningen te versimpelen, of omdat complexere data niet beschikbaar was. De belangrijkste aannames worden expliciet opgesomd in appendix A.4.

2.9 Onzekerheid en sensitiviteitsanalyses

In dit model worden er twee primaire sensitiviteitsanalyses uitgevoerd. Er zijn Tornado diagrammen waarbij de sensitiviteit van de kosten en baten voor wijzigingen in bepaalde parameters visueel wordt voorgesteld. De invoer parameter wijziging en de uitkomst (incrementele kosten en baten) zijn gestandaardiseerd. Dit houdt in dat een x-% toename of afname in bijvoorbeeld de DDK prevalentie tot een y-% toename of afname leidt in de kosten of baten. Indien het effect van een wijziging (y-%) groter is dan de wijziging in x, is de gewijzigde variabele zeer belangrijk in het bepalen van de uitkomst. In de economie heet dit *increasing returns to scale*. Het omgekeerde (*decreasing returns to scale*) is ook mogelijk. Dan is de invoer variabele minder bepalend voor de gezondheidseconomische uitkomst.

Hiernaast wordt ook een probabilistische sensitiviteit analyse (PSA) uitgevoerd. Dit is de belangrijkste sensitiviteitsanalyse, waarbij de onzekerheid om de evaluatie bepaald kan worden. Voor deze PSA wordt de simulatie 5000 keer herhaald, elk met kleine variaties in de invoer parameters. Deze zijn in iedere simulatie anders, waardoor uiteindelijk 5000 variaties van de simulatie uitkomsten worden verzameld. Op basis van deze 5000 simulaties wordt een *95% confidence interval* berekend,

waarbinnen 95% van de IKER waarden zich bevinden. Dit kan voorgesteld worden als een wolk van punten op het kosten-effectiviteitsvlak en in een kosteneffectiviteit aanvaardbaarheidscurve *cost-effectiveness acceptability curve* (CEAC) die de kans aangeeft dat screening kosteneffectief is voor een bepaalde kosteneffectiviteitsgrens.

2.10 Microscenario's

Naast de eerder benoemde scenario's worden een aantal kleinere scenario's kort bekeken. Dit zijn kleine variaties op de hoofdscenario's en bieden context aan de beleidsmatige beslissingen die omtrent het screening programma gemaakt kunnen worden. Deze microscenario's betreffen drie thema's. Een andere screentest die voor een meer/minder kost hogere/lagere sensitiveit en specificiteit kent. Een participatie verhogende campagne die voor een bepaald bedrag per jaar de participatie verhoogd. En tenslotte een negatieve publiciteitsevent waarbij bijvoorbeeld een publiekelijk persoon zich negatief uitlaat over het programma waardoor participatie afneemt. Omdat dit laatste microscenario geen beleidskeuze omvat, en altijd een negatief effect zal hebben, wordt hierbij simpelweg de impact op de incrementele kosten en baten bekeken.

Deze microscenario's bevatten minder details dan de hoofd analyses, en worden telkens vergeleken tegen het "gewone" scenario zonder de desbetreffende variaties. Hierbij worden steeds een aantal waardes gemodelleerd (bijvoorbeeld verschillende meerkosten, of andere doelgroepen), om toch een indicatie te geven van de sensitiviteit en marges van de analyse.

3. Resultaten

3.1 Inleiding

In deze sectie worden de resultaten van de simulaties en evaluaties getoond, met een korte uitleg. De interpretatie hiervan vindt plaats in sectie 4. De eerste sectie betreft Model verificatie en triangulatie uitkomsten. De resultaten betreffen in primair de base-case set van aannames. Deze base-case gaat uit van een open dynamische cohort, een levenslange tijdshorizon, screening van zowel mannen als vrouwen, de historische “ripple” in de uitnodigingswaves, de ruis tussen oproepjaren, en leeftijd gradiënten in de ernst van DDK, en COVID-jaren (2020 en 2021) worden meegenomen in de invoerdata. Deze base-case aannames worden in sectie 3.5 dieper toegelicht.

3.2 Model validatie

De onderstaande tabel (1) toont globale tussenuitkomsten, en tevens historische data voor een aantal parameters. Dit begint met populatie van screenbare leeftijd, en niet substantieel afwijkt van de historische populatie tussen 45 en 74 jaar. Vervolgens zijn er de gemiddelde afgenomen testen per jaar (absoluut en relatief), en het % wat hiervan een afwijkend resultaat geeft. Tenslotte is er per scenario een schatting van de totale prevalentie van DDK (inclusief follow-up). Hierbij is zichtbaar dat bij meer screening de totale prevalentie daalt.

Parameter	Historische data		Gesimuleerde uitkomsten		
	2015	2020	Scenario A	Scenario B	Scenario C
Gemiddelde populatie (45 tot 74 jaar)	2,393,871	2,519,127	2,470,068	2,472,293	2,472,484
Effectieve test afname	15.37%	14.08%	6.46%	17.19%	16.08%
Afgenomen FIT testen (% afwijkend)	368,056 (7.80%)	354,581 (5.80%)	158,729 (10.04%)	360,174 (8.71%)	396,563 (7.73%)
Geschatte prevalentie			1.739%	1.345%	1.332%

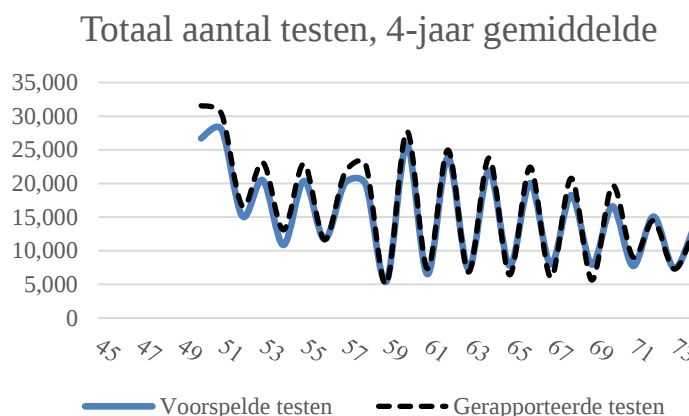
Tabel 1: Gemiddelde tussenuitkomsten van de simulaties. Per scenario worden de gemiddelde waarden over de model-looptijd van 20 jaar.

Scenario A: Scenario waarin screening programma wordt beëindigd.

Scenario B: Scenario waarin huidige screening wordt voortgezet.

Scenario C: Scenario waarin screening wordt uitgebreid naar 45 jarigen.

In de grafiek hiernaast is een retrospectieve schatting van de testafname gemaakt van de jaren 2021, 2020, 2019, en 2018 met de screening parameter bepaling (zoals uitgelegd in sectie 2.3). Het is hierbij zichtbaar dat het model conservatief neigt: de hoeveelheid testen valt wat lager uit. Bovenal is het wel in staat om de complexe golven van screening-deelname te simuleren.



Figuur 4: Grafische weergave van de retrodictie in test-afname versus de gerapporteerde test-afnamen, naar leeftijd, gemiddelde over 4 rapport jaren.

De onderstaande tabel (2) toont verdere tussenuitkomsten in de vorm van zieke-gerelateerde events. Beginnende met het aantal uitgevoerde colonoscopieën, is het duidelijk dat er substantieel meer ingrepen verricht worden bij de scenario's met screening. Over de langere termijn is er echter een daling in het aantal jaarlijkse behandelingen van DDK die uitgevoerd worden. Ook neemt de lange termijn sterfte door DDK af. Ook het aantal levensjaren met een gevorderde stadium van DDK ~23% lager in een wereld met screening.

Gemiddelde over 20 jaar			
Tussenuitkomst	Scenario A	Scenario B	Scenario C
Colonoscopieën	25,466	49,799	51,451
DDK behandelingen per jaar	4,096	3,681	3,662
Sterfte door DDK	1,682	1,234	1,215
Totaal DDK St III en St IV	8,717	6,705	6,611

Tabel 2: DDK relevante tussenuitkomsten (events) per scenario. Getoonde waarden zijn gemiddelden over 20 jaar.

Ter context van deze resultaten zijn er additionele resultaten omtrent cumulatieve mortaliteit door DDK, de evolutie van de IKERs, en testafnames in appendix B.4.

3.3 Basis scenario's

Beginnende met de kosten, deze worden per jaar, per 100.000 persoonsjaren, en totaal getoond in de onderstaande tabellen (3 & 4). **Scenario A** (het scenario waarin screening wordt stopgezet) bevat geen bevolkingsonderzoek kosten. Bij dit scenario zijn de kosten die gemaakt worden voor het stopzetten en de spontane screening gerekend bij de gezondheidszorg kosten. **Scenario B** (Huidige screening) en **scenario C** (Uitbreiding screening) omvatten voor het Bevolkingsonderzoek zowel het forfaitaire bedrag en de kosten voor de screentesten. Ter context is dit per jaar ~0.8% van de totale jaarlijkse zorgbestedingen in Vlaanderen.

Kosten per jaar	Scenario A	Scenario B	Scenario C
Bevolkingsonderzoek kosten	€ -	€ 3,404,073	€ 3,593,569
Gezondheidszorg kosten	€ 219,049,208	€ 214,702,937	€ 214,507,292
Maatschappelijke kosten	€ 615,894,797	€ 613,162,023	€ 613,048,827

Tabel 3: Totale kosten, gemiddeld per jaar

De kosten per 100.000 persoonsjaren zijn gestandaardiseerd op de populatie in het aantal geleefde jaren (20 model jaren + de resterende levensverwachting) . Dit is een veelvoorkomende uitkomstmaat om gemakkelijk internationale vergelijkingen te maken.

Kosten per 100.000 persoonsjaren	Scenario A	Scenario B	Scenario C
Bevolkingsonderzoek kosten	€ -	€ 52,331	€ 55,244
Gezondheidszorg kosten	€ 3,366,189	€ 3,300,667	€ 3,297,659
Maatschappelijke kosten	€ 9,468,263	€ 9,426,251	€ 9,424,511

Tabel 4: Totale kosten, gemiddeld per 100.000 persoonsjaren

Ten laatste worden hier de totale levensjaren, QALYs, en QALYs per 100.000 persoonsjaren getoond in tabel 5. Dit zijn de baten die gemeten zijn in de simulaties. Dit zijn allereerst de totalen (life-time horizon), en tenslotte de levensjaren gecorrigeerd met de levensjaren (referentie scenario A).

Gezondheidsbaten	Scenario A	Scenario B	Scenario C
Totaal levensjaren	79.072.720	79.265.706	79.274.300
Totaal QALYs	143.106.346	143.379.880	143.395.903
QALYs per 100.000 persoonsjaren	55.255	55.389	55.395

Tabel 5: Gezondheidsuitkomsten, totaal in het hele model

Als de QALYs gewogen worden per persoonsjaar is de score per persoon 0.69756 in scenario A, 0.69837 in scenario B, en 0.69840 in scenario C. Per jaar komt dit neer op 26,660,860 en 26,681,416 en 26,682,306. In de onderstaande tabel worden de jaarlijkse baten en kosten getoond op basis waarvan de incrementen berekend zullen worden.

	Scenario A	Scenario B	Scenario C
Levensjaren (p.j.)	6,504,698	6,517,181	6,517,917
QALYs (p.j.)	3,271,446	3,274,318	3,274,434
Kosten (GZ, p.j.)	€ 219,049,208	€ 218,107,010	€ 218,100,861
Kosten (MS, p.j.)	€ 834,944,005	€ 831,269,033	€ 831,149,688

Tabel 6: Jaarlijkse kosten (gezondheidszorgperspectief GZ en maatschappelijk perspectief MS) en baten van de gezondheidseconomische evaluatie.

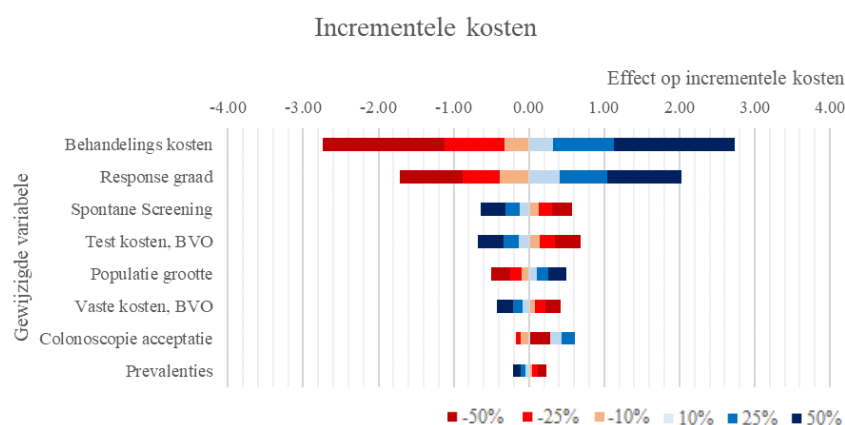
De gezondheidseconomische evaluatie vindt plaats op de incrementele verschillen tussen deze scenario's. Zoals benoemd wordt dit verwerkt in een 3-way *comparison*. In de eerste twee vergelijkingen worden huidige screening (B) en de uitbreiding van screening (C) vergeleken met de wereld waarin screening wordt beëindigd (A). In de derde vergelijking wordt de uitbreiding screening (C) vergeleken tegen de huidige screening. Deze incrementen, en de bijbehorende gezondheidseconomische evaluatie worden getoond in de tabel hieronder (7). De IKERs worden getoond voor de gezondheidsperspectief kosten (GZ) en de maatschappelijk perspectief kosten (MS).

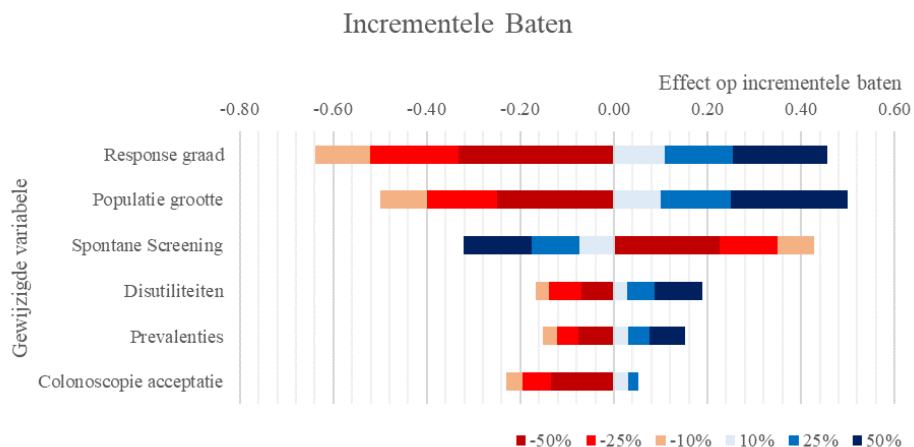
	Vergelijking 1	Vergelijking 2	Vergelijking 3
Comparator	Scenario A	Scenario A	Scenario B
Scenario	Scenario B	Scenario C	Scenario C
Incrementele levensjaren	12,483	13,219	736
Incrementele QALY's	2,872	2,988	116
Incrementele kosten (GZ)	€ -942,198	€ -948,347	€ -6,149
Incrementele kosten (MS)	€ -3,674,972	€ -3,794,317	€ -119,345
IKER GZ	Dominant	Dominant	Dominant
IKER MS	Dominant	Dominant	Dominant

Tabel 7: Incrementele kosten en baten per vergelijking. Deze incrementen zijn de uitkomst van het scenario - comparator.

3.4 Sensitiviteitsanalyse

Om de sensitiviteit van de base-case analyse aan te geven zijn de Tornado Diagrammen onderaan deze pagina gemaakt (referentie vergelijking 1). De populatie grootte geeft een makkelijk voorbeeld hoe deze diagrammen te lezen zijn. Dit is omdat een populatie verdubbeling de incrementele kosten en baten ook verdubbelt, en een halvering de incrementele kosten en baten ook halveert. Dit is in de diagrammen te zien aan het feit dat een populatie stijging (blauw, +50%) ook een +0.5 effect heeft op de incrementele kosten, en een daling (rood, -50%) een -0.5 effect. Een daling van de responsegraad heeft bijvoorbeeld een positief effect op de incrementele baten. Wat deze diagrammen aantonen is dat met name de Response graad, Spontane screening, en de behandelingskosten een groot effect hebben op de incrementele kosten. De Response graad en de Spontane screening hebben beide ook een gemiddeld effect op de incrementele baten.





Figuur 5: Tornado diagrammen van sensitiviteit op incrementele kosten en baten.

Kanttekening Colonoscopie acceptatie: Bij de kosten zijn twee opmerkingen. Allereerst is er geen waarde voor een 50% toename, omdat er bij een toename van 25% al 100% geaccepteerd wordt. Daarnaast is de afname niet symmetrisch. Een afname in acceptatie van 25% leidt tot een verlaging in kosten, maar een verlaging van 50% tot een stijging van kosten. Dit komt omdat bij een hoge daling in colonoscopie opvolgingen er weliswaar minder colonoscopie kosten gemaakt worden, maar er wel volop screenkosten en (hogere) kosten voor DDK behandelingen gemaakt worden.

		Base Case	Alleen mannen	Alleen vrouwen	Tijdshorizon 20-jaar	Gesloten Cohort
Scenario A	Kosten	€ 218,980,700	€ 218,980,700 0.00%	€ 218,980,700 0.00%	€ 218,980,700 0.00%	€ 202,446,361 -7.55%
	Baten	3,594,215	3,594,215 0.00%	3,594,215 0.00%	2,308,853 -35.76%	2,127,552 -40.81%
Scenario B	Kosten	€ 217,795,994	€ 219,137,817 0.62%	€ 220,194,752 1.10%	€ 217,795,994 0.00%	€ 200,575,687 -7.91%
	Baten	3,602,987	3,599,266 -0.10%	3,597,935 -0.14%	2,313,673 -35.78%	2,135,243 -40.74%
Scenario C	Kosten	€ 217,771,211	€ 219,099,162 0.61%	€ 220,208,624 1.12%	€ 217,771,211 0.00%	€ 200,409,622 -7.97%
	Baten	3,603,377	3,599,471 -0.11%	3,598,120 -0.15%	2,313,828 -35.79%	2,135,315 -40.74%
		Base Case	Historische ripple uit	Uitnodiging-ruis uit	Leeftijd gradiënt uit	COVID-jaren uit
Scenario A	Kosten	€ 218,980,700	€ 218,980,700 0.00%	€ 218,980,700 0.00%	€ 209,747,548 -4.22%	€ 218,980,700 0.00%
	Baten	3,594,215	3,594,215 0.00%	3,594,215 0.00%	3,594,096 -0.00%	3,594,215 0.00%
Scenario B	Kosten	€ 217,795,994	€ 217,852,854 0.03%	€ 217,487,433 -0.14%	€ 210,330,098 -3.43%	€ 216,437,581 -0.62%
	Baten	3,602,987	3,603,030 0.00%	3,604,827 0.05%	3,602,748 -0.01%	3,602,838 -0.00%
Scenario C	Kosten	€ 217,771,211	€ 217,576,201 -0.09%	€ 217,465,278 -0.14%	€ 210,451,516 -3.36%	€ 216,391,058 -0.63%
	Baten	3,603,377	3,603,157 -0.01%	3,605,227 0.05%	3,603,143 -0.01%	3,603,185 -0.01%

Tabel 8: Sensitiviteit op (gezondheidszorg) kosten en baten (in QALYs) van de model opties, inclusief de %-wijziging t.o.v. de basecase. Dalingen t.o.v. de basecase zijn rood aangeduid. Wijzigingen t.o.v. screening in scenario A (zonder screening programma) hebben geen wijzigingen op de kosten en baten. Deze zijn grijs gekleurd.

Om de effecten van bepaalde model-instellingen weer te geven tonen deze twee pagina's de kosten (GZ) en baten (QALYs) per jaar bij verschillende instellingen. Hiernaast staan de %-wijzigingen (rood indien negatief). Deze instellingen zijn: het effect van de historische "ripple" van de gefaseerde uitbreiding, de "uitnodigings-ruis" waarbij men niet altijd in het eigen oproepjaar uitgenodigd wordt, de leeftijd gradiënten in de ernst van DDK, het meerekenen van de COVID jaren in de invoerdata (2021 en 2020), het screenen van enkel mannen of vrouwen, het selecteren van een tijdshorizon van 20-jaar (i.p.v. levenslang), en de cohort beperken tot degene die kunnen screenen in het startjaar. De volgende pagina geeft de effecten weer op de gezondheidseconomische evaluatie.

		Base Case	Alleen mannen	Alleen vrouwen	Tijdshorizon 20-jaar	Gesloten Cohort
Vergelijking 1	Kosten	€ -1,184,707	€ 157,117 -113.26%	€ 1,293,343 -209.17%	€ -1,337,936 12.93%	€ -18,739,443 1481.78%
	Baten	8,772	5,051 -42.41%	3,738 -57.39%	4,852 -44.69%	7,742 -11.74%
Vergelijking 2	Kosten	€ -1,209,490	€ 118,462 -109.79%	€ 1,297,977 -207.32%	€ -1,360,679 12.50%	€ -18,887,446 1461.60%
	Baten	9,163	5,257 -42.63%	3,931 -57.09%	5,014 -45.28%	7,824 -14.61%
Vergelijking 3	Kosten	€ -24,783	€ -38,655 55.97%	€ 4,634 -118.70%	€ -22,743 -8.23%	€ -148,002 497.19%
	Baten	391	205 -47.43%	194 -50.40%	162 -58.42%	82 -78.90%
		Base Case	Historische ripple uit	Uitnodiging-ruis uit	Leeftijd gradiënt uit	COVID-jaren uit
Vergelijking 1	Kosten	€ -1,184,707	€ -1,127,846 -4.80%	€ -1,493,267 -26.05%	€ 582,550 -149.17%	€ -2,153,292 81.76%
	Baten	8,772	8,815 0.49%	10,612 20.98%	8,652 -1.37%	8,552 -2.51%
Vergelijking 2	Kosten	€ -1,209,490	€ -1,404,500 16.12%	€ -1,515,423 -25.29%	€ 703,968 -158.20%	€ -2,199,815 81.88%
	Baten	9,163	8,942 -2.40%	11,012 20.18%	9,047 -1.27%	8,900 -2.87%
Vergelijking 3	Kosten	€ -24,783	€ -276,654 1016.30%	€ -22,155 -10.60%	€ 121,419 -589.93%	€ -46,523 87.72%
	Baten	391	127 -67.44%	400 2.31%	395 1.11%	347 -11.05%

Tabel 9: Sensitiviteit van model opties op de incrementele vergelijkingen. Ongunstige wijzigingen (voor de kosteneffectiviteit) worden rood gemarkeerd en positieve wijzigingen groen. Een negatieve incrementele kost leest als een 'incrementele kostenbesparing', en is daarom groen. Een positieve incrementele kost is rood, omdat dit een kosten uitbreiding betekent. Voor de baten in QALYs zijn positieve wijzigingen gunstig, en negatieve waarden ongunstig.

De tabellen hierboven tonen de gevolgen op de incrementele baten en effecten bij de 3 vergelijkingen (B-A, C-A, C-B) en de wijzigingen hiervan. Indien de wijziging groen gekleurd is zou de desbetreffende instelling de kosteneffectiviteit gunstiger maken. De bovenste rij opties zijn minder relevant omdat de optie-keuzes binnen gezondheidseconomische leer grotendeels voorgeschreven zijn. De onderste rij van opties (ripple tot covid-jaren) zijn opties waarbij meer discretie vereist was. Globaal is duidelijk dat de gekozen opties in de base-case niet geleid hebben tot de meest gunstigste afweging, enkel het weglaten van het leeftijd gradiënt zou op alle afwegingen een minder gunstig beeld schetsen. Wel blijft de IKER in alle opties onder de € 1000 per QALY. Dit maakt de resultaten van de kosteneffectiviteitsevaluatie robuust tegen andere ingestelde waarden.

Naast deze analyses is er zoals gemeld ook een PSA uitgevoerd van 5000 iteratieve simulaties waarbij alle parameters tegelijkertijd kunnen fluctueren. In de appendix (B.1 en B.2) staan de bijbehorende Scatterplots en CEAC curves. In de onderstaande tabel worden de uitkomsten samengevat per kwadrant in de IKER grafiek (zie sectie 2.9 voor de uitleg).

IKER Kwadrant	Vergelijking 1	Vergelijking 2	Vergelijking 3
Q1: Gedomineerd	0.0%	0.0%	0.0%
Q2: Investeren in gezondheid	34.9%	35.9%	43.9%
Q3: Dominant	65.1%	64.1%	56.1%
Q4: Kosten en baten reducerend	0.0%	0.0%	0.0%

Tabel 10: PSA IKER Kwadranten

In de 5000 simulaties die gemaakt zijn waren de gezondheidsbaten altijd positief. Dit houdt in dat het screening programma altijd het gevolg had van een hogere gezondheid (gemeten in QALYs). Het kostenaspect varieerde tussen positief (een kosten investering) of negatief (een kosten besparing). Dit was in de meerderheid van de simulaties een kostenbesparing.

In de gevallen dat de IKER in Q2 viel (kosten investering), waren de gemiddelde IKERs alsnog betrekkelijk laag: € 147 in vergelijking 1, € 148 in vergelijking 2, en € 373 in vergelijking 3. In de derde vergelijking was de spreiding in incrementele kosten ook groter, wat wil zeggen dat de onzekerheid in de kosten iets groter is. De hoogste IKERs uit alle simulaties waren € 838 in vergelijking 1, € 837 in vergelijking 2, en € 2,986 in vergelijking 3. Doorgaans kunnen wij hier spreken van gunstige IKER waarden.

3.5 Microscenario resultaten

De micro-scenario's omtrent de FIT test omvat twee hypothetische testen. Een duurdere test die beter scoort op sensitiviteit en specificiteit, en een goedkopere test die slechter scoort op deze parameters. De onderstaande tabel geeft deze parameters weer. Deze parameters zijn gekozen als ronde waarden om de rapportwaarden heen. Hierbij is specificiteit niet verhoogd, omdat deze al een zeer hoge waarde heeft. De middelste kolom geeft de "normale" waarden weer, waartegen de twee testen worden vergeleken.

Test parameters	Test 1 (Beter)	Werkelijk	Test 2 (Slechter)
Specificiteit	96%	96%	90%
Sensitiviteit Adenomas	75%	70%	65%
Sensitiviteit in situ kankers	90%	87%	80%
Sensitiviteit invasieve kankers	75%	71%	65%

Tabel 11: Microscenario's voor andere test: sensitiviteit en specificiteit.

Vervolgens is de meer-kost als voor enkele waarden gesimuleerd om een beeld te krijgen van de effecten op de kosteneffectiviteit. Deze kosten zijn geselecteerd om het kantelpunt in kosteneffectiviteit weer te geven. De onderstaande tabel geeft per test en meer (of minder) kost per test weer wat de resulterende IKER is (versus de reguliere test). De negatieve ICER bij test 2 houdt in dat er een kostenbesparing plaatsvindt, maar ook een afname van gezondheidsbaten.

Test 1 (Beter)			Test 2 (Slechter)		
Meer-kost	IKER		Meer-kost	IKER	
€ 2.00	Dominant		€ -0.50	Gedomineerd	
€ 2.49	€ -		€ -1.00	€ -218	
€ 3.00	€ 96		€ -2.00	€ -897	

Tabel 12: IKER per meer- of minder-kost per test

Voor het simuleren van een negatieve publiciteitsevent is het effect op de IKER niet informatief: deze zal altijd gedomineerd zijn omdat er louter een negatieve toevoeging plaats vindt. Deze microscenario's is uitgewerkt als een relatieve daling van respectievelijk 5, 10, en 15% van de responsegraad. Dit heeft een negatieve impact op de incrementele QALYs, en een stijgende werking op de kosten. Dit is getoond in de onderstaande tabel.

Negatieve publiciteit effecten			
Effect op participatie-graad	-5%	-10%	-15%
Effect op <i>incrementele</i> gezondheidszorg kosten per jaar	€ 14.316	€ 28.568	€ 42.754
Effect op <i>incrementele</i> persoonsjaren per jaar	-667	-1349	-2049

Tabel 13: Effecten van negatieve publiciteit

Ten laatste zijn er verschillende participatie-verhogende publiciteitscampagnes gesimuleerd, welke voor een bepaalde jaarlijkse kost een relatieve verhoging van x-% realiseren op de participatie.

Dit heeft een incrementeel effect op de kosten, en op de QALYs. De tabel hieronder geeft de incrementele resultaten voor de campagnes in verschillende opties (het vertrek scenario, kost per jaar, doelgroep van de campagne). Dit wordt telkens vergeleken tegenover hetzelfde scenario zonder de campagne, waardoor de IKER de kosteneffectiviteit van de campagne zelf weergeeft. Qua doelgroep kan de campagne gericht worden op alle leeftijden (universeel), jongere leeftijden (45-60), en oudere leeftijden (60-74). Deze houden in dat er enkel effect optreedt bij deze doelgroepen, welke gefaseerd afneemt. Het verdient hierbij wel de opmerking dat deze campagnes een kleiner bereik hebben, maar dezelfde jaarlijkse kost (€ 50.000) hebben.

Universeel (Huidige Screening) €50.000 per jaar				
	0.50%	1.00%	1.50%	2.00%
Inc. QALYs	49.9	99.7	149.4	199
Inc. Kost	€ 6,013	€ -27,071	€ -60,169	€ -93,280
IKER	€ 120	Dominant	Dominant	Dominant
Universeel (Uitbreiding Screening) €50.000 per jaar				
	0.50%	1.00%	1.50%	2.00%
Inc. QALYs	51.6	103	154.3	205.5
Inc. Kost	€ 6,306	€ -26,480	€ -59,274	€ -92,078
IKER	€ 122	Dominant	Dominant	Dominant
Universeel (Uitbreiding Screening) €100.000 per jaar				
	0.50%	1.00%	1.50%	2.00%
Inc. QALYs	51.6	103	154.3	205.5
Inc. Kost	€ 45,390	€ 12,604	€ -20,191	€ -52,995
IKER	€ 880	€ 122	Dominant	Dominant
Jongeren (Uitbreiding Screening) €50.000 per jaar				
	0.50%	1.00%	1.50%	2.00%
Inc. QALYs	12.0	24.1	36.1	48.1
Inc. Kost	€ 19,895	€ 723	€ -18,432	€ -37,570
IKER	€ 1,653	€ 30	Dominant	Dominant
Ouderen (Uitbreiding Screening) €50.000 per jaar				
	0.50%	1.00%	1.50%	2.00%
Inc. QALYs	21.2	42.3	63.4	84.5
Inc. Kost	€ 57,509	€ 75,887	€ 94,217	€ 112,499
IKER	€ 2,718	€ 1,794	€ 1,486	€ 1,332

Tabel 14 : Effecten Participatie verhogende campagnes.

4. Discussie en Conclusie

4.1 Inleiding

Het model voorspelt voor de drie vergelijkingen (Huidige screening versus Stoppen met screening, Uitbreiding screening versus Stoppen met screening, Uitbreiding screening versus Huidige screening) *dominante* IKERs. Dit wil zeggen dat de scenario's gepaard gaan met een kostenbesparing en een gezondheidsverbetering. Ook zien wij dat het model voorspellingen maakt in lijn met de verwachtingen: het beëindigen van het screening programma (Scenario A) voorspelt een verhoging van sterfte door DDK en de incidentie van DDK relatief aan jaar 2022, maar deze verhoging is nog steeds lager dan de toestand in 2013. Bij het voortzetten van screening (Scenario B) blijven deze schattingen over de looptijd van 20 jaar zeer dicht bij de observaties van nu. Een uitbreiding van screening zorgt voor een additionele verbetering op deze cijfers, maar deze is kleiner dan de verbetering die ingezet is bij de introductie van het screening programma. Met name de observatie dat bij het huidige screening scenario het model een continuatie voorspelt van de huidige situatie suggereert dat de epidemiologische, klinische, en screening invoer parameters goed ingesteld zijn. De resultaten van deze analyse liggen in lijn met resultaten uit andere landen [17,18]. In het merendeel van de analyses die uitgevoerd zijn in andere landen is screenen naar DDK kosteneffectief. Wat betreft de micro-scenario's die bekeken zijn is tevens duidelijk dat participatie verhogende campagnes een positieve impact kunnen hebben op de kosteneffectiviteit. Hierbij blijft de afweging natuurlijk de kost versus het behaalde resultaat. Maar het is ook duidelijk dat het bereiken van de jongere leeftijden met de campagne meer impact heeft dan het bereiken van enkel oudere leeftijden. Ook een hypothetische sensitievere test zou, binnen een redelijke marge, kosteneffectief kunnen zijn. Dit alles is te herleiden tot een simpele waarneming dat, *ceteris paribus*, het kosteneffectief is om dikkedarmkanker in vroege stadia te detecteren en behandelen.

De rapportering omtrent DDK is in Vlaanderen op een hoog niveau. Mede hierdoor kon een goedwerkend model gemaakt worden. Waar eventueel ruimte bestaat voor toekomstig onderzoek is een hernieuwde kostprijs studie, waarbij het zorggebruik van kankerpatiënten in Vlaanderen in kaart wordt gebracht. Dit zou toekomstige evaluaties helpen een duidelijker beeld te schetsen van de gezondheidszorg kosten.

4.2 Discussie punten

Ieder model heeft zijn beperkingen, en dit onderzoek is daar niet anders in. In dit model lag de focus op het modelleren van screening, maar hierdoor is er relatief minder complexiteit gestoken in de behandelingen en follow-up toestanden. Dit aspect is verantwoordelijk voor een substantieel gedeelte van de gezondheidszorg kosten, maar het huidige model heeft niet de ruimte om de volledige complexiteit hiervan mee te nemen. Ook behandelt het model mensen van 75 jaar en ouder als één enkele leeftijdscategorie. Dit is wederom een keuze om de complexiteit te kunnen focussen op de grootste kantelpunten van de evaluatie, maar dit betekent ook dat met name sterfte en DDK bij deze groep van ouderen minder precies is gemodelleerd. De impact van deze versimpeling op de kosteneffectiviteit is zeer beperkt, maar het is mogelijk dat de absolute sterfte door DDK van mensen ouder dan 75 jaar hierdoor hoger geschat wordt.

Andere beperkingen zijn zoals genoemd in sectie 2.8 inherent aan het type model wat gebruikt is. Bijvoorbeeld dat de cohort binnen een gezondheidstoestand volledig homogeen behandeld wordt. De theorie van Markov Cohort modellen suggereert dat bij een grote populatie en een lange tijdshorizon (en adequate data voorziening) de micro-level verschillen in mensen op cohort-level zichzelf gemiddeld opheffen, maar dit is helaas niet test-baar met één model. De mogelijkheid blijft daardoor dat dit model bepaalde gedragingen op micro-level niet adequaat meeneemt.

Hierbuiten is het huidige model wel een significante uitbreiding in complexiteit en detaillering. Zo is de leeftijd van de populatie nu per jaar behandeld in plaats van per 5 jaar, waardoor de screening deelname en gezondheidsstaten veel accurater kon worden bepaald. Ook zijn nieuwe data bronnen die beschikbaar zijn geworden toegepast om screening en gezondheid veel nauwkeuriger te bepalen. Ook zijn de transities tussen gezondheidstoestanden realistischer gemaakt. Zo worden bijvoorbeeld interval kankers mee gemodelleerd, en houdt sterfte ook rekening met de wachtkamer en follow-up toestanden. Mede door de toename in complexiteit is dit model veel nauwkeuriger in het bepalen van de juiste gezondheidstoestand, en het bepalen van de baten van screening.

Naast een uitbreiding van het model is het ook duidelijk geworden dat het bevolkingsonderzoek naar DDK goed functioneert. Zo zijn de kosten voor screening betrekkelijk laag gebleven in vergelijking met de verwachtingen van het voorgaande model. De deelname aan het bevolkingsonderzoek heeft ook voorspelde gezondheidswinsten weten te realiseren. Hoewel de ruimte aanwezig is om deelname en opvolging te verhogen, zien wij eigenlijk dat het onderzoek beter

presteert dan aanvankelijk gemodelleerd. D.w.z. dat de verbetering in kosteneffectiviteit niet enkel ligt aan de wijze van modellering, maar substantieel te wijten valt aan de effectiviteit van het bevolkingsonderzoek.

Dit model en het voorgaande model in 2013 zijn omwille van verschillen in de precieze uitkomstmaat en modelwijze niet rechtstreeks te vergelijken, maar de belangrijkste verschillen zijn als volgt: De baten zijn in beide modellen positief, maar in dit model zijn de baten lager: dit komt door strenge aannames en de toegevoegde complexiteit in modelleren. Het kostenaspect in dit model wijst op een kostenbesparing, en in het vorige model op een kostenuitbreiding. Dit komt onder andere door de gunstigere kosten vanuit het bevolkingsonderzoek, en de kostenstijging in de behandeling van DDK.

4.3 Eindconclusie

Zoals gemeld concludeerde het vorige rapport dat screening vanaf 50 tot 74 jaar kosteneffectief was, met een IKER tussen de ~ € 2,000 en € 4,000. Deze evaluatie concludeert dat deze huidige vorm van screening voortzetten voor 20 jaar *kosteneffectiever* (dominant) geworden is. Hiernaast concluderen wij dat de uitbreiding van screening naar 45 jarigen ook kosteneffectief (dominant) is, met een marge tot € 2,986 per QALY. Het beëindigen van het bevolkingsonderzoek zou *niet* kosteneffectief zijn, gezien dit gepaard zal gaan met meer zorgkosten en een verlaging van de volksgezondheid.

Concreet zijn de resultaten van deze analyse eenduidig. Het huidige screeningprogramma van 50 tot 74 jarigen is kosteneffectief in het verlagen van de ziektelast van dikkedarmkanker. Een uitbreiding van screening tot 45 jarigen is tevens kosteneffectief, maar wel met enkele opmerkingen. Zo is de marge voor een dominante IKER kleiner, waarbij in 37% van de simulaties geen kostenbesparing plaatsvond (desalniettemin blijven de IKERs laag). Ook is de incrementele gezondheidswinst ten opzichte van de huidige screening proportioneel lager. Wel lijkt de ontwikkeling van de kosteneffectiviteit ratio te bewegen in een gunstige richting. Dit wil zeggen dat wanneer het programma langer dan 20 jaar draait, de kosteneffectiviteit toeneemt.

Deze conclusies zijn robuust voor wijzigingen in de aannames en instellingen in het model. Het verdient hierbij wel de opmerking dat de conclusies kunnen wijzigen indien de behandeling van dikkedarmkanker van prijs of kwaliteit wijzigt, of wanneer de prevalentie van dikkedarmkanker substantieel daalt, of de screening deelname drastisch daalt.

5. Referenties

- [1] Doodsoorzaken | Statbel. (2022, March 29). Doodsoorzaken | Statbel. Retrieved December 24, 2022, from <https://statbel.fgov.be/nl/themas/bevolking/sterfte-en-levensverwachting/doodsoorzaken#news>
- [2] SKR. (2021). KORT RAPPORT - KANKER IN BELGIË, 2020. Stichting Kanker Register. [http://kankerregister.org/media/docs/publications/rapporten/KankerinBelgi%C3%AB2020\(FINAL020822\).pdf](http://kankerregister.org/media/docs/publications/rapporten/KankerinBelgi%C3%AB2020(FINAL020822).pdf)
- [3] SKR. (2022, December). Belgian Cancer Registry — Tabellen op jaarbasis. Belgian Cancer Registry — Tabellen Op Jaarbasis. Retrieved December 24, 2022, from http://kankerregister.org/Statistieken_tabellen_jaarbasis
- [4] SKR. (2021). De incidentie van dikkedarmkanker bij 45- tot 49-jarigen in Vlaanderen, 2001-2019. Stichting Kanker Register. http://kankerregister.org/media/docs/publications/Dikkedarmkanker_Vlaanderen_45-49_2001-2019.pdf
- [5] Vlaamse Overheid. (2021). Metadata Vlaanderen - agentschap Digitaal Vlaanderen. Metadata Vlaanderen - Agentschap Digitaal Vlaanderen. Retrieved December 24, 2022, from <https://metadata.vlaanderen.be/srv/search?keyword=Zorgatlas>
- [6] Domus Medica. (2022, November 17). Themadossier dikkedarmkankerscreening | Domus Medica. Themadossier Dikkedarmkankerscreening | Domus Medica. Retrieved December 24, 2022, from <https://www.domusmedica.be/richtlijnen/themadossiers/themadossier-dikkedarmkankerscreening#:~:text=Elk%20jaar%20krijgen%20meer%20dan,persoonsjaren%20voor%20vrouwen%20in%20Vlaanderen.>
- [7] CvKO. (2020). Jaarrapport 2019. Bevolkingsonderzoek Vlaanderen. Retrieved December 24, 2022, from <https://borstkanker.bevolkingsonderzoek.be/sites/default/files/2022-12/Jaarrapport%202019.pdf>
- [8] Pil, L., Fobelets, M., Putman, K., Trybou, J., & Annemans, L. (2016). Cost-effectiveness and budget impact analysis of a population-based screening program for colorectal cancer. *European journal of internal medicine*, 32, 72-78.

- [9] Peeters, M., Leroy, R., Robays, J., Veereman, G., Bielen, D., Ceelen, W., ... & Verleye, L. Dikkedarmkanker: diagnose, behandeling en follow-up. Samenvatting. Good Clinical Practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2014. KCE Reports 218As. D/2014/10.273/12.
- [10] StatBel. (n.d.). Bevolking naar woonplaats, nationaliteit (Belg/niet-Belg), burgerlijke staat, leeftijd en geslacht. Retrieved December 24, 2022, from <https://bestat.statbel.fgov.be/bestat/crosstable.xhtml?view=5fee32f5-29b0-40df-9fb9-af43d1ac9032>.
- [11] StatBel. (n.d.). Evolutie van de levensverwachting bij de geboorte, in jaren Vlaams Gewest (1996-2021). Retrieved December 24, 2022, from <https://statbel.fgov.be/nl/themas/bevolking/sterfte-en-levensverwachting/sterftetafels-en-levensverwachting#panel-14>.
- [12] Van Wilder, L., Charafeddine, R., Beutels, P., Bruyndonckx, R., Cleemput, I., Demarest, S., ... & Devleesschauwer, B. (2022). Belgian population norms for the EQ-5D-5L, 2018. *Quality of Life Research*, 31(2), 527-537.
- [13] Chukmaitov, A., Bradley, C. J., Dahman, B., Siangphoe, U., Warren, J. L., & Klabunde, C. N. (2013). Association of polypectomy techniques, endoscopist volume, and facility type with colonoscopy complications. *Gastrointestinal endoscopy*, 77(3), 436-446.
- [14] Miller, K. D., Siegel, R. L., Lin, C. C., Mariotto, A. B., Kramer, J. L., Rowland, J. H., ... & Jemal, A. (2016). Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA: a cancer journal for clinicians*, 66(4), 271-289.
- [15] Ness RM, Holmes AM, Klein R, Dittus R. Utility valuations for outcome states of colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 1999 Jun;94(6):1650-7.
- [16] Silva-Illanes, N., & Espinoza, M. (2018). Critical analysis of Markov models used for the economic evaluation of colorectal cancer screening: a systematic review. *Value in Health*, 21(7), 858-873.
- [17] Patel, S. S., & Kilgore, M. L. (2015). Cost effectiveness of colorectal cancer screening strategies. *Cancer Control*, 22(2), 248-258.

- [18] Khalili, F., Najafi, B., Mansour-Ghanaei, F., Yousefi, M., Abdollahzad, H., & Motlagh, A. (2020). Cost-effectiveness analysis of colorectal cancer screening: a systematic review. *Risk Management and Healthcare Policy*, 1499-1512.

De kosteneffectiviteit van het bevolkingsonderzoek naar dikkedarmkanker in Vlaanderen.

Gezondheidseconomische evaluatie

APPENDIX

Auteur: Max Lelie

Coauteurs: Riet Parmentier, Lieven Annemans, Steven Simoens, Koen Putman

Appendix bij gezondheidseconomisch rapport in opdracht van de Vlaamse Overheid

Januari 2023

a. Inhoud

a.	<i>Inhoud</i>	<i>i</i>
b.	<i>Figuren en tabellen</i>	<i>ii</i>
c.	<i>Gebruikte termen en afkortingen</i>	<i>1</i>
	Introductie	3
A.	Appendix: Onderzoeksmethodiek	4
A.1	<i>Screening Parameters</i>	<i>4</i>
A.2	<i>Epidemiologische parameters</i>	<i>1</i>
A.3	<i>Economische parameters</i>	<i>5</i>
A.4	<i>Model aannames</i>	<i>6</i>
B.	Appendix: Resultaten	9
B.1	<i>Probabilistic Sensitivity Analysis Scatterplots</i>	<i>9</i>
B.2	<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curves</i>	<i>10</i>
B.3	<i>Distributie van tussenuitkomsten</i>	<i>11</i>
B.4	<i>Contextuele grafieken</i>	<i>12</i>
C.	Referenties	14

b. Figuren en tabellen

Figuur 1: Uitnodiging- en response-graad curves.....	4
Figuur 2: Grafische weergave van de retrodictieve voorspelling van de test-afname, en het daadwerkelijk gerapporteerde aantal testen. 4-jaar gemiddelde	5
Figuur 3: Screen wave matrix, met het "ripple" effect door de gefaseerde uitrol.	5
Figuur 4: Opbouw prevalentie	1
Figuur 5: Prevalentie poliepen, gladde curve.....	2
Figuur 6: Abstracte weergave correctie stappen in DDK incidentie.....	3
Figuur 7: Resulterende totale prevalentie DDK. De grijze curve is de rapport data (in leeftijdsgroepen van 5 jaar, gemiddelde van mannen en vrouwen). De rode en blauwe curves zijn de geslachtsspecifieke correcties, welke daarna gladgestreken zijn.	4
Figuur 8: Grafische weergave van de first-last backwards inductie methode.....	5
Figuur 9: Scatterplots voor de drie vergelijkingen.....	9
Figuur 10: CEAC Curves voor de drie vergelijkingen.....	10
Figuur 11: Evolutie van de ICER na de looptijd van het model (schatting).	12
Figuur 12: Test-afname binnen het BVO per scenario	12
Figuur 13: Cumulatieve sterfte binnen de cohort.....	13
Tabel 1: Probabilistische spreiding van tussenuitkomsten, op basis van 5000 simulaties. De eerste kolom geeft de 2.5ste percentiel weer. De volgende kolom het gemiddelde van de simulaties, gevolgd door het 97.5ste percentiel. Tenslotte de standaard error van de simulaties.	11

c. Gebruikte termen en afkortingen

VAZG: Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid. Opdrachtgever van dit onderzoek en van het bevolkingsonderzoek programma.

CvKO: Centrum voor Kanker Opsporing. Uitvoerder van het bevolkingsonderzoek.

SKR: Stichting Kanker Register. Onderzoeksorgaan verantwoordelijk voor rapportage omtrent dikkedarmkanker.

DDK / Dikkedarmkanker / Colorectale kanker: Kankers die primair ontstaan (voor uitzaaiing) in de dikke darm, endeldarm, of rectum. Er zijn 4 stadia, afhankelijk van hoever de kanker is uitgezaaid.

Prevalentie: Het aantal mensen dat in een bepaalde bevolking, in een bepaalde tijd, de ziekte hebben.

Incidentie: Het aantal mensen dat in een bepaalde bevolking, binnen een bepaalde tijd, de ziekte gaan krijgen.

Relevante prevalentie: Het aantal mensen dat in een bepaalde bevolking, in een bepaalde tijd, de ziekte hebben en nog ontdekt moeten worden.

De uitnodigings-graad: Het percentage mensen van een leeftijd x die in jaar y een uitnodiging voor screening ontvangen.

De response-graad: Het percentage mensen van een leeftijd x die in jaar y daadwerkelijk een test afnemen na het ontvangen van een uitnodiging (binnen 12-maanden).

Oproep-jaar: een binaire optie of een bepaalde leeftijd op een bepaald jaar opgeroepen wordt tot screening. Uit rapportage blijkt dit geen harde scheiding. Ieder jaar ontvangt een (klein) percentage mensen buiten het oproep-jaar een uitnodiging, en doen op basis hiervan een test. De redenen hiervoor kunnen veelvuldig zijn, maar het model neemt dit mee in de calculaties. De oproep-jaar matrix bepaalt welke leeftijden in een gegeven jaar voornamelijk een uitnodiging krijgen.

QALY / Quality Adjusted Life Years: Dit is een uitkomst maat voor de gezondheidseconomische evaluatie. Dit is de utiliteitsscore van een geleefd jaar met inachtneming van de gezondheidstoestand. Een hypothetisch jaar in de best mogelijke gezondheid is 1 QALY. Omdat perfecte gezondheid doorgaans niet de standaard is, is de basis utiliteit, afhankelijk van leeftijd, vaak iets lager. Daarnaast wordt, indien iemand specifieke gezondheidsproblemen heeft, een disutiliteit afgetrokken.

Persoonsjaren: Dit is een uitkomstmaat, maar in tegenstelling tot QALYs, houdt geen rekening met utiliteiten van gezondheidstoestand. Het is simpelweg het aantal geleefde jaren.

Cohort: Dit is de populatie die binnen een model gesimuleerd wordt. Omdat het doorgaans niet wenselijk is om een volledige populatie te simuleren, is een cohort vaak een specifieke sectie van de complete populatie. In dit geval is de cohort de Vlaamse bevolking tussen 45 en 74 in 2022.

Tijdshorizon: Het tijdsperspectief waarin de baten verzameld worden. Dit kan variëren tussen de looptijd van het model, en levenslang. In dit laatste geval worden de baten geschat over de resterende levensverwachting.

ICER / Incremental Cost-Effectiveness Ratio: De primaire uitkomstmaat van kosteneffectiviteit. Dit zijn de incrementele kosten tussen twee simulaties, gedeeld door de incrementele baten tussen deze twee simulaties. Dit drukt dan de kost per baat-eenheid uit.

Gezondheidszorg perspectief: Dit is het kostenperspectief waarbij alleen de kosten die gemaakt worden in de gezondheidszorg geteld worden. Dit is een nauw kosten-perspectief.

Maatschappelijke perspectief: Dit is het kostenperspectief waarbij zowel de gezondheidszorg kosten als de maatschappelijke kosten geteld worden. De maatschappelijke kosten bestaan veelal uit de kosten voor verloren arbeidsproductiviteit, maar kunnen ook verdere kosten omvatten zoals transport kosten, kosten voor partner belasting, aanpassingen aan residenties, etc.

Markov Model: Een type model dat een populatie indeelt in gezondheidstoestanden en dan per gezondheidstoestand transitie simuleert.

PSA: Probabilistic Sensitivity Analysis. Dit is een type sensitiviteitsanalyse waarbij alle invoer parameters met een bepaalde *range* kunnen variëren (bijvoorbeeld in een normaal verdeling om het gemiddelde) over een x aantal simulaties. Hiermee kan de robuustheid van de resultaten inzichtelijk gemaakt worden.

CEAC: Cost-Effectiveness Acceptability Curve. Dit is een grafiek die aangeeft hoeveel % van de PSA Simulaties onder een bepaald ICER bedrag vallen.

Introductie

Deze appendix dient ter ondersteuning van het eindrapport van de gezondheidseconomische evaluatie van screening naar dikkedarmkanker uit 2023. De informatie in deze appendix is een aanvulling op dit eindrapport, maar is niet geschikt om op zichzelf gelezen te worden. Dit komt omdat bepaalde tabellen en teksten die context lenen veelal in het eindrapport staan. De teksten, grafieken, en tabellen in dit document zijn technischer van aard.

Appendix A bevat de methodologische aspecten van dit onderzoek. A.1 beschrijft de methodologie van het bepalen van screening deelname van de bevolking. A.2 omschrijft de werkwijzen omtrent de epidemiologische parameters (dit houdt in prevalentie, incidentie, en transitie kansen). A.3 omvat de economische parameters, dit wil zeggen de gerekende kosten voor events in het model. A.4 omvat de belangrijkste aannames die gemaakt zijn binnen dit model.

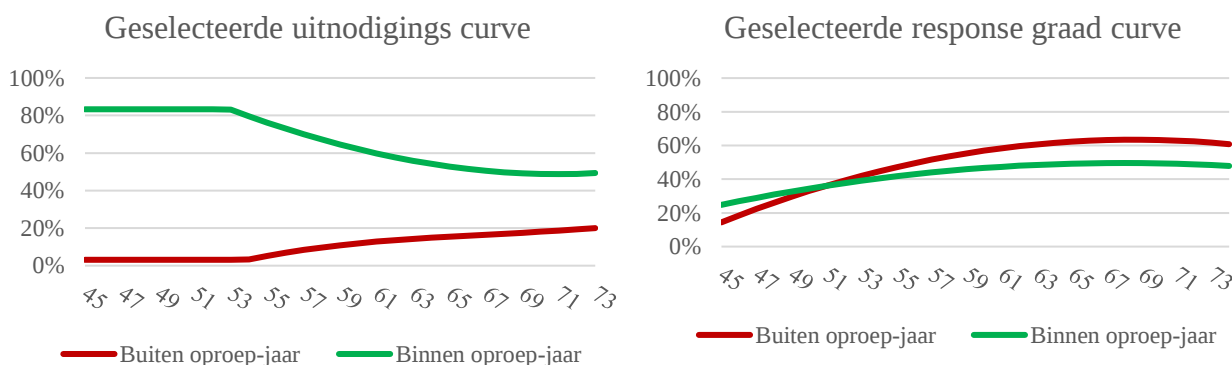
Appendix B bevat toevoegingen aan de resultaten van deze simulatie. Dit zijn veelal de resultaten van de probabilistische Monte Carlo analyse (B.1, B.2, B.3), en tevens enkele contextuele grafieken die de hoofdelijke resultaten meer context geven.

A. Appendix: Onderzoeksmethodiek

A.1 Screening Parameters

De rapport data bestaat voornamelijk uit de uitnodigingen (in absolute aantallen) en de response-graad (in procenten) naar leeftijd, aangevuld met de verschillen tussen mannen en vrouwen [1, 2, 3], en demografische gegevens uit StatBel [4]. Het algoritme sorteert deze rapportdata automatisch op oproep-jaar, en gebruikt een *Generalized Least Squares* methode om een *polynomische* curves te schatten. De eerste curve betreft de kans (gegeven leeftijd en geslacht) om uitgenodigd te worden binnen en buiten het oproep jaar. De tweede curve betreft de response graad, welke ook afhankelijk is van leeftijd en geslacht. De gebruiker kan de polynomische orde (van 2 tot 5) van deze curves zelf selecteren (de beste keuze hangt af van de rapportdata). Door deze twee curves te vermenigvuldigen ontstaat een schatting van de effectieve testafname. Dit is noodzakelijk om screening te schatten voor een reeks van verschillende scenario's.

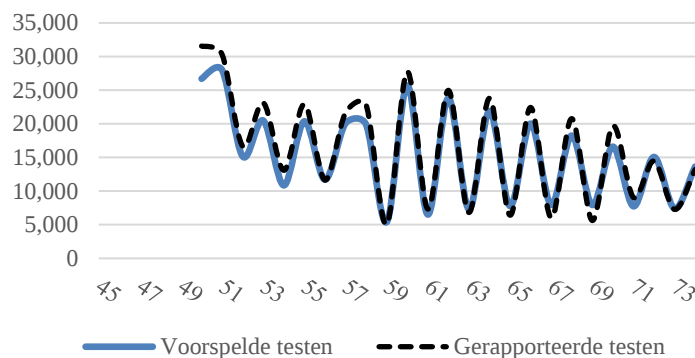
Voor de doeleinden van dit rapport is de uitnodigings-graad curve op 3^e orde functie gezet en de response-graad curve op een 2^e orde functie. Het verdient hierbij de opmerking dat de curves *bounded* zijn tussen de hoogste en laagste geobserveerde waarden. In andere woorden kan bijvoorbeeld de uitnodigings-graad nooit boven de hoogste geobserveerde waarde van 82% stijgen. Dit heeft als gevolg dat de schatting conservatief blijven ten opzichte van de rapport data. De gebruikte curve functies getoond in onderstaande grafieken (figuur 1).



Figuur 1: Uitnodiging- en response-graad curves

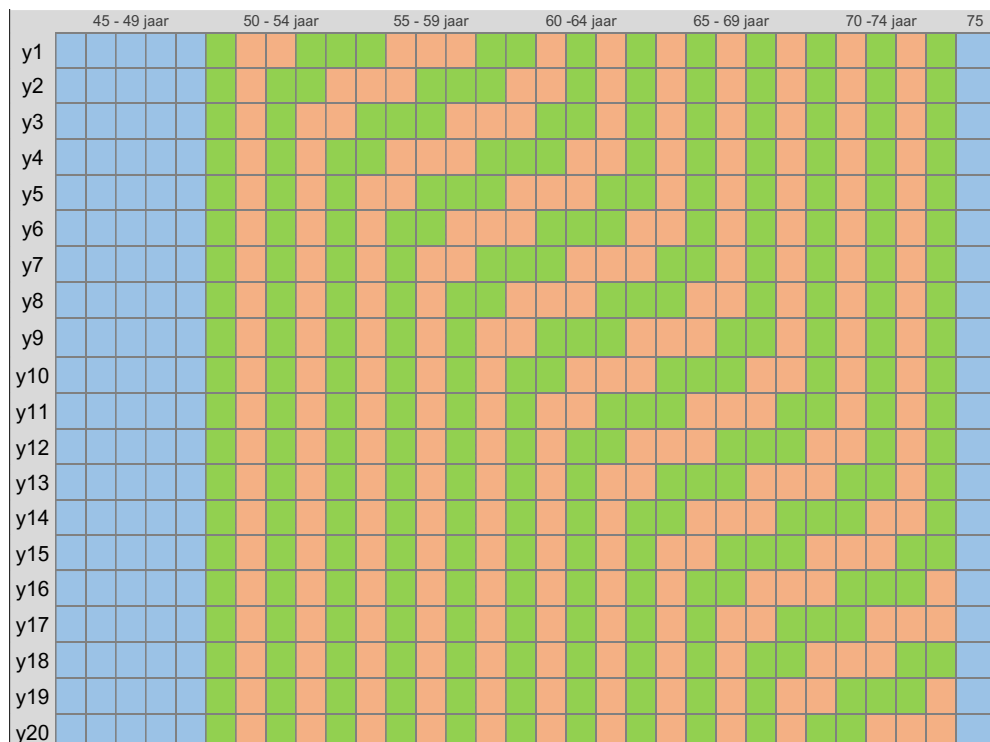
Door deze twee curven toe te passen op de populatie en screen matrix van de jaren 2018-2021 kan vergeleken worden hoe goed de voorspelling is van de rapport-data. Het is belangrijk om dit in de juiste context te lezen: Afwijkingen kunnen komen door hoge variatie in screening-deelname tussen de jaren. Hiernaast vertaalt een absentie van afwijkingen niet direct naar een “goede” predictie curve. Desalniettemin is het nuttig om te bekijken hoe dit algoritme de absolute test-afname voorspelt. Dit is getoond in figuur 2 op de volgende pagina.

Totaal aantal testen, 4-jaar gemiddelde



Figuur 2: Grafische weergave van de retrodictieve voorspelling van de test-afname, en het daadwerkelijk gerapporteerde aantal testen. 4-jaar gemiddelde

In het algemeen is de combinatie van geselecteerde polynomische ordes (2^e orde voor de responsegraad, 3^e orde voor de uitnodigingsgraad) het beste in het voorspellen van het aantal testen, met een zeer milde bias naar een onderschatting in test-afname. De curves worden toegepast op het onderstaande screen-wave matrix (afbeelding 3), om voor alle jaren een voorspelling te doen van de test-afname.



Figuur 3: Screen wave matrix, met het "ripple" effect door de gefaseerde uitrol.

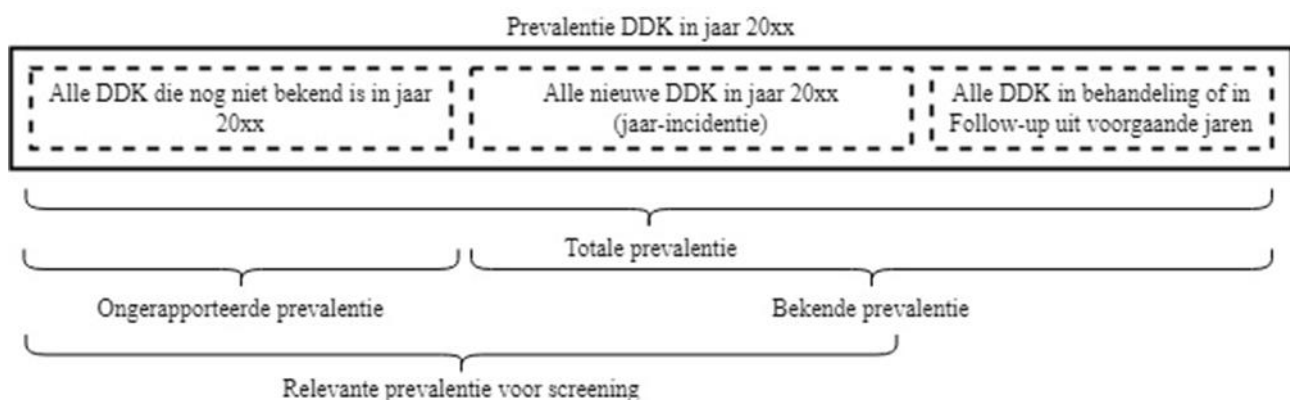
Toelichting: Blauwe vakken zijn leeftijden die spontaan screenen, groen is een oproepjaar voor leeftijd x en rood is geen oproepjaar voor leeftijd x. Door de gefaseerde uitrol tussen 2014 en 2020 rolt een "ripple" door de matrix.

Gecombineerd		Geselecteerde waarden																														
leeftijd		45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75
	Uitnodiging hoog	83.31%	83.31%	83.31%	83.31%	83.31%	83.31%	83.31%	83.31%	83.07%	79.55%	76.20%	73.02%	70.01%	67.19%	64.55%	62.10%	59.84%	57.78%	55.92%	54.26%	52.82%	51.59%	50.57%	49.78%	49.22%	48.89%	48.79%	48.93%	49.31%	49.94%	0.00%
	Uitnodiging laag	3.13%	3.13%	3.13%	3.13%	3.13%	3.13%	3.13%	3.13%	3.38%	3.25%	6.92%	8.40%	9.71%	10.87%	11.89%	12.78%	13.58%	14.28%	14.91%	15.49%	16.02%	16.53%	17.03%	17.54%	18.08%	18.66%	19.29%	20.00%	20.80%	0.00%	
	response hoog	24.77%	26.90%	28.93%	30.86%	32.70%	34.44%	36.09%	37.64%	39.10%	40.47%	41.74%	42.91%	43.99%	44.98%	45.87%	46.66%	47.36%	47.97%	48.48%	48.89%	49.22%	49.44%	49.57%	49.61%	49.55%	49.40%	49.15%	48.81%	48.37%	47.84%	0.00%
	response laag	14.39%	18.46%	22.35%	26.06%	29.60%	32.97%	36.15%	39.16%	42.00%	44.66%	47.14%	49.44%	51.57%	53.53%	55.30%	56.91%	58.33%	59.58%	60.65%	61.55%	62.27%	62.82%	63.18%	63.39%	63.23%	62.90%	62.38%	61.70%	60.83%	0.00%	
	Test rate hoog	20.64%	22.41%	24.10%	25.71%	27.24%	28.69%	30.07%	31.36%	32.48%	32.19%	31.80%	31.33%	30.80%	30.22%	29.61%	28.97%	28.34%	27.71%	27.11%	26.53%	25.99%	25.51%	25.07%	24.70%	24.39%	24.15%	23.98%	23.83%	23.85%	23.89%	0.00%
	Test rate laag	0.45%	0.58%	0.70%	0.81%	0.93%	1.03%	1.13%	1.22%	1.31%	1.51%	2.47%	3.42%	4.33%	5.20%	6.01%	6.76%	7.46%	8.09%	8.66%	9.18%	9.64%	10.06%	10.44%	10.80%	11.12%	11.43%	11.73%	12.03%	12.34%	12.65%	0.00%
	Screen spontaan	2.70%	3.12%	3.53%	3.92%	4.29%	4.64%	4.97%	5.29%	5.58%	5.86%	6.12%	6.36%	6.58%	6.78%	6.96%	7.13%	7.28%	7.40%	7.51%	7.60%	7.67%	7.73%	7.76%	7.78%	7.77%	7.75%	7.71%	7.65%	7.58%	7.48%	0.00%
Man																																
leeftijd		45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75
	Uitnodiging hoog	82.48%	82.48%	82.48%	82.48%	82.48%	82.48%	82.48%	82.48%	82.24%	78.75%	75.43%	72.28%	69.31%	66.51%	63.90%	61.47%	59.24%	57.20%	55.36%	53.72%	52.29%	51.07%	50.07%	49.28%	48.73%	48.40%	48.30%	48.44%	48.82%	49.44%	0.00%
	Uitnodiging laag	3.10%	3.10%	3.10%	3.10%	3.10%	3.10%	3.10%	3.10%	3.34%	5.19%	6.85%	8.31%	9.61%	10.76%	11.77%	12.66%	13.44%	14.14%	14.76%	15.33%	15.86%	16.37%	16.86%	17.37%	17.90%	18.47%	19.10%	19.80%	20.59%	0.00%	
	response hoog	25.32%	27.49%	29.56%	31.53%	33.41%	35.19%	36.88%	38.47%	39.96%	41.35%	42.63%	43.85%	44.95%	45.96%	46.87%	47.68%	48.49%	49.02%	49.54%	49.96%	50.29%	50.52%	50.66%	50.70%	50.64%	50.48%	50.23%	49.88%	49.43%	48.89%	0.00%
	response laag	14.70%	18.86%	22.84%	26.63%	30.25%	33.69%	36.94%	40.02%	42.92%	45.63%	48.17%	50.53%	52.70%	54.76%	56.52%	58.15%	59.61%	60.89%	61.98%	62.90%	63.63%	64.19%	64.57%	64.76%	64.78%	64.62%	64.27%	63.75%	63.05%	62.16%	0.00%
	Test rate hoog	20.88%	22.67%	24.38%	26.01%	27.56%	29.03%	30.42%	31.73%	32.86%	32.57%	32.17%	31.70%	31.16%	30.57%	29.95%	29.31%	28.67%	28.04%	27.42%	26.84%	26.30%	25.80%	25.36%	24.99%	24.67%	24.43%	24.26%	24.16%	24.13%	24.17%	0.00%
	Test rate laag	0.46%	0.58%	0.71%	0.82%	0.94%	1.04%	1.14%	1.24%	1.33%	1.53%	2.50%	3.46%	4.38%	5.26%	6.08%	6.84%	7.54%	8.18%	8.76%	9.29%	9.76%	10.18%	10.57%	10.92%	11.25%	11.57%	11.87%	12.18%	12.48%	12.80%	0.00%
	Screen spontaan	2.48%	2.87%	3.25%	3.61%	3.95%	4.27%	4.58%	4.87%	5.14%	5.39%	5.63%	5.85%	6.05%	6.24%	6.41%	6.56%	6.70%	6.81%	6.91%	7.00%	7.06%	7.11%	7.14%	7.16%	7.15%	7.13%	7.10%	7.04%	6.97%	6.88%	0.00%
Vrouw																																
leeftijd		45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75
	Uitnodiging hoog	84.15%	84.15%	84.15%	84.15%	84.15%	84.15%	84.15%	84.15%	83.90%	80.34%	76.96%	73.75%	70.71%	67.86%	65.19%	62.72%	60.44%	58.35%	56.48%	54.80%	53.35%	52.10%	51.08%	50.28%	49.71%	49.38%	49.28%	49.81%	50.44%	0.00%	
	Uitnodiging laag	3.16%	3.16%	3.16%	3.16%	3.16%	3.16%	3.16%	3.16%	3.34%	5.30%	6.98%	8.48%	9.81%	10.98%	12.01%	12.91%	13.71%	14.42%	15.06%	15.64%	16.18%	16.70%	17.20%	17.72%	18.26%	18.84%	19.48%	20.20%	21.00%	0.00%	
	reponse hoog	24.23%	26.31%	28.29%	30.18%	31.98%	33.69%	35.30%	36.82%	38.25%	39.58%	40.82%	41.97%	43.03%	43.99%	44.86%	45.64%	46.32%	46.92%	47.42%	47.82%	48.14%	48.36%	48.49%	48.52%	48.47%	48.32%	48.07%	47.74%	47.31%	46.79%	0.00%
	response laag	14.07%	18.05%	21.86%	25.49%	28.95%	32.24%	35.36%	38.30%	41.08%	43.68%	46.11%	48.36%	50.44%	52.36%	54.09%	55.66%	57.05%	58.28%	59.33%	60.20%	60.91%	61.44%	61.80%	61.99%	62.00%	61.85%	61.52%	61.02%	60.34%	59.50%	0.00%
	Test rate hoog	20.39%	22.14%	23.81%	25.40%	26.91%	28.35%	29.70%	30.98%	32.09%	31.80%	31.42%	30.95%	30.43%	29.85%	29.25%	28.62%	28.00%	27.38%	26.78%	26.21%	25.68%	25.20%	24.77%	24.40%	24.09%	23.86%	23.69%	23.59%	23.56%	23.60%	0.00%
	Test rate laag	0.44%	0.57%	0.69%	0.80%	0.91%	1.02%	1.12%	1.21%	1.30%	1.49%	2.44%	3.38%	4.28%	5.13%	5.94%	6.68%	7.37%	7.99%	8.56%	9.07%	9.53%	9.94%	10.32%	10.66%	10.99%	11.29%	11.59%	11.89%	12.19%	12.50%	0.00%
	Screen spontaan	2.91%	3.37%	3.81%	4.23%	4.63%	5.01%	5.37%	5.71%	6.03%	6.33%	6.61%	6.86%	7.10%	7.32%	7.52%	7.70%	7.86%	7.99%	8.11%	8.21%	8.29%	8.34%	8.38%	8.40%	8.39%	8.37%	8.33%	8.26%	8.18%	8.08%	0.00%

Hierboven worden de gebruikte Screen parameters (Test rate & Screen spontaan) getoond. De test-rate is het product van de responsegraad x uitnodigingsgraad (voor oproep-jaar “hoog” of geen oproep-jaar “laag”). De spontane screening is gebaseerd op de leeftijd distributie van de responsegraden, en de data van het CvKO omtrent screening buiten het bevolkingsonderzoek. Deze screen-rate is verhoogd met een factor $\sim 1.5x$ in overleg met het CvKO en SKR, om een verwachte stijging op te vangen wanneer het BVO zou worden beëindigd.

A.2 Epidemiologische parameters

Een Markov model gebruikt epidemiologische invoer gegevens op voor twee belangrijke aspecten, namelijk het bepalen van de start populaties van iedere gezondheidstoestand, en het bepalen van de transitie kansen tussen deze gezondheidstoestanden. Het kan hiervoor gerapporteerde incidentie en prevalentie cijfers gebruiken, en in het geval van behandeling-evaluaties zijn deze cijfers één-op-één te gebruiken. In het geval van een screening-evaluatie is het echter iets complexer. Een uitgangspunt bij alle vormen van screening is dat de “ware” incidentie en prevalentie hoger zou moeten liggen dan de gerapporteerde cijfers. Anders gezegd, er moeten meer casussen van een ziekte zijn dan al bekend is, anders heeft screenen bij voorbaat geen zin. En per definitie zijn deze casussen nog ongerapporteerd. Tevens zijn de gedetecteerde casussen uit voorgaande jaren niet langer relevant voor screening. Figuur 4 geeft dit schematisch weer. De *totale* prevalentie in een jaar omvat alle mensen die in voorgaande jaren ontdekt zijn met DDK, alle mensen die dat jaar nieuw ontdekt worden, en tenslotte alle mensen die wel DDK hebben, maar waarvan dit niet bekend is (ongerapporteerde prevalentie). Het zijn met name de jaar-incidentie en de (latente) ongerapporteerde prevalentie die relevant is voor het simuleren van het screenproces. Hierbij zijn de incidentie cijfers van het SKR [5] uitermate belangrijk.

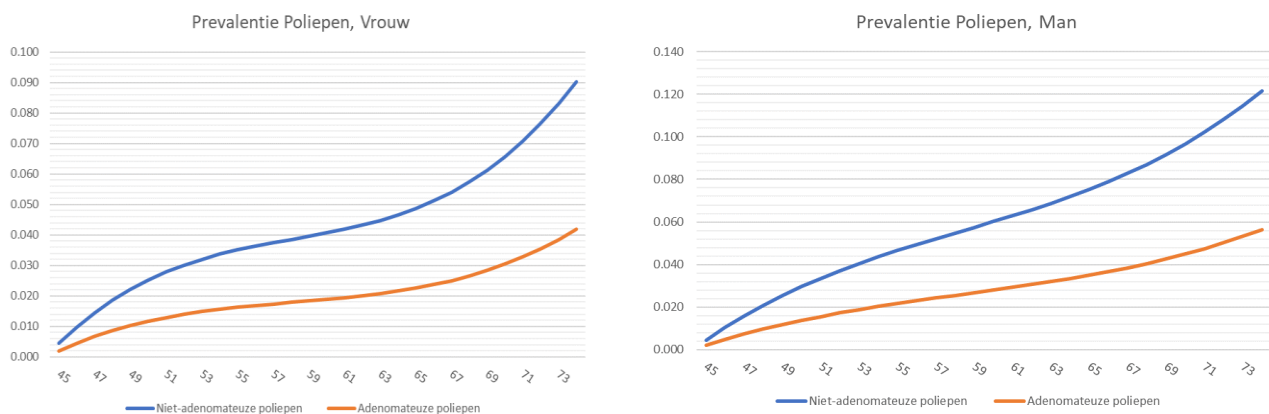


Figuur 4: Opbouw prevalentie

De epidemiologische basis in dit model werkt als volgt. Voor het model is een schatting noodzakelijk van het maximaal ontdekbare poliepen en dikkedarmkankers. Voor deze evaluatie zijn er twee data bronnen die gebruikt zijn. Allereerst de publieke jaar-incidentie van DDK naar leeftijd en geslacht van het SKR [5], de informatie over de spreiding van gevonden DDK naar stadia onder BVO deelnemers en niet-deelnemers [6], en de FIT screening resultaten, waaronder de test sensitiviteit, specificiteit, en detectie graden. Over deze data wordt het 3-jaar gemiddelde gebruikt, dit om eventuele *data-outliers* te verzachten. De jaar-incidentie cijfers geven een robuuste indicatie van de leeftijd en geslacht distributie van DDK. Globaal tonen deze gegevens aan dat DDK vaker voorkomt bij mannen dan bij vrouwen, en dat deze kans tevens toeneemt met leeftijd.

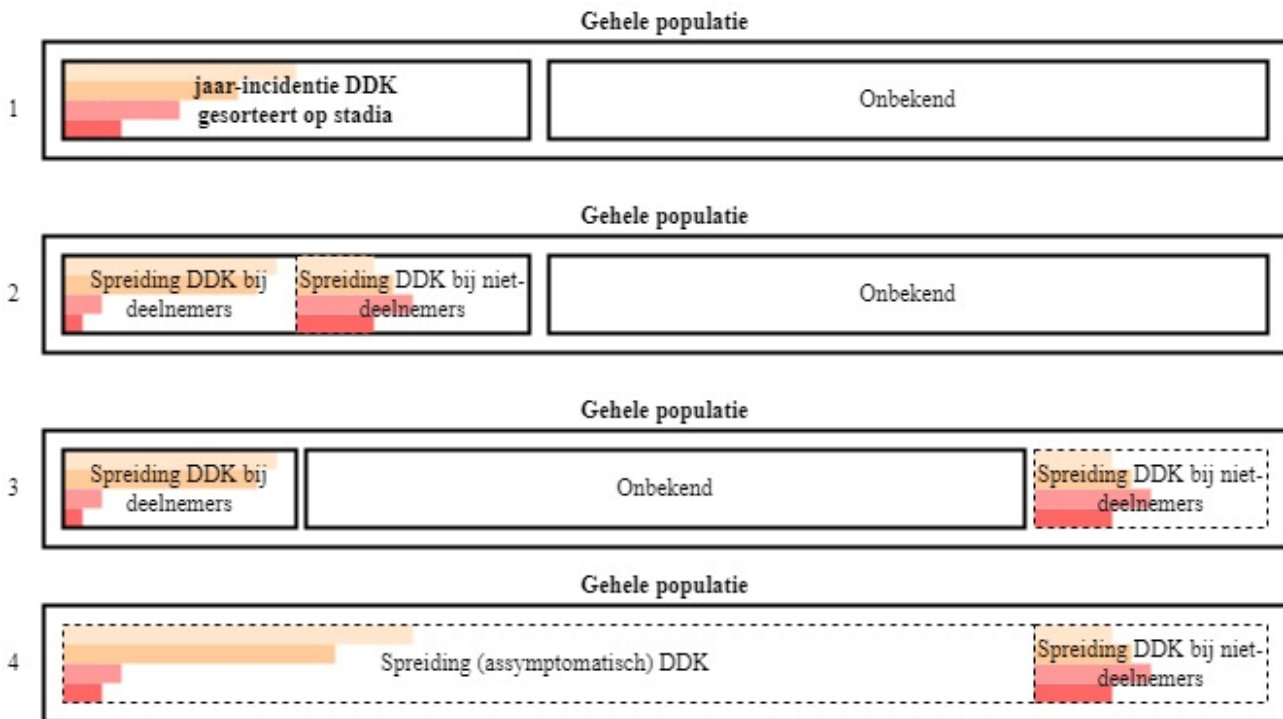
Hiernaast weten wij uit de data over de spreiding van stadia naar deelnemers en niet-deelnemers dat de gevonden kankers bij niet-deelnemers vaak een verder gevorderd stadium zijn.

De totale prevalentie bepaling voor poliepen is gebaseerd op de aanname dat het hebben van poliepen statistisch onafhankelijk is van deelname aan het bevolkingsonderzoek. Met deze aanname is het mogelijk om de detectiegraad van poliepen te corrigeren met de sensitiviteit en colonoscopie opvolgingsgraden om tot een totale prevalentie-graad voor de Vlaamse populatie te komen. Vervolgens is deze totale prevalentie verspreid over de leeftijds- en geslacht distributie die uit de incidentie cijfers voor DDK komt. De onderstaande grafiek tonen de resulterende prevalenties.



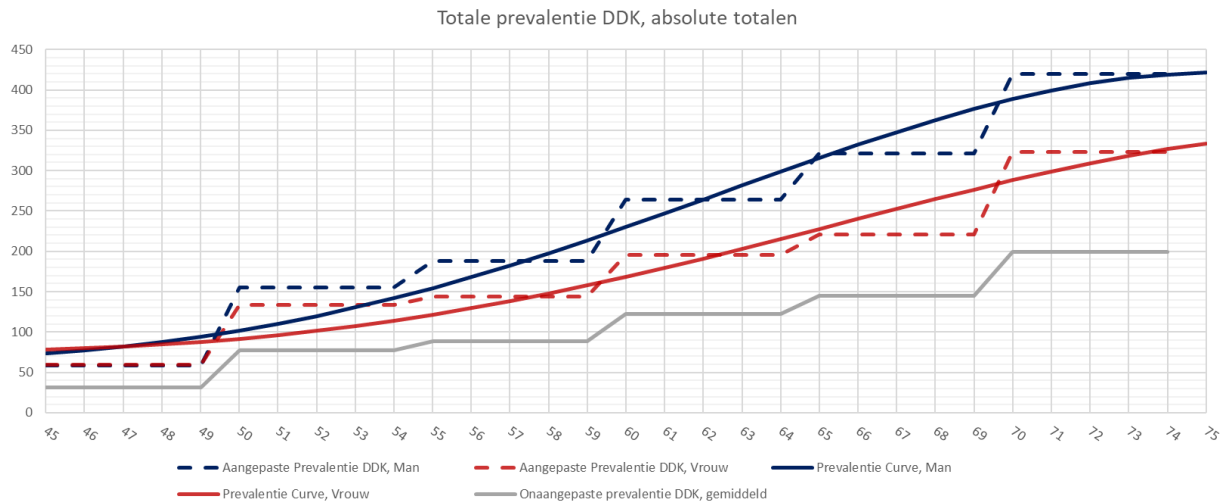
Figuur 5: Prevalentie poliepen, gladde curve

Voor het schatten van de totale prevalentie van DDK waren additionele aanpassingen vereist. Bij een evaluatie van een screening-programma is natuurlijkerwijs het aantal *onbekende* casussen van het grootste belang in het bepalen van de prevalentie. Anders gezegd, we gaan ervanuit dat mensen met een DDK diagnose niet meedoen met screening, en dat de prevalentie-graad hiervan dan ook niet relevant is voor het aantal vindbare kankers. Dit betekent dat de incidentie-cijfers een betere indicatie geven van de relevante prevalentie van onbekende casussen dan de prevalentie-graad zelf (welke tot een overschatting zou leiden van detecteerbare DDK). Tevens is de verwachting van DDK dat symptomatische ontdekkingen zich in een verder gevorderd stadium bevinden dan ontdekkingen door middel van screenings. Dit is ook duidelijk in de data, en betekent anders gezegd dat de totale prevalentie relatief meer kankers zou vinden in de vroege stadia (I en II), dan in de verder gevorderde stadia (III en IV).



Figuur 6: Abstracte weergave correctie stappen in DDK incidentie

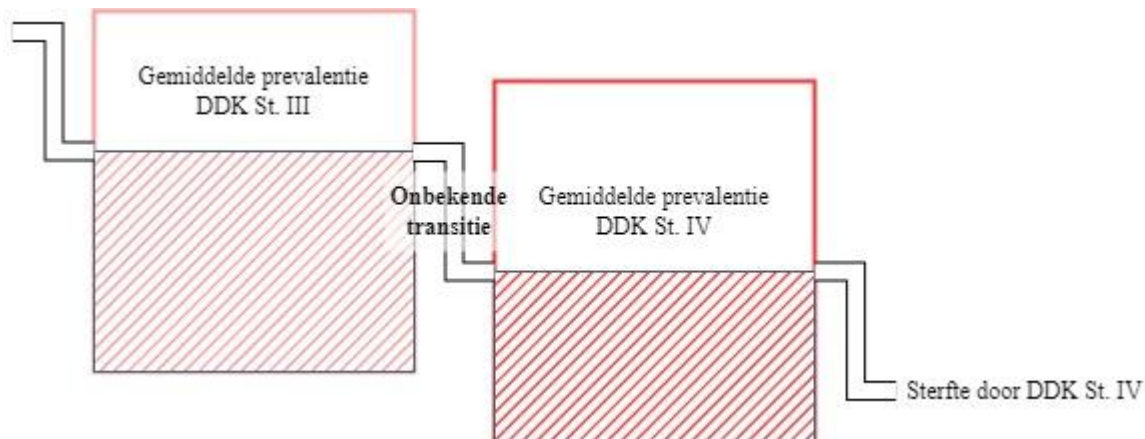
Het uitleggen van de correctie-stappen is duidelijker met het diagram hierboven. Allereerst is er de situatie 1 waarbij er een totale jaar-incidentie gerapporteerd wordt. Dit is gesorteerd op de stadia (in de diagram oplopend van licht naar donker rood, niet op schaal). Hiernaast is er een groot gedeelte van de bevolking waarbij de gezondheidstoestand onbekend is. In de tweede stap wordt de jaar-incidentie gescheiden onder deelnemers en niet-deelnemers, wederom op stadia. Hierbij is het zichtbaar dat de spreiding bij deelnemers relatief meer vroege-stadia DDK omvat. In stap 3 trekken wij de spreiding van niet-deelnemers hiervan af en houden deze apart. Dit zijn de DDK casussen waarvan aangenomen is dat ze symptomatisch zijn ontdekt, of door middel van spontane screening buiten het BVO. Vervolgens wordt dan de spreiding en incidentie zoals gevonden bij deelnemers toegekend aan de resterende bevolking (minus de bekende DDK onder niet-deelnemers om dubbeltellingen te voorkomen). Het resultaat hiervan is een conservatieve schatting van het totaal aantal vindbare casussen DDK, waarbij het met name de eerste twee stadia zijn die meer voorkomen. Ook is hierbij rekening gehouden met leeftijd en geslacht, en is deze curve gladgestreken.



Figuur 7: Resulterende totale prevalentie DDK. De grijze curve is de rapport data (in leeftijdsgroepen van 5 jaar, gemiddelde van mannen en vrouwen). De rode en blauwe curves zijn de geslachtsspecifieke correcties, welke daarna gladgestreken zijn.

De resulterende curve staat in de bovenstaande grafiek [figuur 7]. Deze grafiek geeft de gerapporteerde jaar-incidentie weer (grijs, *gemiddelde* van mannen en vrouwen). Door middel van de correctie stappen beschreven hierboven zijn de blauwe en rode gestreepte curves ontstaan, welke vervolgens gladgestreken zijn. Dit komt overeen met een stijging van factor 1.95. Concreet houdt dit in dat de schatting is dat met een “perfecte” test die 100% accuraat zou zijn, en een volledige deelname (d.w.z. dat de hele bevolking zich zou laten screenen) er bijna twee keer zoveel nieuwe DDK gevonden zou worden als nu, waarbij deze vermeerdering voornamelijk stadium I DDK betreft. De extra stappen die gezet zijn maken deze schatting van de relevante prevalentie conservatiever.

Deze relevante prevalentie dient ook als basis voor het schatten van de transitie kansen tussen de staten. Dit gebeurt ‘endogeen’, d.w.z. binnen het model zelf, door middel van een first-last methodiek. De onderstaande diagram [figuur 8] geeft dit grafisch weer. Vanuit het laatste stadium DDK is er een bekende kans om te overlijden, maar hierbuiten zijn er geen gezondheidstransities mogelijk. Dit impliceert een specifieke transitie kans vanaf stadium III om, gegeven de prevalenties, een equilibrium te bereiken. Vervolgens kan dan door *backwards induction* stroomopwaarts gewerkt worden. Omdat dit automatisch gebeurt op basis van de berekende relevante prevalentie past het model zich aan op de meest recente data.



Figuur 8: Grafische weergave van de first-last backwards inductie methode

Het voordeel hiervan is dat met verschillende hypothetische data blijft functioneren. Een neutrale bijwerking is dat dit een negatieve feedback loop creëert. Dit houdt in dat, naar mate het screening programma uitbreidt, het algoritme de transities tussen stadia lager inschat, waardoor DDK feitelijk minder schadelijk wordt geacht. Dit voegt een zekere convexiteit toe aan de kosteneffectiviteitsanalyse: historische successen van screening leiden tot een onderschatting van de mogelijke baten. Ook dit is een conservatieve model karakteristiek.

A.3 Economische parameters

De kosten-kant van de kosten-utiliteiten analyse betreffen de kosten voor behandeling, screening, en maatschappelijk economische kosten. De eerste twee soorten kosten (voor medische behandelingen, ingrepen, en screening) omvatten de kosten die meegenomen worden in de evaluatie vanuit het *gezondheidszorg-perspectief*. In een aparte evaluatie bekijken we ook het *maatschappelijke perspectief*. Hierbij worden de gezondheidszorg kosten, maar ook de maatschappelijk economische kosten meegeteld. Deze laatste kosten omvatten de voortvloeiende kosten door verlies van arbeidsproductiviteit in geval van ziekte en sterfte. In theorie kan het maatschappelijke perspectief meer kosten omvatten, zoals bijvoorbeeld de belasting voor naasten van de patiënt, maar voor deze modellering is gekozen voor een enge interpretatie van de maatschappelijke kost.

De kosten voor het screening programma zijn afgestemd met het CvKO, en tevens verhoogd met de recente inflatie gegevens. De kosten zijn teruggebracht tot een vaste, jaarlijkse kost, en een variabele kost per afgenomen test. Dit is een versimpeling van de werkelijke kostenstructuur, dit om het compatibel te maken met de werkwijze van het model. De kosten zijn verhoogd met een verwachte prijsinflatie van 10.2%, dit omdat de momenteel sterk verhoogde prijsinflatie anders zou zorgen voor een substantiële onderschatting van de kosten op de langere termijn. De vaste kosten bestaan uit het CvKO forfaitaire bedrag, de kosten voor de gegevensuitwisseling (IMA) en het SKR

faal-veiligheidssysteem. Met de inflatiecorrectie komt dit uit op € 1,833,539.73 per jaar. De variabele kosten betreffen kosten voor de verzending van de testkit en de analyse hiervan, wat samen met de verhoging uitkomt op € 7.01 per test. Het verdient hierbij de opmerking dat dit een lagere kost is dan oorspronkelijk gebruikt in het 2013 model, dat uitging van een kost van € 8.00 per test.

De kosten voor behandelingen van DDK zijn gebaseerd op een verwachte behandelmix van operatieve ingrepen, radiotherapie, en chemotherapie, afhankelijk van het stadium. Deze behandelmix is toegespitst op de Vlaamse populatie [7], en de kosten hiervan zijn geïndexeerd naar het jaar 2022 (index van 119.17 ten opzichte van 2013). De kosten lopen op met het stadium van DDK: € 15,263.29, € 27,070.66, € 33,250.81, tot € 39,633.56 voor het vierde stadium. Ditzelfde geldt voor de follow-up toestanden. De kosten die aangerekend worden per colonoscopie zijn € 240.72, en per poliepectomie € 539.84.

De maatschappelijke kost is berekend op basis van de frictie-kost methode [8]. Dit berekent de kost op basis van de gemiddelde economische waarde van een arbeidsdag, en het aantal verloren werkdagen per gezondheidstoestand. De gemiddelde economische waarde is berekend op basis van de arbeidsparticipatie, de leeftijd van de populatie, een gemiddelde kostprijs per arbeidsdag. Dit komt neer op een kost van € 157.18 per verloren werkdag. De gerekende verloren werkdagen voor een colonoscopie is 0.5 (0 in het eerste model), sterfte 90 (was 160), DDK stadium III en IV 60 (120) en voor stadium I en II 30 (51). Deze verloren werkdagen zijn verlaagd in lijn met de frictiekost methode, waarbij gekeken wordt naar de tijd dat het zou kosten om een werknemer te vervangen. Dit wordt geschat op 90 dagen. De ordening van verloren dagen voor DDK zijn naar rato aangepast om de orde te bewaren. Wederom zijn deze aannames conservatief gehouden.

A.4 Model aannames

Het is niet mogelijk om alle impliciete aannames in het model op te sommen, omdat deze te veel zijn. Wel is het belangrijk om de grootste aannames binnen het model aan te geven. Sommige van deze aannames zijn gemaakt omdat deze inherent zijn in het type model, bijvoorbeeld de homogeniteit van de gezondheidstoestanden. Bij een Markov model zijn alle mensen met een bepaalde gezondheidstoestand volledig homogeen; ze zijn even goed af. Andere aannames zijn gemaakt om de berekeningen te versimpelen, of omdat complexere data niet beschikbaar was.

De belangrijkste aannames worden hier expliciet worden opgesomd:

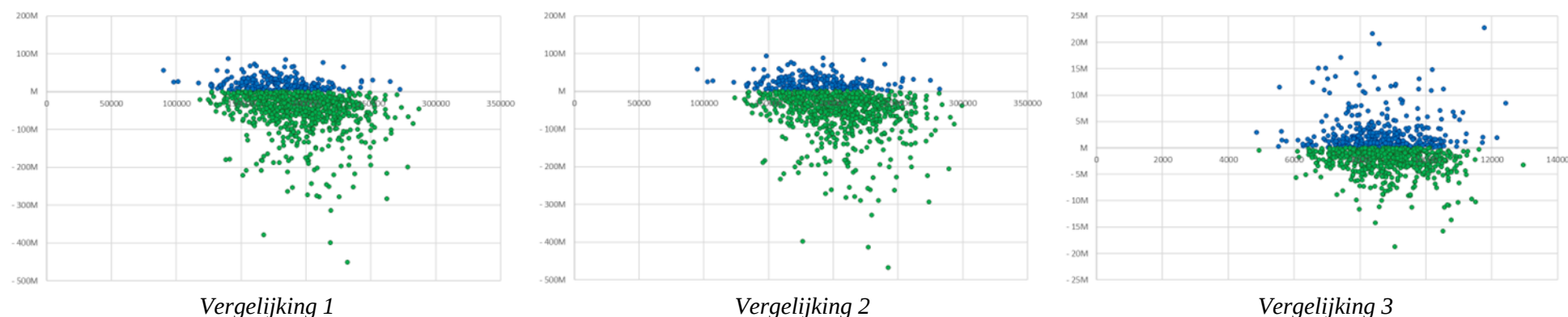
- De (relatieve) spreiding van DDK naar stadia is gelijk over alle leeftijden. Deze aanname houdt in dat binnen DDK bijvoorbeeld de proportie St. I DDK gelijk is bij 45-jarigen en bij 74-jarigen. Dit is waarschijnlijk niet realistisch, maar er was geen data beschikbaar in de Vlaamse context om dit te onderbouwen. Hiernaast nemen de calculaties voor de prevalentie en transitie kansen in complexiteit drastisch toe. Het effect van deze aanname is dat er mogelijk een kleine overschatting van St. IV bij jongere leeftijden plaatsvindt, en een onderschatting bij oudere leeftijden.

- Screening, gezondheidsrisico's, en kosten blijven fundamenteel constant over de looptijd van 20 jaar. Dit houdt niet in dat er ieder jaar procentueel even veel mensen screenen, of DDK krijgen, maar het model gaat ervanuit dat de intrinsieke deelname aan screening niet additioneel toeneemt of afneemt. Ook verandert bijvoorbeeld de levensstijl in Vlaanderen niet. De risico's om DDK te krijgen blijven constant over tijd, alleen deelname aan screening wijzigt dit. Ook de kosten blijven constant, en behandelingen even effectief. Dit is een gangbare aanname binnen dit type model, maar dit houdt in dat men voorzichtig moet zijn met de interpretatie van uitkomsten. Ditzelfde geldt voor de behandelingen, welke een constante effectiviteit houden over de tijd.
- Homogeniteit van de bevolking. Deze was al kort benoemd hiervoor; het model gaat ervanuit dat iedereen binnen de gezondheidstoestand x van leeftijd y volledig homogeen en eindeloos deelbaar is. Dit is een intrinsieke eigenschap van een Markov model, maar dat betekent bijvoorbeeld dat iedereen van 50 bijvoorbeeld ieder jaar een 30% kans heeft om deel te nemen aan screening, ongeacht de gezondheidstoestand. Dit houdt daarbij geen rekening met iemand die niet meedoet (met bewuste redenen), en daarom bij de volgende ronde ook niet mee zal doen. Impliciet is deelname binnen dit model geen keuze, maar een loterij. Afhankelijk van wat er afspeelt in de individuele deelnemers kan dit steeds een over- of onderschatting betekenen. Hoewel dit een model eigenschap is, is het tevens zo dat bij grote populaties de individuele verschillen meestal zichzelf egaliseren.
- De wachtkamer en follow-up toestanden zijn minder ontwikkeld. De wachtkamer stand zou in theorie ook een volledig eigen Markov model moeten bevatten, met eigen transities. Hetzelfde voor de follow-up toestanden. Hier was echter niet voldoende data voor beschikbaar, en hiernaast zou het model enorm in complexiteit toenemen hierdoor. Binnen het model wordt nu een ruwe calculatie gemaakt hoeveel % van de mensen aan het eind van de wachtkamer naar een bepaalde gezondheidstoestand zouden gaan. Dit kan echter lijden tot een onderschatting van de langere termijn risico's die zich voordoen in deze toestanden.
- Resterende levensjaren na de looptijd van het model worden versimpeld. Per definitie kan het model geen complexe transities berekenen nadat het model is beëindigd. Daarom is er een schatting nodig om te bepalen wat er gebeurt met de populatie in het 20^{ste} modeljaar. Deze schatting gebeurt op een versimpelde manier, namelijk door de resterende levensjaren te verminderen met een factor 0.75 als iemand het laatste modeljaar eindigt in DDK St. I of II, en 0.25 als iemand eindigt in St. III of IV. Dit is een sterke versimpeling, maar hierdoor is het model wel sensitief voor de lange termijn vermindering in sterfte door een eventuele reductie in de gevorderde stadia.

- Abstractie van de realiteit. Er is in werkelijkheid altijd “ruis” in een programma. Bijvoorbeeld toont de data dat het uitnodigingsschema van ééns per twee jaar niet “zwart-wit” is. Bijvoorbeeld ontvangt een kleine proportie van de 51-jarigen ieder jaar een uitnodiging, ondanks dat het officieel geen oproep-leeftijd is. Ook is door de gefaseerde uitbreiding in het verleden het oproep-schema voor bepaalde leeftijden tijdelijk aangepast (figuur 3). In deze evaluatie is dit soort “ruis” in abstracte vorm meegenomen. De gefaseerde uitbreiding is in de vorm van een temporale “ripple” meegenomen, en het verschil in deelname tussen oproepjaren is op basis van de data meegenomen. Het wordt in de resultaten verder toegelicht, maar werkt deze ruis kosten verhogend en baten verlagend.

B. Appendix: Resultaten

B.1 Probabilistic Sensitivity Analysis Scatterplots

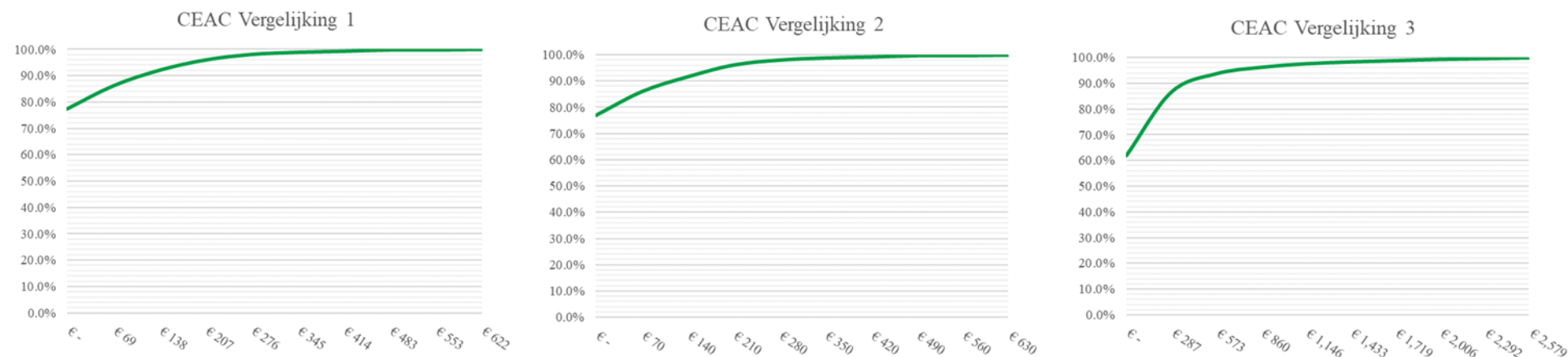


Figuur 9: Scatterplots voor de drie vergelijkingen

Hierboven zijn de scatterplots getoond van de PSA analyse voor de 3 vergelijkingen. De Y-as geeft het verschil in kosten weer (€) en de X-As het verschil in baten (QALYs). Vergelijkingen 1 en 2 kennen een soortgelijke spreiding in kosten en baten. In alle 1000 simulaties waren de gezondheidsbaten positief (rechts van de Y-as). In ~74% van de simulaties kwam de vergelijking uit op een kostenbesparing (beneden de X-as). Dit zijn de dominante ICER waarden. De gemiddelde ICER van de blauwe dots zijn € 129 en € 133 per QALY. In vergelijking 3 is de grootorde van kosten en baten kleiner, en is de kans op een kostenbesparing kleiner. De gemiddelde ICER van de Q2 observaties is € 358.

ICER Kwadrant	Vergelijking 1	Vergelijking 2	Vergelijking 3
Q1: Gedomineerd	0.0%	0.0%	0.0%
Q2: Investering in gezondheid	25.8%	26.1%	37.6%
Q3: Dominant	74.2%	73.9%	62.4%
Q4: Kostenbesparend	0.0%	0.0%	0.0%

B.2 Cost-Effectiveness Acceptability Curves



Figuur 10: CEAC Curves voor de drie vergelijkingen

Hierboven staan de CEAC curves die horen bij de PSA analyse. Dit geeft weer wat, gegeven de scatterplots in B.1, de kans is op een acceptabele ICER bij een bepaalde *willingness-to-pay*. Anders gezegd, bij een bepaalde bereidheid om te investeren per QALY, wat is de bijbehorende kans dat de interventie kosteneffectief is? De interceptie van de curve bij € 0 geeft de kostenbesparende ICERs weer. In alle 3 vergelijkingen beweegt de curve naar 100%, bij respectievelijk € 622, € 630, en € 2.579.

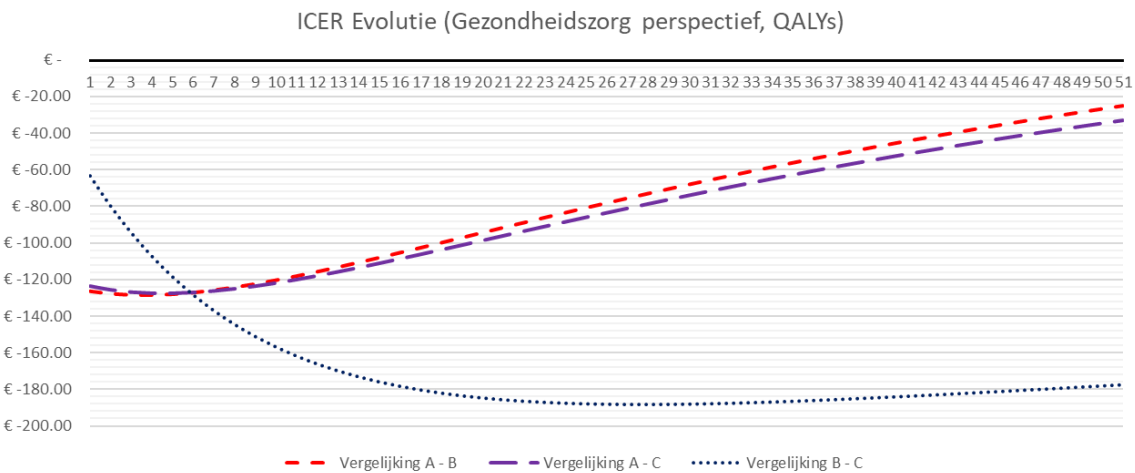
B.3 Distributie van tussenuitkomsten

Uitkomst gemiddelden, 95% CR, en Standaard Error					
Sterfte door DDK, per jaar.		0.025	Gemiddeld	0.975	St. Err.
Scenario A		1434	1683	1933	127
Scenario B		1013	1241	1468	116
Scenario C		992	1222	1451	117
Sterfte door andere oorzaken, per jaar.					
Scenario A		67952	74441	80930	3311
Scenario B		68063	74571	81079	3321
Scenario C		68063	74571	81080	3321
FIT testen, per jaar					
Scenario A		132385	158569	184753	13359
Scenario B		277605	360085	442566	42082
Scenario C		304727	396448	488168	46796
Totale QALYs, Discounted					
Scenario A		2961244	3272242	3583239	158672
Scenario B		2963716	3275094	3586473	158867
Scenario C		2963823	3275210	3586598	158871
Persoonsjaren, totaal					
Scenario A		130207614	143290187	156372761	6674782
Scenario B		130449987	143561424	156672861	6689509
Scenario C		130464341	143577485	156690629	6690379
Incidentie per 100.000					
Scenario A		115	125	135	5
Scenario B		98	112	126	7
Scenario C		97	111	126	7
Kosten Screening, per jaar					
Scenario A		€ -	€ -	€ -	€ -
Scenario B		€ 2,939,173	€ 3,610,486	€ 4,281,800	€ 342,507
Scenario C		€ 3,075,407	€ 3,816,903	€ 4,558,400	€ 378,315
Kosten gezondheidszorg, per jaar					
Scenario A		€ 222,511,885	€ 244,899,562	€ 267,287,239	€ 11,422,284
Scenario B		€ 215,905,880	€ 239,568,520	€ 263,231,161	€ 12,072,776
Scenario C		€ 215,584,168	€ 239,336,998	€ 263,089,827	€ 12,118,791
Maatschappelijke kosten, per jaar					
Scenario A		€ 846,934,585	€ 929,902,529	€ 1,012,870,473	€ 42,330,584
Scenario B		€ 842,103,246	€ 925,044,443	€ 1,007,985,640	€ 42,316,937
Scenario C		€ 841,920,372	€ 924,894,565	€ 1,007,868,758	€ 42,333,772

Tabel 1: Probabilistische spreiding van tussenuitkomsten, op basis van 5000 simulaties. De eerste kolom geeft de 2.5ste percentiel weer. De volgende kolom het gemiddelde van de simulaties, gevolgd door het 97.5ste percentiel. Tenslotte de standaard error van de simulaties.

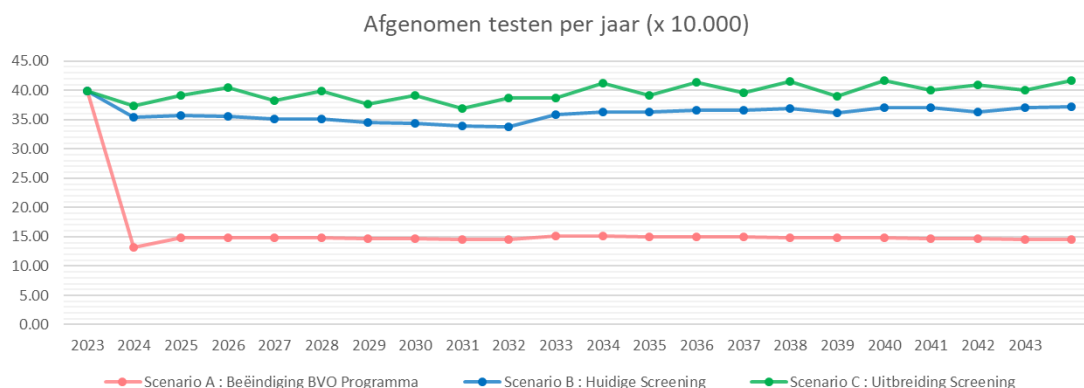
In de bovenstaande tabel worden de gemiddelde uitkomsten, de 95% confidentie interval, en de standaard error hiervan weergegeven. Dit geeft een indicatie van de spreiding en de vertrouwen in de uitkomsten die gegenereerd worden door het model.

B.4 Contextuele grafieken



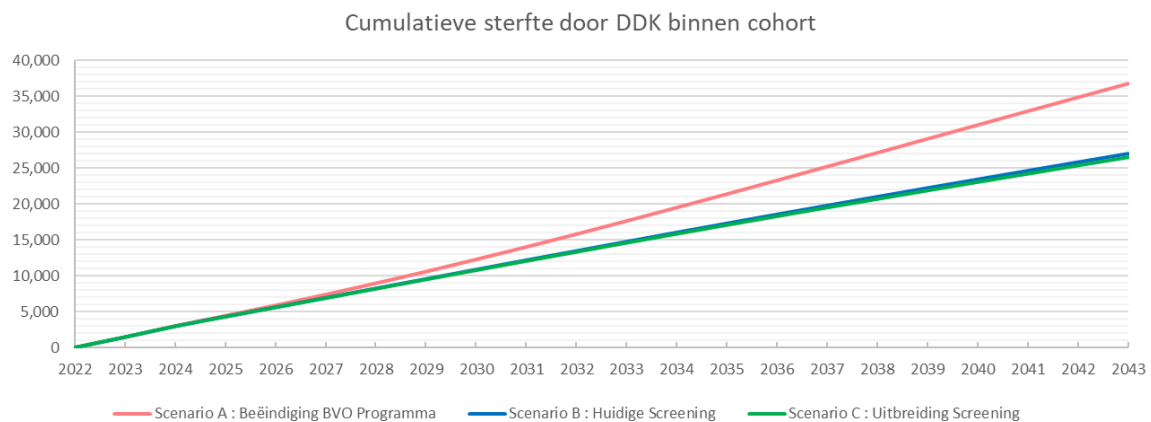
Figuur 11: Evolutie van de ICER na de looptijd van het model (schatting).

De bovenstaande grafiek toont een geschatte evolutie van de ICERs *na* de looptijd van het model, op basis van de kosten en baten trends. Dit betreft een ruwere schatting van de evolutie van kosten en baten, maar dient als indicatie van de verwachte stabilisatie van de kosteneffectiviteit. Naar mate de kosten en baten verder in de toekomst komen te liggen neemt de verwachte kosteneffectiviteit af in kracht. Dit is gebruikelijk, omdat toekomstige kosten en baten gedisccontinueerd worden. De derde vergelijking (tussen huidige screening en de uitbreiding hiervan) stabiliseert naar een bepaalde kosten-baten ratio van ongeveer - € 180. Deze lijn suggereert twee dingen, namelijk dat de kosteneffectiviteit na 20 jaar waarschijnlijk gunstiger zal zijn, en dat over een (nog) langere periode de kosten-baten verschillen tussen huidige screening en de uitbreiding consistent beter blijft.



Figuur 12: Test-afname binnen het BVO per scenario

Deze grafiek toont de verschillen aan in de afgenomen testen per scenario. Duidelijk is dat de hoeveelheid testen per scenario ruwweg constant blijft.



Figuur 13: Cumulatieve sterfte binnen de cohort.

De bovenstaande grafiek geeft de cumulatieve sterfte door DDK weer binnen de cohort. In relatieve termen sterven 0.6% van de cohort aan de gevolgen van DDK in het scenario waarin screening wordt beëindigd. Dit komt overeen met ~1750 mensen per jaar. Door huidige screening zouden ~28% van deze sterfgevallen voorkomen kunnen worden. De mortaliteit van DDK in het huidige screening scenario komt overeen met ~1225 sterfgevallen per jaar. Dit is zeer consistent met de geobserveerde mortaliteit door DDK. Een uitbreiding van screening verlaagd dit nog verder naar ~1200 sterfgevallen per jaar. Let wel dat de voorkomen sterfte door DDK geen rekening houdt met de toename in mortaliteit door overige oorzaken. Om onder andere deze reden worden QALYs gebruikt in de hoofd-analyse van de gezondheidseconomische evaluatie.

C. Referenties

- [1] CvKO. (2022). Jaarrapport 2022. Bevolkingsonderzoek Vlaanderen. Retrieved December 24, 2022, from <https://borstkanker.bevolkingsonderzoek.be/sites/default/files/2022-12/Jaarrapport%202022.pdf>
- [2] CvKO. (2021). Jaarrapport 2020. Bevolkingsonderzoek Vlaanderen. Retrieved December 24, 2022, from https://dikkedarmkanker.bevolkingsonderzoek.be/sites/default/files/2022-03/Jaarrapport%202020_0.pdf
- [3] CvKO. (2020). Jaarrapport 2019. Bevolkingsonderzoek Vlaanderen. Retrieved December 24, 2022, from <https://borstkanker.bevolkingsonderzoek.be/sites/default/files/2022-12/Jaarrapport%202019.pdf>
- [4] StatBel. (n.d.). Bevolking naar woonplaats, nationaliteit (Belg/niet-Belg), burgerlijke staat, leeftijd en geslacht. Retrieved December 24, 2022, from <https://bestat.statbel.fgov.be/bestat/crosstable.xhtml?view=5fee32f5-29b0-40df-9fb9-af43d1ac9032>.
- [5] SKR. (2022, December). Belgian Cancer Registry — Tabellen op jaarbasis. Belgian Cancer Registry — Tabellen Op Jaarbasis. Retrieved December 24, 2022, from http://kankerregister.org/Statistieken_tabellen_jaarbasis
- [6] CvKO. (2018). Jaarrapport 2017. Bevolkingsonderzoek Vlaanderen. Retrieved December 24, 2022, from <https://dikkedarmkanker.bevolkingsonderzoek.be/sites/default/files/2022-03/Jaarrapport2017.pdf>
- [7] Pacolet J, De Coninck A, Hedeboom G, Cabus S, Spruytte N. De medische en niet-medische kosten van kankerpatiënten. HIVA-K.U.Leuven; 2011. (behandel mix CRC)
- [8] Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg. Belgian Guidelines for economic evaluations and budget impact analyses: second edition. 2012.