

De kosteneffectiviteit van het bevolkingsonderzoek borstkanker in Vlaanderen.

Gezondheidseconomische evaluatie

Eindrapport

Gezondheidseconomisch rapport in opdracht van de Vlaamse Overheid
Departement Zorg

Auteur: *Max Lelie*

Coauteurs: *Bo Vandenbulcke,*
Prof. Dr. Nick Verhaeghe, Prof. Dr. Lieven Annemans,
Prof. Dr. Steven Simoens, Prof. Dr. Koen Putman

Mei 2024



**INTERUNIVERSITY CENTRE FOR
HEALTH ECONOMICS
RESEARCH**



a. Inhoud

<i>a. Inhoud</i>	<i>i</i>
<i>b. Figuren en tabellen</i>	<i>ii</i>
<i>c. Gebruikte termen en afkortingen</i>	<i>1</i>
Samenvatting	3
1. Introductie	4
1.1 <i>Achtergrond en doelstellingen</i>	4
1.2 <i>Economische evaluatie van screening scenario's</i>	6
1.3 <i>Huidige en voorgaande evaluatie</i>	8
2. Onderzoeksmethodiek	9
2.1 <i>Inleiding</i>	9
2.2 <i>Model structuur</i>	12
2.3 <i>Screening parameters</i>	14
2.4 <i>Epidemiologische parameters</i>	15
2.5 <i>Klinische parameters</i>	15
2.6 <i>Gezondheidseconomische parameters</i>	15
2.7 <i>Onzekerheid en sensitiviteitsanalyses</i>	16
2.8 <i>Aannames en verschillen met voorgaande modellen</i>	17
3. Resultaten	19
3.1 <i>Inleiding</i>	19
3.2 <i>Kosteneffectiviteit Basis scenario's</i>	20
3.2.1 <i>Huidige screening versus geen screening</i>	20
3.2.2 <i>Uitbreiding Screening versus huidige Screening</i>	21
3.3 <i>Sensitiviteitsanalyse</i>	23
3.3.1 <i>Impact van micro-scenarios</i>	23
3.3.2 <i>One-Way Sensitiviteit van parameters</i>	24
3.3.3 <i>PSA Scenario B versus Scenario A</i>	24
3.3.4 <i>PSA Scenario C versus Scenario B</i>	26
3.4 <i>Resultaat validatie</i>	27
3.4.1 <i>Detecties van borstkanker</i>	27
3.4.2 <i>Distributie van de kosten</i>	29
3.4.3 <i>Mortaliteitsreductie door screening</i>	30
4. Discussie en Conclusie	31
4.1 <i>Inleiding</i>	31
4.2 <i>Discussiepunten</i>	31
4.3 <i>Eindconclusie</i>	33
5. Referenties	34

b. Figuren en tabellen

Figuren

Figuur 1: natuurlijk ziekteverloop borstkanker	9
Figuur 2: Voorbeeld Risico stratificatie in een Markov Model.....	10
Figuur 3: Gecorrigeerde ziekteverloop Borstkanker	12
Figuur 4: Versimpelde weergave Markov Model.....	13

Tabellen

Tabel 1: Overzicht verschillende IKER-uitkomsten en wat deze betekenen.....	7
Tabel 2: Globaal overzicht verschillen tussen de huidige en voorgaande evaluatie.....	17
Tabel 3: Kosteneffectiviteit Scenario B versus A.....	20
Tabel 4 Kosteneffectiviteit Scenario C versus B.	22
Tabel 5: Detectie pogingen en borstkanker detecties, per model jaar (gemiddelde van 25 model jaren).	27

Grafieken

Grafiek 1: Cost-effectiveness ICER Plane	7
Grafiek 2: Scatterplot en CEAC van de vergelijking Huidige Screening met Stoppen Screening.....	25
Grafiek 3: Scatterplot en CEAC van de vergelijking Uitbreiding Screening met Huidige Screening	26
Grafiek 4: Distributie van gedetecteerde borstkanker naar stadia en detectie route.	28
Grafiek 5: Spreiding van de kosten per scenario per persoon.	29
Grafiek 6: Relatieve sterfte aan borstkanker binnen model cohort.....	30

Formules

Formule 1: Lifetime risk berekening.	11
Formule 2: Kansen op een screening event.	14

c. Gebruikte termen en afkortingen

Borstkanker/ BK: Kankers die primair ontstaan (voor uitzaaiing) in het borstweefsel. Er zijn 5 stadia (0 tot IV), afhankelijk van de grootte en uitzaaiing van de kanker.

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 het huidige onderzoek is de cohort de Vlaamse bevolking tussen 45 en 74 jaar in 2022.

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

CvKO: Centrum voor Kanker Opsporing. Uitvoerder van de bevolkingsonderzoeken naar kanker in Vlaanderen.

Departement Zorg: Departement Zorg van de Vlaamse Overheid, opdrachtgever van dit onderzoek.

Ductaal Carcinoma In Situ/ DCIS: Ook wel borstkanker stadium 0 genoemd. Hierbij zijn er kwaadaardige kankercellen, enkel gelokaliseerd in de melkbuisjes. Deze vorm van kanker blijft vaak gelokaliseerd en zaait dan niet uit, maar de precieze rol van DCIS in het krijgen van invasieve borstkanker is het onderwerp van actief onderzoek.

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

ICER/ Incremental Cost-Effectiveness Ratio: Incrementele kosten-effectiviteitsratio (IKER). Dit is de primaire uitkomstmaat van kosteneffectiviteit. Dit zijn de incrementele kosten tussen twee simulaties, gedeeld door de incrementele gezondheidseffecten tussen deze twee simulaties. Dit drukt dan de kost per gezondheids-eenheid uit (bv. de kost per gewonnen QALY).

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

Levensjaren: Dit is een uitkomstmaat, maar in tegenstelling tot QALYs, houdt deze uitkomstmaat geen rekening met utiliteiten van gezondheidstoestand. Het is simpelweg het aantal geleefde jaren (kwantiteit van leven).

Maatschappelijk perspectief: Dit is het kostenperspectief waarbij zowel de gezondheidszorg kosten als de maatschappelijke kosten in rekening worden gebracht. De maatschappelijke kosten bestaan veelal uit de kosten door 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.

MRI-Scan: Magnetische resonantiebeeldvorming, een medische beeldvormingstechniek die gebruik maakt van sterke magnetische velden in plaats van röntgenstraling. Dit wordt gebruikt in plaats van een digitale mammografie bij vrouwen met dicht borstweefsel.

Oproepjaar: 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 oproepjaar 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 oproepjaar matrix bepaalt welke leeftijden in een gegeven jaar voornamelijk een uitnodiging krijgen.

Prevalentie: Het aantal mensen dat in een bepaalde bevolking, op een gegeven moment, de ziekte heeft.

Prevalentie (Relevante): Het aantal mensen dat in een bepaalde bevolking, in een bepaalde tijd, de ziekte heeft en *nog* ontdekt moeten worden.

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

QALY/ Quality Adjusted Life Year: Dit is een parameter die in een gezondheidseconomische evaluatie vaak als uitkomstmaat voor de gezondheid wordt gebruikt. Dit is de utiliteitsscore van een geleefd jaar met inachtneming van de gezondheidstoestand (kwantiteit en kwaliteit van leven). Een hypothetisch jaar in de best mogelijke gezondheid is gelijk aan 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.

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).

SKR/ BCR: Stichting Kanker Register / Belgian Cancer Registry. Onderzoeksorgaan verantwoordelijk voor rapportage omtrent kankers in België.

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.

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

Samenvatting

Dit rapport beschrijft het proces en de resultaten van de gezondheidseconomische evaluatie van het Vlaams Bevolkingsonderzoek borstkanker. Deze evaluatie heeft de kosteneffectiviteit bepaald van zowel het programma in haar huidige vorm (screening van 50 tot 69 jaar oud) en een uitgebreide vorm (screening van 45 tot 74 jaar). Dit laatste scenario is vastgesteld op basis van de recente aanbevelingen vanuit de Europese Unie omtrent kankerscreening.

Er is voor dit doel een evaluatie model gemaakt, welke ook als webapplicatie beschikbaar gesteld is voor de Vlaamse Overheid. Het model is een Markov model dat de gehele huidige Vlaamse bevolking simuleert tot een maximale leeftijd van 100 jaar. Hierbij is rekening gehouden met risico gestratificeerd screenen, potentiële overscreening aan de hand van DCIS, en de meest recente schattingen omtrent de epidemiologie, behandeling, en klinische uitkomsten van borstkanker.

De resultaten geven aan dat het huidige screeningsprogramma in vergelijking met geen screeningsprogramma kosteneffectief is vanuit het maatschappelijk perspectief met een IKER van € 9,679 per QALY en € 4,755 per gewonnen levensjaar. Een uitbreiding van dit screeningsprogramma is eveneens kosteneffectief tegenover het huidige programma, met een IKER van € 17,133 per QALY en € 15,333 per gewonnen levensjaar. Sensitiviteitsanalyses tonen aan dat deze resultaten robuust zijn tegen variaties van de waarden van de invoer parameters.

1. Introductie

1.1 Achtergrond en doelstellingen

Borstkanker is de meest voorkomende kanker bij vrouwen, waarbij jaarlijks in Vlaanderen rond de 6500 nieuwe gevallen voorkomen [1]. Het risico op borstkanker hangt af van veel factoren, waaronder genetische aanleg, omgeving, leefstijl, en leeftijd [2]. Onder de 30 jaar komt borstkanker weinig voor, maar het risico neemt opbouwend toe met leeftijd, en de grootste stijging in risico vindt plaats tussen 40 en 50 [1, 3]. Met een *European Age Standardized Rate (ESR)* van 184.7 staat België zeer hoog binnen Europa op het gebied van borstkanker incidentie, waarbij enkel Luxemburg hoger scoort (189.6, EU-27 gemiddelde is 147.6) [4]. Het is echter mogelijk dat deze cijfers de werkelijkheid vertekenen; veel van de landen met de hoogste ESRs hebben ook hogere detectiegraden van Ductaal Carcinoma In Situ (DCIS) [5]. Dit is een voorstadium van borstkankers dat veelal zelf-beperkend (indolent) is, waardoor tenminste een deel van deze hogere waarde wellicht toe te schrijven is aan het screeningsprogramma in Vlaanderen. Dit blijkt ook uit een blik op de sterfte door borstkanker. Jaarlijks sterven er ongeveer 2300 vrouwen in België aan borstkanker, wat slechts iets boven het Europese gemiddelde ligt (35.0 per 100,000 in België, 34.8 voor de EU-27) [4]. Hierbij is het tevens wel weer op te merken dat België goede behandelingsopties voor borstkanker biedt, wat de mortaliteit extra neerwaarts drukt ten opzichte van andere Europese landen.

Het bevolkingsonderzoek borstkanker (BVO) in Vlaanderen is in 2001 gestart, waarbij de mogelijkheid voor gratis screening wordt aangeboden aan vrouwen. Op dit moment worden vrouwen tussen de 50 en 69 jaar elke twee jaar uitgenodigd voor een digitale mammografie, soms aangevuld met een MRI scan indien een digitale mammografie geen geschikte beelden oplevert. Ook dit is vergelijkbaar met andere Europese landen die veelal om de 18 tot 36 maanden (24 maanden komt het vaakst voor) een digitale mammografie/MRI aanbieden [5]. Zodoende worden er in Vlaanderen ieder jaar ongeveer 220,000 screenings afgenomen [6a, b, c], en inclusief screening buiten het BVO om is er een dekkingsgraad van ongeveer 65%. Dit is in vergelijking met Europa een gemiddelde dekking, en lager dan de 70% doelstelling. Buiten het BVO bestaat er ook een aparte screening voor vrouwen met een geïdentificeerd verhoogd risico, en is spontane screening op verwijzing van de huisarts ook een optie waar veel vrouwen gebruik van maken.

In dit rapport beschrijven wij het proces en de resultaten van een kosteneffectiviteitsanalyse van het BVO-borstkankerscreeningsprogramma in Vlaanderen. Hierbij wordt gekeken naar de kosteneffectiviteit van het programma in haar huidige vorm, alsmede een uitgebreidere vorm zoals recentelijk aanbevolen vanuit de Europese Unie [7]. Veel van deze beleidsaanbevelingen zijn al standaard geïmplementeerd in Vlaanderen

(screening elke 24 maanden met een digitale mammografie, MRI indien nodig). Het betreft hierbij enkel het uitbreiden van de screening doelgroep naar 45- tot 74-jarigen. Hiermee is dit rapport deels een vervolg op de analyse en bijbehorend rapport van 2015 [8]. De aansluiting met dit voorgaande rapport wordt dieper toegelicht in sectie 1.2. Hoofdstuk 2 van dit rapport bespreekt de methodologie van de analyses, modelstructuur, en databronnen. In hoofdstuk 3 worden de resultaten gepresenteerd, gevolgd door de discussie en conclusie in hoofdstuk 4.

Dit project is uitgevoerd in het kader van het ‘Health-economic evaluations of prevention policies in Flanders – HelppFl’ project. Het betreft een interuniversitaire samenwerkingen tussen de Vrije Universiteit Brussel, Katholieke Universiteit Leuven, en Universiteit Gent. Tevens is gedurende het evaluatieproces structureel overleg uitgevoerd (werkgroep overleggen) met werkveld experts vanuit het Centrum voor Kankeropsporing en het Belgian Cancer Registry.

Tenslotte een vermelding over de *notatie van getallen* in dit rapport. Door een automatische link met bepaalde uitkomst datasets was het niet mogelijk om getallen in tabellen te formatteren op de Vlaamse stijl van punten en komma’s (bijv. € 10.000,00). Om verwarring door inconsistentie te voorkomen is besloten om alle getallen in dit document te formatteren op de internationale stijl (bijv. € 10,000.00).

1.2 Economische evaluatie van screening scenario's

De gezondheid economische evaluatie is uitgevoerd aan hand van de methodologieën aanbevolen door Drummond et al [9]. Hierbij worden drie verschillende scenario's door wiskundige modellen gesimuleerd:

Scenario A. Beëindiging van het screeningsprogramma (alle overige screening blijft).

Scenario B. Voortzetting van de huidige screening (referentie jaar 2023).

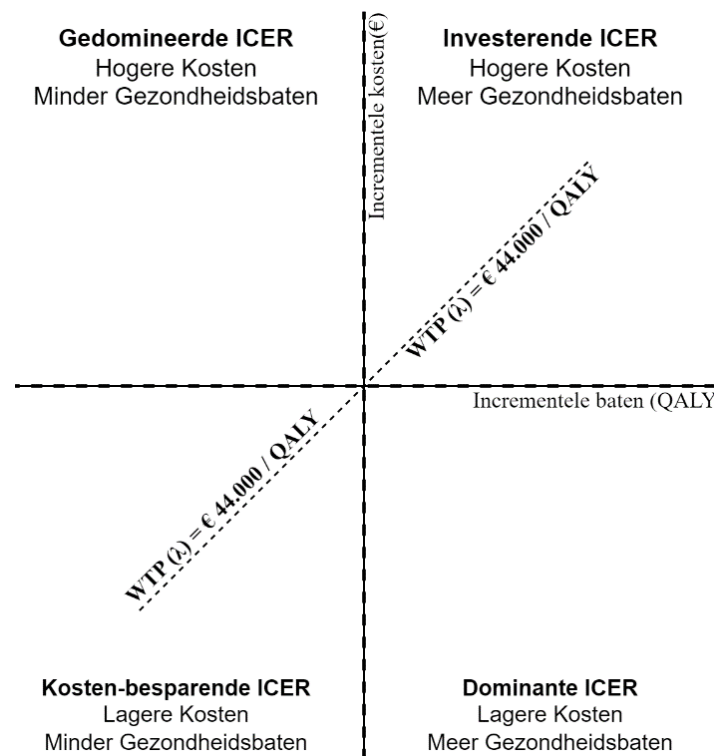
Scenario C. Uitbreiding van de screening naar 45 tot 74 jaar.

Scenario A is een *comparator-only* scenario, gebruikt om de incrementele kosten en baten te bepalen van screening. Dit is een wereld waarbij het BVO zou beëindigen. Wel moet hierbij opgemerkt worden dat in het vertrekpunt (jaar 0 in het model) dus een groot cohort al ooit gescreend is geweest.

Scenario B is een voortzetting van de huidige screening van vrouwen tussen 50 en 69 jaar oud. Screening vindt plaats door middel van een digitale mammografie, aangevuld met een MRI-scan wanneer een digitale mammografie geen voldoende resultaat geeft.

Scenario C is het uitbreidingsscenario waarbij screening wordt uitgebreid naar 45 tot 74 jaar zoals aanbevolen vanuit de Europese Unie. Binnen dit rapport wordt ook apart gekeken naar enkel uitbreiden naar het jongere leeftijd cohort, en enkel het oudere cohort.

Deze scenario's worden onderling met elkaar vergeleken. Scenario B wordt vergeleken met scenario A (*comparator voor deze vergelijking*), en Scenario C met Scenario B (*comparator voor deze vergelijking*). De evaluatie vindt plaats door de kosten en baten van een scenario te verminderen met de kosten en gezondheidsbaten van het *comparator*-scenario. 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 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* (grafiek 1).



Grafiek 1: Cost-effectiveness ICER Plane

IKER Type	Kwadrant	IKER Uitkomsten		Kosteneffectiviteit
		Kosten	Baten	
Investerend	Noord-Oost	Meer	Meer	IKER < WTP
Dominant	Zuid-Oost	Minder	Meer	Altijd
Kosten-besparend	Zuid-West	Minder	Minder	IKER < WTP
Gedomineerd	Noord-West	Meer	Minder	Nooit

Tabel 1: Overzicht verschillende IKER-uitkomsten en wat deze betekenen.

IKERs kunnen 6 verschillende conclusies vormen, afhankelijk van het kwadrant van het IKER-grafiek waar het valt, en de Willingness-To-Pay (WTP, bereidheid om te betalen) per QALY (tabel 1). Ter samenvatting: de IKER van een gezondheidsbeleid bestaat uit een component *meer/minder kosten* (*y-as*) en een component *meer/minder QALYs* (*x-as*). Een gezondheidsbeleid waarbij zowel *meer* kosten gemaakt worden ten behoeve van *meer* QALYs hebben een Investerende IKER (rechter-boven kwadrant). Indien de IKER lager is dan de WTP is het beleid kosteneffectief. Valt de IKER boven deze waarde is het niet kosteneffectief. Het linker-onder kwadrant bevat IKERs waarbij het omgekeerde plaatsvindt: minder kosten en minder gezondheid. In theorie zouden IKERs die hierbij onder de WTP vallen ook acceptabel zijn (de besparingen wegen op tegen het verlies). De politieke realiteit is echter dat deze uitkomsten gebruikelijk

niet als acceptabel worden gezien omdat er gezondheidsverlies op zou treden. Dit is natuurlijk het geval voor beleid dat in het linker-boven vlak valt: hogere kosten en gezondheidsverlies. Beleid met zulke IKERs ('gedomineerde IKERs') zijn nooit acceptabel. Tenslotte bevat het rechter-ondervlak de 'dominante' IKERs. Dit beleid verhoogt gezondheid *en* bespaart geld (veelal door het voorkomen van hogere behandelingskosten). Dit is de best mogelijke IKER-uitkomst.

1.3 Huidige en voorgaande evaluatie

Zoals eerder genoemd is dit rapport deels een vervolg op een voorgaande evaluatie uitgevoerd in het kader van het HelppFl project uit 2015. Deze evaluatie (hierna *evaluatie-2015*) concludeerde dat Borstkankerscreening bij vrouwen tussen 50 en 69 jaar kosteneffectief was, rekening houdende met een maatschappelijke grenswaarde (WTP) van € 35,000 per QALY. De IKER van deze evaluatie was € 28,439 per QALY.

Er zijn verscheidene redenen waarom het raadzaam is om periodieke re-evaluaties uit te voeren van grootschalige gezondheidsbeleid programma's. Zo kan de maatschappelijke Willingness-To-Pay grenswaarde veranderen (zo is deze in 2024 ~ € 44,000 per QALY), maar ook de kosten van screening, behandeling, en andere processen. Ook kunnen veranderingen in (bijvoorbeeld de behandeling van borstkanker of een nieuwe screening technologie) bepalen dat een bepaald beleid (bijvoorbeeld) opeens niet langer kosteneffectief is. Tevens komen er ieder jaar nieuwe en verbeterde databronnen uit, waarmee zowel epidemiologische, klinische, en beleidsmatige parameters beter bepaald kunnen worden. Hiermee kunnen modellen gemaakt worden die meer complexiteit kunnen verwerken en daarmee accuratere predicties kunnen schetsen. Tenslotte kunnen nieuwe aanvullende beleidsvragen (zoals in dit geval de uitbreiding van de screening demografie) ook aanleiding zijn voor een hernieuwde evaluatie.

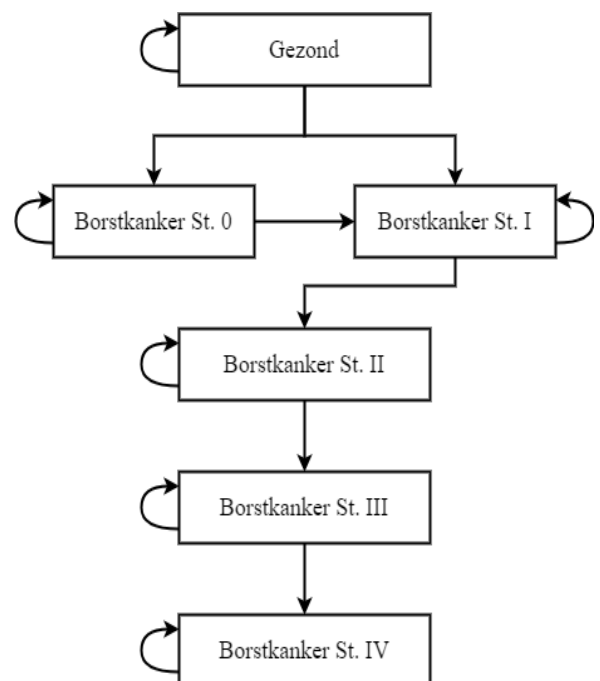
Tevens is het volledige screening model opnieuw opgebouwd en aangepast, ditmaal met de R/Shiny software. In sectie 2.8 worden de grootste verschillen tussen evaluatie-2015 en evaluatie-2024 in detail toegelicht.

2. Onderzoeksmethodiek

2.1 Inleiding

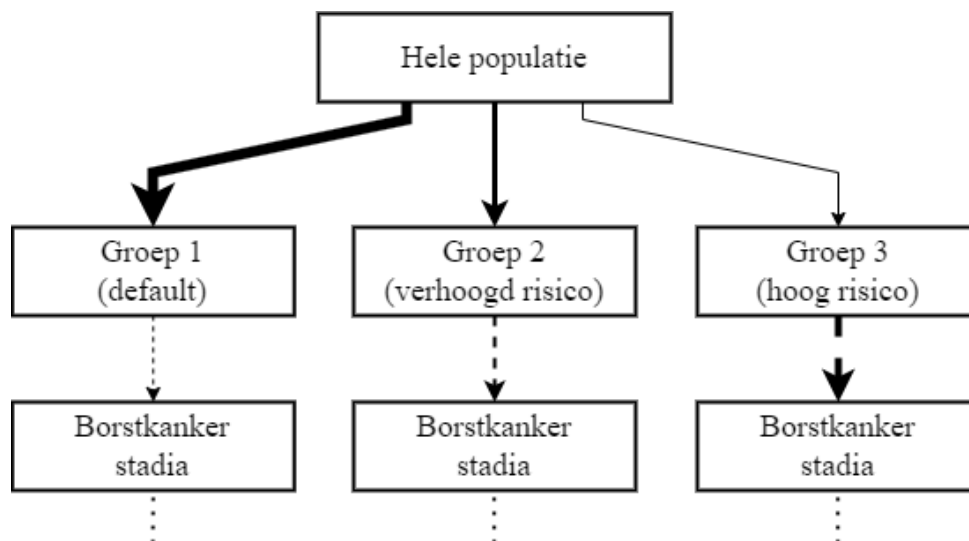
Om een kosteneffectiviteitsanalyse uit te voeren moet een model geconstrueerd worden dat de relevante scenario's kan simuleren. In dit geval zijn deze scenario's een wereld zonder BVO-screening, een wereld met de huidige BVO-screening, en een wereld met een uitgebreid programma. De vergelijking van deze drie scenario's vormt de basis voor de incrementele kosten-utiliteiten analyse. Een model bestaat uit *gezondheidstoestanden* (ook wel '*health states*', bijvoorbeeld 'Gezond' of 'Ziek') die verbonden zijn met '*transition probabilities*' (transitie frequenties tussen staten). Processen zoals het screeningsprogramma kunnen uiteindelijk worden vormgegeven in combinaties van veel van deze *probabilities* en *states*. Helaas groeit de complexiteit exponentieel met elke toegevoegde staat. Dit kan het moeilijker maken om bepaalde invoerwaarden te schatten. Het is bijvoorbeeld makkelijker om het totaal aantal kankers te berekenen, moeilijker om het op te splitsen in stadia 0 tot IV, en nog moeilijker om uit de beschikbare bronnen de verdelingen daarbinnen te bepalen, laat staan de transition probabilities tussen deze staten. Om deze reden is het opstellen van een model altijd een balans tussen beschikbare data, zo weinig complexiteit als mogelijk, maar zoveel complexiteit als nodig. Het type model dat voor dit onderzoek is gebruikt is een *cohort-level Markov Model*. De cohort is op screening niveau *open* (er komen gedurende de eerste 45 jaar nieuwe participanten bij), maar op populatieniveau gesloten (er komen geen nieuwe geboortes bij).

In modelvorm ziet het ziekteverloop van borstkanker (zonder screening en behandeling) eruit zoals in *figuur 2* hiernaast. De meeste vrouwen beginnen gezond, en kunnen vanaf daar borstkanker stadium 0 of stadium I krijgen. Door deze stappen (van gezond naar St. 0 en I) van elkaar te scheiden kan een groot gedeelte van de Stadium 0 (DCIS) indolent blijven, conform met de verwachtingen uit de literatuur [2,5]. In stadium II is de tumor ofwel groter dan 5 cm, ofwel uitgezaaid naar directe lymfeklieren. In stadium III is de tumor veelal uitgezaaid naar meerdere lymfeklieren, en in stadium IV is de tumor uitgezaaid naar distale organen.



Figuur 1: natuurlijk ziekteverloop borstkanker

Een belangrijke factor die de complexiteit van het model bepaalde was de aanwezigheid van *risico-gestratificeerd screenen*. Dit houdt in dat er verschillende risicogroepen worden onderscheiden met elk een eigen screening modaliteit (bijvoorbeeld vaker of minder vaak screenen, binnen of buiten het BVO). In Vlaanderen kan men drie risicogroepen onderscheiden: ‘normaal’, ‘verhoogd’ en ‘hoog’ risico. Tijdens de werkgroep vergaderingen is tevens bepaald dat een hypothetische 4^e groep toegevoegd kon worden aan het model (een ‘verlaagd’ risicogroep). Hoewel het BVO enkel de ‘normale’ risicogroep screent, is het belangrijk deze risicogroepen allemaal op te nemen in het model. Hiermee is het model veel groter omdat iedere ongeïdentificeerde staat verviervoudigd wordt, maar is ook een model-technische uitdaging ontstaan, waardoor de standaard Markov Modellen niet adequaat zouden functioneren. Om de structuur van onze aanpak duidelijk uit te leggen volgt hier een stapsgewijze beschrijving van de uitdaging van risico-stratificatie. *Figuur 3* geeft de uitdaging van drie risicogroepen weer. Logischerwijs verschillen risicogroepen niet alleen van elkaar door andere screening modaliteiten, maar ook door het risico op borstkanker. Als de hoogste risicogroep niet wezenlijk verschilt in het intrinsieke risico op borstkanker heeft het toevoegen van risicogroepen natuurlijk model-technisch geen impact.



Figuur 2: Voorbeeld Risico stratificatie in een Markov Model

Zoals de figuur hierboven aangeeft zou het grootste gedeelte van de bevolking in de ‘default’ groep (normaal risicoprofiel) komen, en in mindere mate in groep 2 en 3. Dit is weergegeven met de dikte van de pijlen. Groepen 3 en 2 onderscheiden zich ten opzichte van groep 1 met verhoogde risico op borstkanker. Dit is de gestreepte pijl van de groep naar borstkanker, wat de transitie kans per jaar symboliseert. Daarnaast kunnen gebruikers van het model ook scenario’s bepalen waarmee bijvoorbeeld groep 2 niet meer zou bestaan of een andere invulling krijgt. Een standaardoplossing binnen Markov modellen zou het berekenen van de verschillende *statistische* risico-ratio’s tussen deze groepen zijn. Zo zou bijvoorbeeld groep 2 een

tweemaal hogere transitie-kans hebben, en groep 3 een viermaal hogere kans. Het probleem hierbij is echter dat risicogroepen intrinsiek de incidentie van borstkanker bepalen. In een model met die instelling zou bijvoorbeeld het verwijderen van de tweede groep de borstkanker incidentie verlagen (als de groep populatie wordt verplaatst naar groep 1) of verhogen (als de populatie verplaatst wordt naar groep 3). In dit model zou ‘risicogroep’ synoniem zijn met ‘risico’, waarmee onbedoeld het aantal borstkanker casussen tussen scenario’s en analyses zou verschillen door de administratieve bepaling van risicogroepen.

Wat het model eigenlijk zou moeten doen is vooraf de totale cumulatieve incidentie van borstkanker bepalen (lees: het totaal aantal borstkanker cases dat gedurende het model zou plaatsvinden op basis van de huidige incidentie), en deze onderverdelen tussen de risicogroepen. Zodoende blijft het aantal borstkanker casussen tussen de scenario’s altijd gelijk en is enkel het detecteren van deze casussen wat tussen de scenario’s verschilt. Wij berekenen dit aan de hand van de *lifetime risk*

berekening zoals getoond in de rechter formule. De intuïtie achter deze formule gaat als volgt; de individuele kans om in een bepaald jaar a borstkanker te krijgen is (P_a) . $1 - (P_a)$ is dan de kans om dat jaar *geen*

borstkanker te krijgen. Het cumulatieve product hiervan is de verwachte totale proportie van vrouwen die nooit borstkanker zullen krijgen. $1 -$ dit product is dan de verwachte totale proportie van vrouwen die ooit borstkanker gaat krijgen. We noemen de groep vrouwen die ooit borstkanker gaat krijgen ‘vatbaar’ (*susceptible*). Dit zou in realiteit nooit individueel vastgesteld kunnen worden, maar model-technisch is dit geen obstakel; ‘vatbaar’ is een ‘latente’ (ofwel onzichtbare) gezondheidstoestand, die in alle opzichten gelijk is aan de staat ‘gezond’ behalve het *ooit krijgen* van borstkanker. Wel betekent dit dat de transitie kans van ‘vatbaar’ naar ‘borstkanker’ geen *transition probability* meer is, maar een *conditionele transition probability*. Concreet betekent dit dat de transitie probability conditioneel aan het feit dat de transitie gaat plaatsvinden hoger zal liggen dan een gewone transitie probability. Dit proces is apart uitgevoerd voor borstkanker en DCIS, om deze twee stromen apart te modelleren. Dit is noodzakelijk om de vatbare groep te spreiden in ‘vatbaar voor indolent (St. 0)’, en ‘rechtstreeks vatbaar voor invasief (St. I)’. Dit omdat deze conditionele kansen niet symmetrisch oplopen, waardoor de proportie van indolent en invasief zonder deze aanpassing sterk zou gaan afwijken over de looptijd van het model.

Het meenemen van de risicogroepen maakt dat het model het Vlaamse zorglandschap voor borstkanker beter kan simuleren, en de bijdrage van het BVO hierbij niet overschat. Wel is het belangrijk op te merken dat de hogere risicogroepen *niet binnen het BVO* gescreend worden.

$$1 - \left(\prod_{i=1}^a (1 - p_a) \right)$$

Formule 1: Lifetime risk berekening.

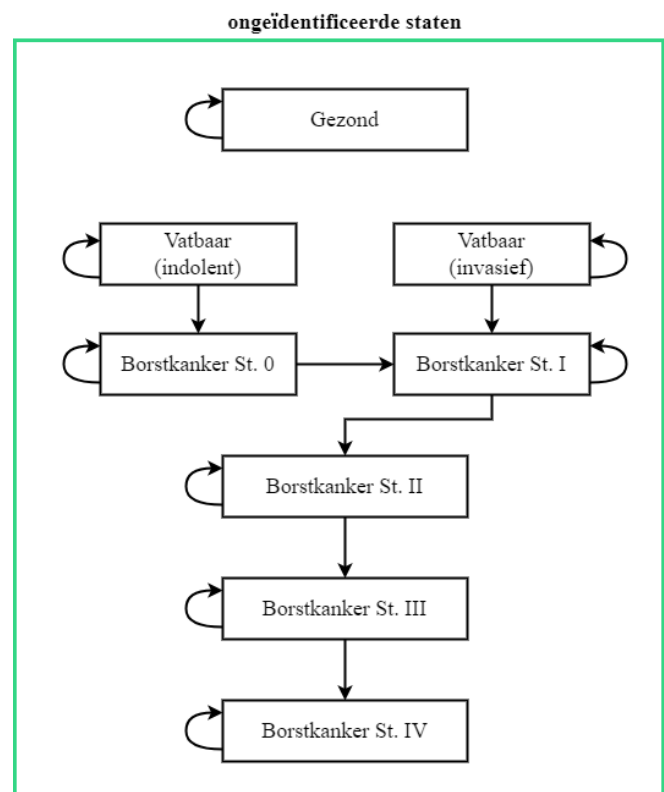
Ten laatste heeft deze aanpassing ook een gevolg voor de calculatie wijze van de simulaties, waarbij dit een zogenaamd ‘*traceless*’ model is geworden. Dit houdt in dat de transities over tijd niet als een ketting van jaar op jaar op jaar berekend worden (een zogeheten *trace*) maar in plaats daarvan rechtstreeks van jaar 0 naar jaar x zonder tussenliggende afhankelijkheden. Dit maakt het model voor de gebruiker sneller, maar betekent ook dat de screening ‘waves’ (de screening modaliteit van om het jaar screenen) niet expliciet gesimuleerd kan worden. Deze screening frequentie zit wel impliciet in het model, maar als een gemiddelde. Op basis van het dikke darmkanker model (zie eindrapport) kan echter gesteld worden dat dit geen wezenlijke impact heeft op het model.

2.2 Model structuur

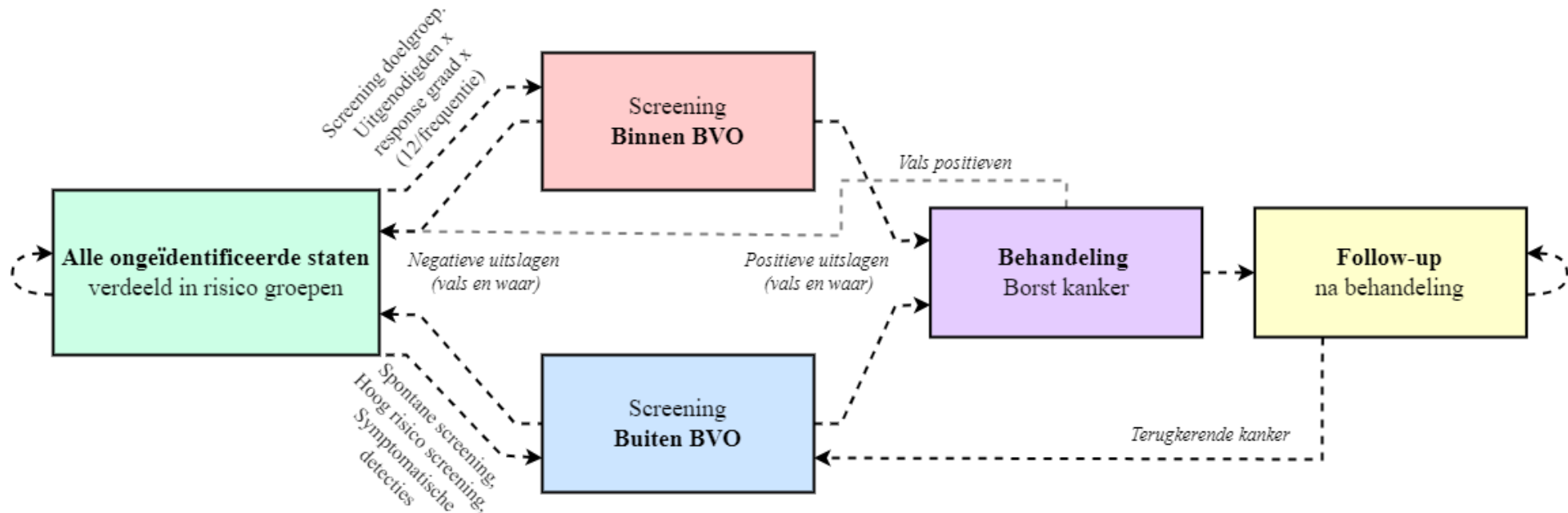
Door de hoge detaillering van staten in het model is het niet mogelijk om een diagram te tonen met alle individuele staten, maar moet het in delen gesplitst worden. De hoofdlijnen van het model zijn hetzelfde als het voorgaande model.

Ten opzichte van het eerdere ziekteverloop zijn er nu twee verschillende vatbare gezondheidsstaten bijgekomen, één die primair indolent blijft, en één die rechtstreeks naar invasief gaat. Hiernaast blijft ‘gezond’ gezond. Al deze staten zijn in eerste instantie ongeïdentificeerd, maar kunnen gedetecteerd worden. Dit kan gebeuren door systematische screening vanuit het BVO, spontane en systematische screening buiten het BVO om, en als er sprake is van borstkanker is er ook een stadium-

afhankelijke symptomatische detectie kans. Ook is er sprake, vanuit de data, van een lichte zelfselectie factor: Bij symptomen gaat men eerder naar de huisarts dan dat men wacht op de volgende screening ronde. De volgende pagina toont de structuur van ongeïdentificeerd, screening, en behandeling.



Figuur 3: Gecorrigeerde ziekteverloop Borstkanker



Figuur 4: Versimpelde weergave Markov Model

Additionele toelichting: Alle ongeïdentificeerde staten zijn onderverdeeld in risicogroepen (3 in de basis analyse) die ofwel screenen in het kader van het BVO, ofwel hierbuiten (dit is spontane screening, screening bij hoog risicogroepen, en symptomatische detecties). Screening deelname wordt berekend als de jaarlijkse proportie uitnodigbare mensen, vermenigvuldigd met de responsegraad (deelname indien uitgenodigd), vermenigvuldigd met de frequentie factor (iedere 24 maanden screenen komt uit op 0.5). Afhankelijk van de sensitiviteit en specificiteit vinden vals positieve en vals negatieve uitslagen plaats. Eventuele vals positieven worden bij het Multidisciplinair Oncologisch Consult ontdekt en keren daarna terug naar de respectievelijke gezondheidstoestand. Tijdens behandeling kan stadium progressie voorkomen, en een kleine portie van gevallen worden langdurig behandeld. Na behandeling volgt een stadium specifieke follow-up, waarbij telkens een kans bestaat op een terugkerende kanker (stadium specifiek). Het model registreert dit als een nieuwe detectie, maar deze wordt niet het BVO toegerekend. Het is vanuit al deze elementen mogelijk om te sterven aan niet-kanker-gerelateerde oorzaken. Stadium III en IV kennen een kanker-gerelateerde sterftekans.

2.3 Screening parameters

De screening parameters (alle invoer waarden die gezamenlijk bepalen of er een screening event plaatsvindt) worden binnen het model berekend op basis van rapportinformatie [6a, b, c]. De kans op een screening event is afhankelijk van *leeftijd*, *risicogroep*, *gezondheidstoestand*, en is onderscheiden in screening *binnen* en *buiten* het BVO. Indien er een screening plaatsvindt kan een onderliggende gezondheidstoestand bekend gemaakt worden naargelang de specificiteit en de sensitiviteit van de mammografie. In *formule 2* worden de kansen op een screening event wiskundig uitgedrukt.

Screening <i>buiten</i> BVO
$\text{Kans Screening event} = \text{Symp}(i) + \text{RgS}(\text{rg, age}) + \text{SpS}(\text{rg, age}) \times \text{TF}(i)$
Screening <i>binnen</i> BVO
$\text{Kans Screening event} = \text{Inv}(\text{rg, age}) \times \text{Rsp}(\text{rg, age}) \times \text{Freq}(\text{rg, age}) \times \text{SF}(i)$

Formule 2: Kansen op een screening event.

Symp(i) is de absolute kans om symptomatisch te worden per gezondheidstoestand *i*.

RgS(rg, age) is de Risicogroep specifieke screening buiten het BVO, naargelang leeftijd.

SpS(rg, age) is de Spontane screening die deze risicogroep naargelang leeftijd uitvoert.

Inv(rg, age) is de uitnodigingsgraad per risicogroep en leeftijdsjaar.

Rsp(rg, age) is de responsegraad op een uitnodiging per risicogroep en leeftijdsjaar.

Freq(rg, age) is de screening frequentie per risicogroep en leeftijdsjaar.

TF(i) en *SF(i)* zijn de gezondheidstoestand specifieke factors waarmee screening meer/minder vaak voorkomt.

Wat dit concreet betekent is dat borstkanker altijd een absolute kans heeft om gedetecteerd te worden door het vertonen van symptomen, ook in groepen die wel of niet screenen. Verder heeft elke risicogroep en leeftijdscombinatie een eigen mix van screening modaliteiten binnen en buiten het BVO. Tevens worden deze screening modaliteiten bijgestuurd door de onderliggende gezondheidstoestand: Screening binnen het BVO is waarschijnlijker bij lagere stadia borstkanker. Bij de afwezigheid van borstkanker (gezonder of vatbaar) is er geen symptomatische kans, en zijn er ook geen gezondheidstoestand specifieke factoren die screening beïnvloeden. De BVO-screening frequentie in scenario B is 24 maanden voor alle screening leeftijden. In Scenario C worden 45- tot 49-jarigen elke 24 maanden gescreend, en van 70 tot 74 elke 36 maanden [7]. De screening deelname tabellen zijn terug te vinden in *appendix A.1*. In Scenario A (beëindiging BVO) is aangenomen dat 50% van de huidige screeners bij het BVO zouden overstappen naar Spontane Screening.

2.4 Epidemiologische parameters

Dit model gebruikt jaar-incidentie cijfers van het BCR [1] in combinatie met de Screening bevindingen van het CvKO [6a, b, c] om de prevalentie en transitie kansen te bepalen voor BK en DCIS. Het model hanteert voor de transitie kansen een algoritme gebaseerd op de Kolmogorov methode, en voor de prevalentie een algoritme dat de huidige incidentie afhankelijk van screening events extrapoleert naar de gehele bevolking. Hierdoor kan het model in de toekomst gemakkelijk voorzien worden van recente informatie uit publieke rapporten. Deze methodologie is ook toegepast in het voorgaande Dikke darmkanker model [10]. Een diepere uitleg en de resulterende epidemiologische parameters zijn terug te vinden in *appendix A.2*.

2.5 Klinische parameters

Binnen dit model worden de klinische parameters voornamelijk *exogeen* ingevoerd. Het gaat hier over de sterftekansen door borstkanker, sterftekansen door andere oorzaken, de kansen dat borstkanker symptomatisch wordt, en de kansen dat na een behandeling van borstkanker er een terugval (*cancer recurrence*) plaatsvindt. Deze waarden zijn terug te vinden in *appendix A.3* en werden afgeleid uit de literatuur.

De utiliteiten voor een leeftijdsspecifiek levensjaar zonder borstkanker zijn gebaseerd op de schattingen van Belgische Utiliteit waarden [14]. De disutiliteiten voor borstkanker lopen op met het stadium, en nemen toe in het behandeling jaar, soortgelijk als in *evaluatie-2015*. De disutiliteiten zijn herrekenend op basis van schattingen voor borstkanker stadia, behandelingen, en de stabiele fase na behandeling [15, 16]. Tevens wordt er een disutiliteit van 0.02 aangerekend voor vals positieve resultaten [17]. Het overzicht van disutiliteiten is terug te vinden in de *appendix A.4*.

2.6 Gezondheidseconomische parameters

De kosten gebruikt in dit model zijn op te delen in twee perspectieven. Het maatschappelijk perspectief bekijkt alle kosten toerekenbaar aan borstkankerscreening; de kosten voor het behandelen, screenen, eventuele overlijdens, en de kosten door verloren arbeidsproductiviteit. Het gezondheidszorg perspectief kijkt enkel naar de kosten die gemaakt worden binnen het gezondheidszorgsysteem. Een uitgebreide kosten specificatie kan gevonden worden in *appendix A.4*. De kosten voor het programma zijn ongeveer € 2M per jaar. Hiernaast kost iedere screening uitnodiging 51 cent, en kent iedere screening een additionele variabele kost van € 8,14 voor de tweede lezing en verwerking van de resultaten. Iedere digitale mammografie zelf kost €71,14 en een MRI-scan € 213,81. Deze waarden zijn gebaseerd op de RIZIV-nomenclatuur codes

[11]. De kosten voor het behandelen en opvolgen van borstkanker zijn tevens gebaseerd op nomenclatuur codes, alsmede op basis van specifieke kosten-impactstudies [12, 13]. Er wordt een disconteringsvoet van 3% toegepast op de kosten, en 1.5% op de baten.

2.7 Onzekerheid en sensitiviteitsanalyses

In dit model worden er twee primaire sensitiviteitsanalyses uitgevoerd. Er zijn Tornado diagrammen waarbij de sensitiviteit van de kosten, baten en IKER voor wijzigingen in bepaalde parameters visueel wordt voorgesteld. Hierbij worden invoerwaarden relatief verhoogd of verlaagd (met 25%) om de relatieve impact op de kosteneffectiviteit te tonen. Dit geeft aan welke inputparameters de grootste invloed hadden op de resultaten.

Daarnaast wordt ook een probabilistische sensitiviteit analyse (PSA) uitgevoerd. Dit is de belangrijkste sensitiviteitsanalyse, waarbij de onzekerheid rond de uitkomst bepaald kan worden. Voor deze PSA wordt de simulatie 2500 keer herhaald, elk met kleine variaties in de invoer parameters. Deze zijn in iedere simulatie anders, waardoor uiteindelijk 2500 variaties van de simulatie uitkomsten worden verzameld. Op basis van deze 2500 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.

Ten laatste worden ook 3 specifieke invoer waarden apart getest op sensitiviteit: de proportie van huidige screeners die overstappen naar spontane screening (50% in de basecase), de proportie van vrouwen waarbij een MRI-scan wordt toegepast (35% in de basecase), en een hypothetische participatie verhogende campagne.

2.8 Aannames en verschillen met voorgaande modellen

In de huidige evaluatie zijn de meest recente en accurate databronnen geselecteerd om een volledig nieuw model te construeren. Daarnaast zijn er meerdere grote wijzigingen in de modelstructuur die een substantiële impact hebben op de resultaten. De grootste wijzigingen staan vermeld in *tabel 2* en worden verder toegelicht.

#	Onderwerp van wijziging	evaluatie-2015	evaluatie-2024
1	Granulariteit van cohort	3 leeftijdscategorieën: 50-59, 60-69, 69+ jaar.	Cohort per leeftijdsjaar, van 0 tot 100 jaar.
2	Tijdshorizon van model	20 jaar, geen <i>lifetime</i> correctie.	100 jaar, <i>lifetime</i> horizon.
3	Risico-gestratificeerd screenen	Niet gemodelleerd.	3 verschillende risicogroepen in analyse, 4 in model.
4	Follow-up staten	Staten gespreid, terugval enkel naar distaal.	Enkelvoudige staten, gespreide terugval.
5	Transitie kansen en prevalenties	Literatuur.	Endogene data verwerking van Vlaamse data.
6	Screening-Waves	Expliciet, vast	Impliciet, variabel

Tabel 2: Globaal overzicht verschillen tussen de huidige en voorgaande evaluatie

De granulariteit van de cohort verwijst naar de detailstructuur waarin de populatie in het model bestaat. In de *evaluatie-2015* werden 3 leeftijdscategorieën gedefinieerd, waarbij iedere groep uniforme utiliteiten, transitie kansen, en prevalenties had. In de huidige evaluatie is de cohort per jaar opgedeeld, met een maximumleeftijd van 100. Door een maximale leeftijd te hanteren ontstaat een onderschatting van de voordelen, echter is dit verwaarloosbaar klein. Het voordeel daarentegen is het voorkomen van een systematische overschatting door de exponentiele kansberekening. Hieraan gerelateerd is de looptijd en tijdshorizon van het model. Dit was 20 jaar in de *evaluatie-2015*, wat inhoudt dat er 20 jaar aan transitie plaats konden vinden, en maximaal 20 jaar aan baten kon accumuleren. In dit model wordt de *lifetime* horizon gehanteerd, zodat alle voor- en nadelen kunnen worden geaccumuleerd. Anders gezegd kan de volledige gezondheidsimpact van iedere geïnvesteerde euro in screening worden berekend.

Een andere wijziging is de aanwezigheid van risicogroepen en risico gestratificeerd screenen. Dit is aanwezig in het huidige model, wat voorkomt dat de effecten van het BVO overschat zouden worden, terwijl deze eigenlijk buiten het BVO vallen. De analyse gaat uit van de huidige drie groepen [18], maar

het model bevat een 4^e groep die eventueel voor een verlaagde risicogroep toegepast kan worden. Er is ook een verschil met de verwerking van de follow-up states die na een behandeling volgen. Het voorgaande model splitste follow-up op in tijdsvlakken, waarmee tijdsgebonden effecten op de korte termijn accurater verwerkt konden worden (zoals de kans op terugval). Hiertegenover was de terugval kanker altijd distaal/stadium III. Dit houdt in dat dat er bijvoorbeeld geen terugkerende contralaterale Ductaal Carcinoma in Situ kan plaatsvinden. Dit is in het huidige model omgedraaid, waarbij de types terugkerende kankers zowel leeftijd als stadium specifiek zijn, ten koste van de tijdsgebondenheid.

Tenslotte verwerkt het huidige model endogeen invoer data vanuit StatBel, screening rapporten, en incidentie cijfers om tot transitie kansen en prevalenties te komen. Hiermee is het model toegespitst op de epidemiologische situatie in Vlaanderen en zou hierdoor accurater de kosteneffectiviteit voor Vlaanderen voorspellen. Tenslotte zijn screening waves (de screening modaliteit van om het jaar screenen) anders verwerkt. De voorgaande evaluatie verwerkte dit expliciet (dat wil zeggen er werd exact gescreend met 24 maanden tussen de screening), maar dit was door andere aanpassingen niet mogelijk in dit model. In dit model worden de waves impliciet meegenomen als een gemiddelde frequentie per jaar, met de mogelijkheid om deze frequentie te variëren voor bepaalde leeftijdsgroepen. Hoewel expliciet screenen een correctere simulatie is van het screening proces, is het effect hiervan binnen het model verwaarloosbaar.

Samen met de aangepaste meest recente invoerwaarden van het model verklaren deze wijzigingen de grootste verschillen in conclusies en resultaten tussen de *evaluatie-2015* en *evaluatie-2024*.

3. Resultaten

3.1 Inleiding

In deze sectie worden de resultaten van het gezondheidseconomisch model toegelicht. Hierbij staan de kosteneffectiviteit resultaten voorop, omdat het model primair ontworpen is voor dit doeleinde. Hierbuiten zijn er ook bijkomende resultaten die zowel context geven aan de kosteneffectiviteitsuitkomsten en verdere informatie kunnen verschaffen over het screeningsprogramma. Het verdient hierbij echter wel de opmerking dat *omdat* het model ontworpen is om de kosteneffectiviteit te bepalen, het indirect niet ontworpen is om bijvoorbeeld de meest accurate schatting van de totale budgettaire impact van het screeningsprogramma te bepalen. Dit houdt in dat zulke resultaten als indicatief beschouwd moeten worden.

Zoals uitgelegd in Sectie 1.2 zijn er 3 scenario's die onderling worden vergeleken. Scenario A is het scenario waarin het programma wordt beëindigd. Scenario B is het scenario waarin de huidige screening wordt voortgezet, en Scenario C is het scenario waarin de Screening doelgroep wordt uitgebreid van 50 tot 69 jaar naar 45 tot 74 jaar. Om de kosteneffectiviteit te bepalen maken we 2 vergelijkingen: We vergelijken Scenario B (Huidige Screening) met Scenario A (Beëindiging BVO) om te bepalen of het huidige programma (nog steeds) kosteneffectief is. Daarnaast vergelijken wij Scenario C (Uitbreiding Screening) met Scenario B (Huidige Screening) om te bepalen of de uitbreiding kosteneffectief met het huidige programma als vertrekpunt.

In Sectie 3.2 wordt de kosteneffectiviteit van deze vergelijkingen gerapporteerd in incrementele kosten, incrementele baten, en de IKER. Hierbij worden ook de effecten van bepaalde modelopties getoond. In Sectie 3.3 beschrijft de sensitiviteit van deze resultaten, ofwel hoe robuust de conclusies zijn tegen wijzigingen van de waarden van invoer parameters. In Sectie 3.5 worden de resultaten dieper gevalideerd aan de hand van tussenuitkomsten (zoals de distributie van gevonden kankers, het aantal uitgevoerde testen, en de mortaliteitsreductie).k

3.2 Kosteneffectiviteit Basis scenario's

3.2.1 Huidige screening versus geen screening

De incrementele kosten-utiliteitsanalyse van het Huidige Screeningsprogramma (scenario B) vergeleken met Geen Screening (scenario A) staat samengevat in *tabel 3*. De incrementele kosten en baten omvatten het totaal aan kosten en baten over de gehele tijdshorizon (100 jaar in de Base case analyse). De Base case analyse is het model instelling gericht op het zo realistisch mogelijk simuleren van de effecten van het programma. De bevindingen worden vanuit het maatschappelijk en het gezondheidszorg perspectief gerapporteerd. Hierbij wordt een kosteneffectiviteit *threshold*-waarde gehanteerd € 44,000 per QALY. Tevens wordt ook gekeken naar de uitkomstmaat in totale levensjaren i.p.v. QALYs, hierbij wordt de *Quality-Of-Life* buiten beschouwing gelaten.

Huidige Screening versus Stoppen screening

Analyse	Incrementele Kosten (€)	Incrementele Baten (QALY)	IKER (€/QALY)
Basecase, Maatschappelijk	€ 452,330,512	46,735	€ 9,679
Basecase, Gezondheidszorg	€ 468,875,075	46,735	€ 10,033
Uitkomstmaat Levensjaren	€ 468,875,075	98,610	€ 4,755 *
Zonder vals-positieve penalties	€ 468,875,075	48,163	€ 9,735
Zonder Risicogroepen	€ 427,744,298	40,295	€ 10,615
Geen migratie aanpassing	€ 460,818,745	45,236	€ 10,187
Restrictieve cohort (50-69 jaar)	€ 258,948,952	14,508	€ 17,849
tijdshorizon 20 jaar	€ 331,998,448	12,129	€ 27,372
tijdshorizon 50 jaar	€ 445,734,565	33,790	€ 13,191

Tabel 3: Kosteneffectiviteit Scenario B versus A

*NB. Hierbij is de uitkomstmaat levensjaren (*life-years gained*) zonder Quality of Life correctie.

Tevens wordt de impact van specifieke model-opties weergegeven. Deze opties zijn: de impact van vals-positieve uitslagen (een additionele kost en disutiliteit-*penalty*), het uitzetten van het risico-gestratificeerd screenen (d.w.z. iedereen valt in de *default*-groep), de verwachte impact van populatie groei door migratie, en specifieke model-restricties zoals een gesloten cohort (d.w.z. geen nieuwe instroom van screeners) en een verkorte tijdshorizon (waarbij kosten en baten verzameling beperkt wordt tot 20 en 50 jaar).

De opties om vals-positieve uitslagen, risicogroepen, en toekomstige populatie groei door migratie hebben geen substantiële impact op de kosteneffectiviteit. Wel zijn cohort restricties (een cohort van 50-69, en tijdshorizonnen van 20 en 50 jaar) van grote invloed op de IKER. Dit is echter te verwachten, gezien deze instellingen een rem plaatsen op de mogelijke baten van screening die kunnen plaatsvinden. Tenslotte is de IKER het laagst wanneer geen rekening wordt gehouden met de kwaliteit van levensjaren; € 4,755 per jaar.

3.2.2 Uitbreiding Screening versus huidige Screening

De evaluatieresultaten van de Screening Uitbreiding (Scenario C: 45 tot 74 jaar oud) tegenover de Huidige Screening (Scenario B: 50 tot 69 jaar oud) staan in *tabel 4* op de volgende pagina. Hierbij zijn dezelfde model opties meegenomen, alsmede de afweging om enkel uit te breiden naar de jongere doelgroep (45 tot 49 jaar) en enkel naar de oudere doelgroep (69 tot 74 jaar). De vergelijking tussen de Screening Uitbreiding en Geen Screening is terug te vinden in *appendix B.1*.

Het uitbreiden van screening is volgens de meest realistische opzet van het model kosteneffectief, hoewel de marges kleiner zijn. Dit is op zichzelf te verwachten, gezien de incrementele baten proportioneel lager zijn in deze vergelijking. Het enkel uitbreiden naar enkel jongere of enkel oudere doelgroepen is geen gepland scenario, maar geeft aan dat in deze voorspellingen de grootste baten gegenereerd worden door de uitbreiding naar de jongere doelgroep (De uitbreiding naar enkel ouderen genereert negatieve baten, met name omdat de disutiliteiten verbonden aan de behandeling van kanker uniform zwaar wegen. In realiteit is het aannemelijk dat ouderen wellicht een minder zwaar behandeling regime ontvangen). Indien gekeken wordt naar de uitkomst “€ per gewonnen levensjaar” zou de screening uitbreiding een investering zijn van € 8,066 per gewonnen levensjaar.

Uitbreiding Screening versus Huidige screening

Analyse	Incrementele Kosten (€)	Incrementele Baten (QALY)	IKER (€/QALY)
Basecase, Maatschappelijk	€ 280,232,425	16,356	€ 17,133
Basecase, Gezondheidszorg	€ 265,682,493	16,356	€ 16,244
Basecase, Enkel jonger	€ 141,128,226	13,140	€ 10,740
Basecase, Enkel ouder	€ 165,639,708	4,633	€ 35,752
Uitkomstmaat Levensjaren	€ 265,682,493	17,328	€ 15,333 *
Zonder vals-positieve penalties	€ 268,473,087	17,017	€ 15,777
Zonder Risicogroepen	€ 259,544,600	15,691	€ 16,541
Geen migratie aanpassing	€ 105,896,885	2,255	€ 46,961
Restrictieve cohort (50-69 jaar)	€ 205,245,073	3,148	€ 65,199
tijdshorizon 20 jaar	€ 256,769,136	11,575	€ 22,183
tijdshorizon 50 jaar	€ 265,682,493	32,937	€ 8,066

Tabel 4 Kosteneffectiviteit Scenario C versus B.

*NB. Hierbij is de uitkomstmaat levensjaren (*life-years gained*) zonder Quality of Life correctie.

3.3 Sensitiviteitsanalyse

Zoals genoemd in sectie 2.7 zijn er verscheidene sensitiviteitsanalyses uitgevoerd. Deze analyses geven weer hoe robuust de IKER-resultaten zijn tegenover de ingevoerde parameters en specifieke model opties. Er zijn drie specifieke typen sensitiviteitsanalyse uitgevoerd: *micro-scenario analyse* (zoals meer/minder spontane screening, MRI-scan gebruik, DCIS progressie kans en participatie verhogende campagnes), *One-way Sensitivity analyses* (waarbij telkens de waarde van 1 parameter-cluster verhoogd of verlaagd wordt met -25% of +25%), en de *Probabilistische Sensitiviteit Analyses* (waarbij alle parameters *tegelijkertijd* kunnen variëren binnen bepaalde onzekerheidsmarges). Deze laatste vorm, de PSA, vat de resultaten samen van duizenden simulaties. De *micro-scenario analyse* en de *One-Way Sensitivity* tabellen en diagrammen zijn terug te vinden in *appendix B.2 en B.3*. De belangrijkste conclusies hiervan worden hieronder toegelicht.

3.3.1 Impact van micro-scenarios.

Enkele parameters zijn niet zozeer berekend op basis van technische gegevens, maar zijn discretionair of onzeker, maar hebben een sterk sturend effect binnen het model. Bijvoorbeeld een hypothetisch participatie-verhogende campagne (discretionair, een extra investering om screening participatie te verhogen), of de *DCIS progressie kans naar BK st. I* en de *portie BVO-screenings die in Scenario A spontaan zal gaan screenen*.

MRI-scan gebruik als proportie van de afgenomen screening testen heeft de grootste impact op de IKER. Dit komt puur uit het feit dat de MRI-scan kosten een significante portie van de totale incrementele screening kosten opmaken. Een groter risico dat DCIS kan ontwikkelen tot borstkanker heeft een positieve impact op zowel de kosten als baten. Een grotere progressie-kans van DCIS houdt impliciet in dat er minder *overscreening* optreedt, dus het is begrijpelijk dat dit de IKER positief beïnvloedt. De proportie huidige screeners die in Scenario A blijft screenen heeft een veel beperktere impact. Een absolute toename van +20% op de huidige aanname portie screeners (50%) heeft bijvoorbeeld slechts een verhoging van de IKER van 1%. Een absolute afname van 20% verlaagd de IKER met 1.3%. Deze parameter heeft wel degelijk een grote impact op de *incrementele kosten en baten*, maar deze impact loopt zeer gelijkaardig op, waardoor de IKER als ratio van deze incrementele kosten en baten nauwelijks verandert. Tenslotte zijn participatie verhogende campagnes bij bescheiden bedragen en effecten (€50,000 per jaar voor +1% / +2.5% participatie en €100,000 per jaar voor +3% en +4%) ook kosteneffectief. Wel moet opgemerkt worden dat het model dit enkel kan berekenen als voortdurende i.p.v. tijdelijke programma's. Echter zou dit verschil

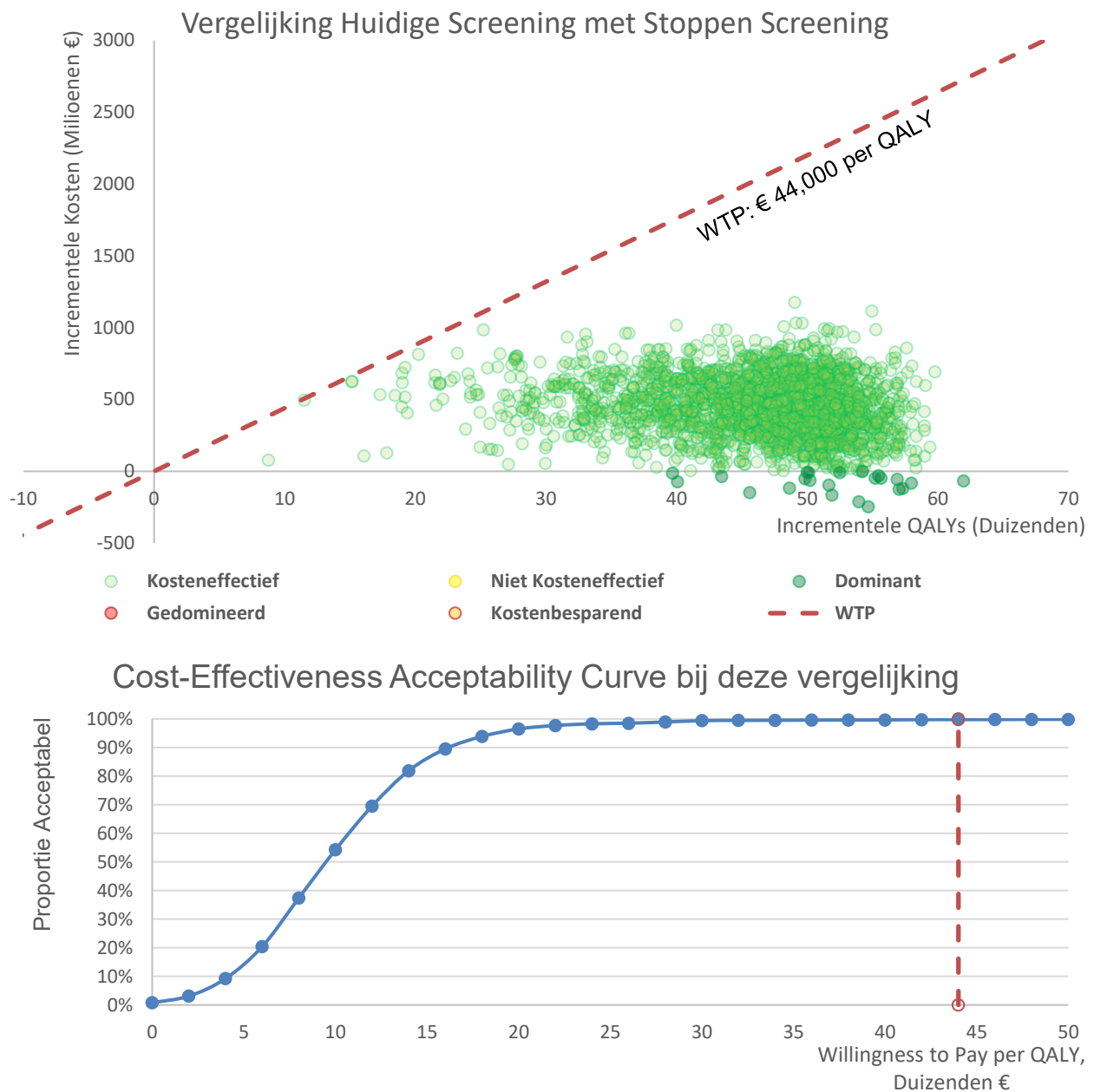
op basis van kosteneffectiviteit verwaarloosbaar moeten zijn. In *Appendix B.2* zijn de precieze wijzigingen en gevolgen in tabelvorm terug te vinden. In alle situaties is zowel huidige screening als uitgebreide screening kosteneffectief gebleven.

3.3.2 One-Way Sensitiviteit van parameters

De *One-Way* analyse varieert de verschillende technische parameters (zoals kosten, utiliteiten, en epidemiologische parameters) in dit model om de gevolgen op de kosten en baten te onderzoeken. Deze parameters zijn telkens verhoogd of verlaagd met +25% of -25%. De IKER is het gevoeligst voor de *incidentie van borstkanker*, waarbij een afname in de incidentie van 25% de IKER met ~26% verhoogd. Dit is intuïtief, indien borstkanker zeldzamer wordt heeft het gezondheidseconomisch minder nut om te investeren in een screening programma. Hierna is de *kans op symptomen* het belangrijkste. Een afname van 25% in de kans op symptomen verlaagd de IKER met ~11.5%. Ook dit is begrijpelijk, indien de kans op symptomen afneemt neemt ook het relatieve nut van screening toe. De kosten voor een digitale mammografie en die voor een MRI scan staan respectievelijk op de 3^e en 5^e plaats. Deze kosten bepalen voor een groot gedeelte de screening-gerelateerde kosten en hebben hiermee een grote impact op de kosteneffectiviteit. Tenslotte staat de responsegraad op de vierde plaats. Een toename van 25% in de responsegraad verhoogd de IKER met ~8.5%. Dit volgt uit de observatie dat borstkanker screening fundamenteel een investering is in de gezondheid vanuit een gezondheidseconomisch perspectief.

3.3.3 PSA Scenario B versus Scenario A

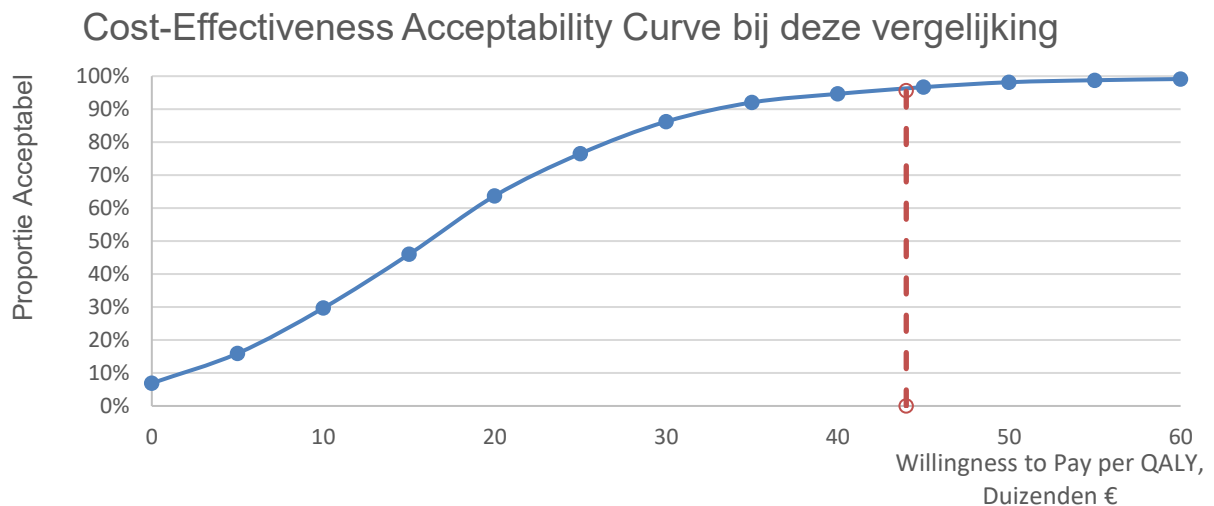
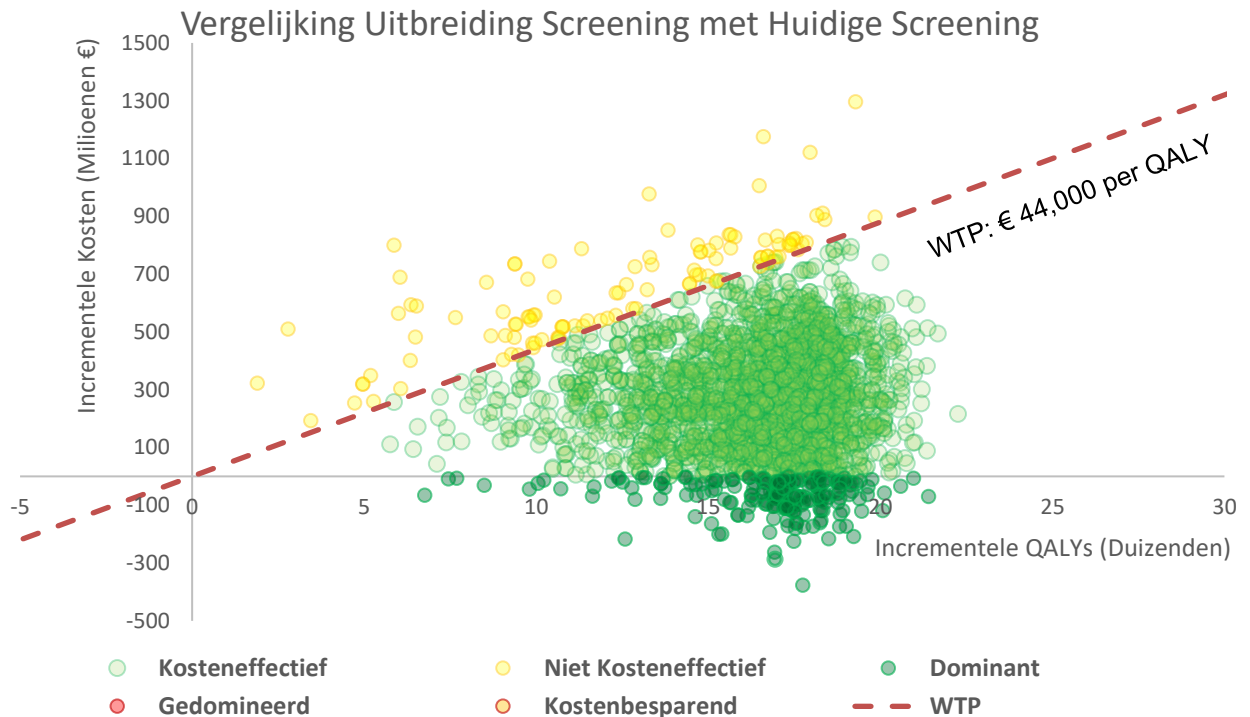
Hiernaast zijn er ook Probabilistische Sensitiviteit Analyses uitgevoerd, waarbij meerdere parameters simultaan kunnen variëren op een quasi-willekeurige manier. Hiermee kan de spreiding van duizenden simulaties statistisch worden geanalyseerd, waarmee de robuustheid van de resultaten kan worden bepaald. Deze PSA resultaten worden weergegeven in scatterplots op de IKER kosteneffectiviteitsvlak (zoals op figuur 1 op pagina 5). Tenslotte geeft de Cost-Effectiveness Acceptability Curve weer welke proportie van de simulaties kosteneffectief is voor verschillende *Willingness-To-Pay thresholds*. De proportie *dominante* IKERs is op te maken uit de nulwaarde op de y-as (dat wil zeggen, de proportie *altijd* acceptabel) en de proportie *gedomineerde* IKERs uit het maximum van de curve (*nooit* acceptabel, ongeacht de WTP).



Grafiek 2: Scatterplot en CEAC van de vergelijking Huidige Screening met Stoppen Screening

De evaluatie van het huidige programma is uiterst consistent, waarbij 100% van de 3000 simulaties een investerende IKER vormen, waarbij uiteindelijk 99.80% van de IKERs onder € 44,000 blijven. Het gemiddelde van deze IKERs is € 10,011 en ligt zeer dicht bij de deterministische schatting. Een insignificant kleine portie (0.77%) van de IKERs is dominant.

3.3.4 PSA Scenario C versus Scenario B



Grafiek 3: Scatterplot en CEAC van de vergelijking Uitbreiding Screening met Huidige Screening

De evaluatie van de uitbreiding van het screening programma is de spreiding gevarieerder. 93.1% van de simulaties betreft een investerende IKER met een gemiddelde waarde van € 18,597. Tevens is 6.9% dominant. Tezamen zijn er 96.4% van de IKERs onder de grenswaarde van € 44,000. De spreiding van deze resultaten geeft aan dat er meer onzekerheid bestaat omtrent de impact van de uitbreiding op de kosten, echter is het in alle gevallen een positieve verbetering van de gezondheid.

3.4 Resultaat validatie

In deze sectie worden additionele model uitkomsten gerapporteerd. Deze resultaten geven zowel additionele context aan de kosteneffectiviteit, als aangrijppunten voor het vergelijken van de gesimuleerde resultaten tegenover gerapporteerde cijfers omtrent bijvoorbeeld incidentie van borstkanker. In de eerste sub-sectie worden het aantal screenings en detecties dieper toegelicht. In de tweede sub-sectie wordt de relatieve impact van verschillende kostenposten duidelijker gemaakt. De laatste sub-sectie licht de impact van screening op relatieve sterfte door borstkanker toe.

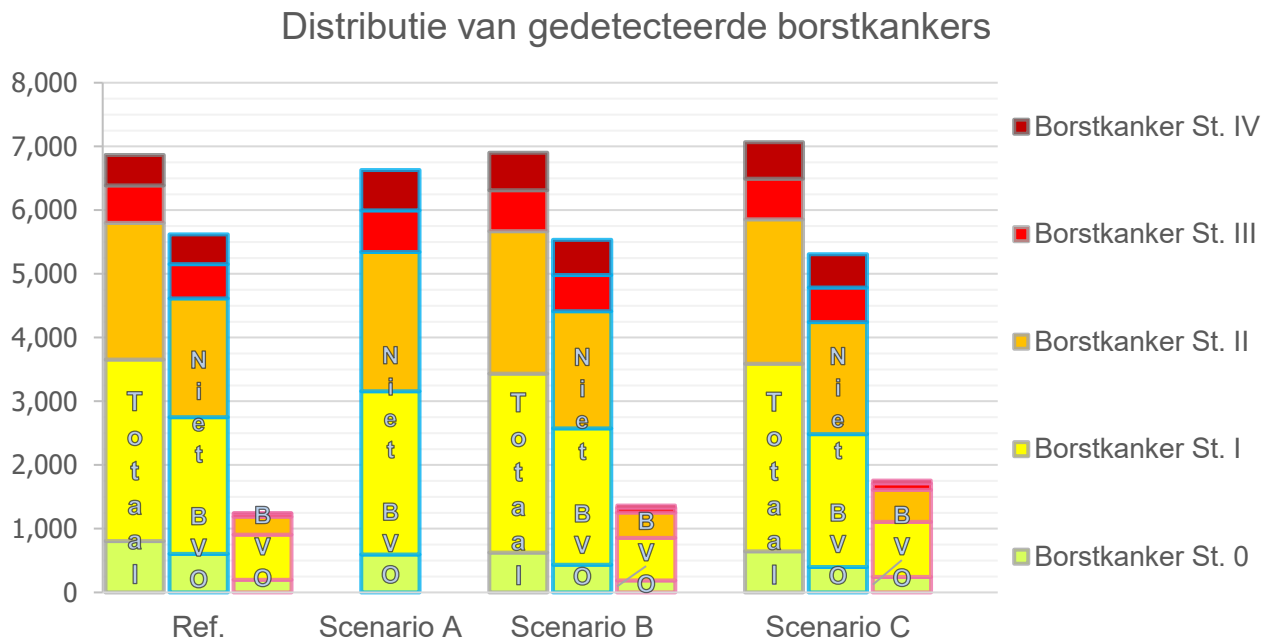
3.4.1 Detecties van borstkanker

In Tabel 5 worden het aantal uitgevoerde screenings (binnen en buiten het BVO), MRI-scans, en resulterende vals positieven toegelicht. Het aantal borstkanker detecties dat voortkomt uit deze detectie pogingen worden in de tweede helft van deze tabel getoond. Dit zijn de jaarlijkse hoeveelheden gemiddeld over de eerste 25 simulatie jaren. Ter vergelijking zijn er in 2019 van de (totale) doelgroep Heracles 222,234 screenings uitgevoerd binnen het BVO, waarbij de totale detectie graad 5.7 was. Bij deze doelgroep waren er 78,013 screenings buiten het BVO uitgevoerd.

Model detectie (pogingen)				
	Screenings (Buiten BVO)	Screenings (Binnen BVO)	MRI Scans	Vals Positieve uitslagen
Scenario A	158,785	0	64,408	3,932
Scenario B	72,881	225,232	94,559	5,861
Scenario C	72,530	300,237	116,061	7,237
Model detectie (events)				
	Detecties (Buiten BVO)	Detecties (Binnen BVO)	Detecties (totaal)	Detectiegraad (BVO cases per 1000)
Scenario A	6,301	0	6,301	0.0
Scenario B	5,282	1,285	6,567	5.7
Scenario C	5,073	1,649	6,722	5.6

Tabel 5: Detectie pogingen en borstkanker detecties, per model jaar (gemiddelde van 25 model jaren).

Hierbuiten is duidelijk uit deze tabellen dat er bij meer/minder screening detecties verplaatsen naar detecties binnen het BVO vanuit detecties die hierbuiten gemaakt worden. Ook is duidelijk dat er relatief veel screenings bijkomen in het uitbreidings-scenario, met hierdoor ook een verlaging in de gemiddelde detectie graad.



Grafiek 4: Distributie van gedetecteerde borstkanker naar stadia en detectie route.

Het referentie punt zijn het 5-jaar gemiddelde van de gerapporteerde jaarincidentie van het BCR.

De distributies van gedetecteerde kankers worden in Grafiek 1 getoond voor de drie scenario's, verspreid per stadia en detectie route (Wel/Niet BVO). Tevens is er ter vergelijking de distributie van gedetecteerde als gewogen gemiddelden van de laatste 6 rapport jaren (2022 – 2018). Hierbij is het met name van belang dat de distributie van gedetecteerde kankers vanuit de scenario's (aantallen per jaar, gemiddelde van de eerste 25 simulatie jaren) niet substantieel afwijkt van de verwachtingen op basis van het referentie punt. Tevens is uit deze grafiek zichtbaar dat bij het beëindigen van het screeningsprogramma een groot gedeelte van de detecties zou verplaatsen naar detecties buiten het BVO. Wel is hierbij de relatieve distributie naar stadia minder gunstig omdat kankers in de regel later gedetecteerd worden. Omgekeerd is er bij de uitbreiding van screening een kleine verhoging van het totaal aantal gedetecteerde kankers, maar is ook de spreiding in stadia gunstiger ten opzichte van de huidige screening.

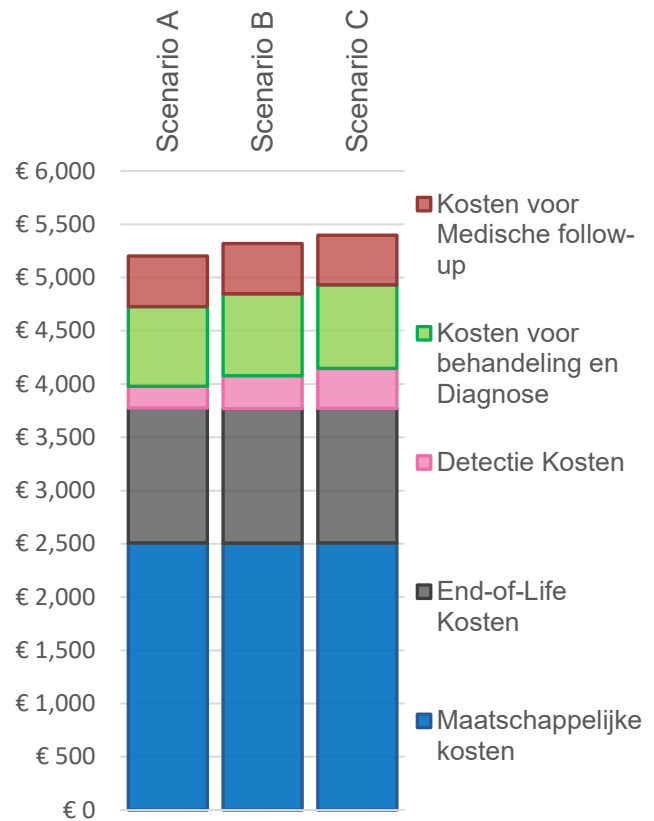
3.4.2 Distributie van de kosten

In grafiek 2 worden de spreiding van de kosten per scenario verduidelijkt naar de maatschappelijke kosten, de kosten gelinkt aan sterfgevallen (End-Of-Life kosten), de detectie kosten (zowel de kosten voor het BVO als alle andere kosten die voortkomen uit het detecteren van borstkanker), de kosten voor behandeling en diagnose (ook wel treatment kosten), en de kosten voor de medische follow-up na de primaire behandeling van borstkanker. Deze kosten zijn gedeeld door het aantal personen in het model om tot de kost per persoon te komen.

In de *appendix B.4* zijn deze laatste drie kostencategorieën nog verder gespreid in specifieke kankers en detectie processen. Op volgorde van Scenario A naar B naar C zien wij dat de totale kosten toenemen met meer screenen. Meer screenen bespaart kosten voor follow-up en End-of-Life kosten, maar verhoogt de kosten voor de behandeling en detectie van borstkanker. De maatschappelijke kosten nemen in eerste instantie af tussen Scenario A en Scenario B. Echter nemen deze kosten weer toe tussen Scenario C en Scenario B. De dynamiek hierachter is complex, maar komt neer op het feit dat er met meer screening uiteindelijk meer mensen vrij nemen van het werk voor de behandeling en follow-up, wat niet volledig gecompenseerd wordt door het feit dat de borstkankers zich in een gunstig stadium bevinden.

Binnen de detectie kosten zijn de vaste kosten voor het BVO van slechts van geringe invloed. Met name de kosten voor MRI Scan gebruik en de kosten voor digitale mammografieën zijn de voornaamste factoren in deze cluster van kosten.

Geconsolideerde kosten (p.p.)

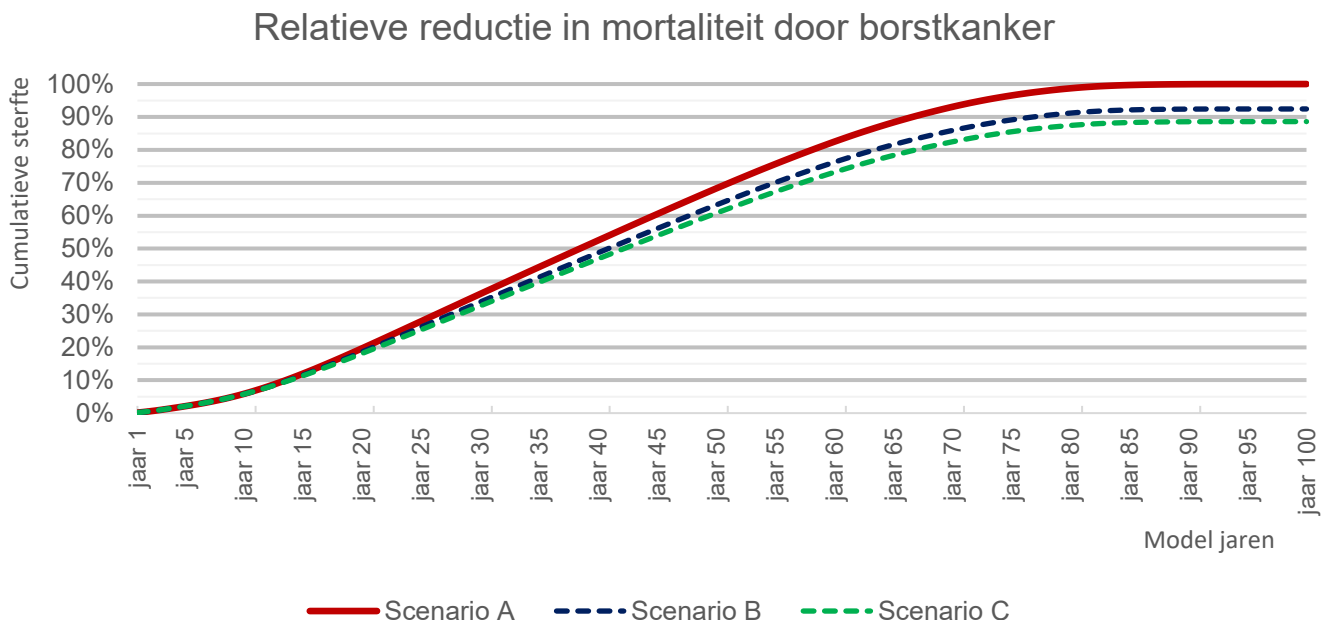


Grafiek 5: Spreiding van de kosten per scenario per persoon.

3.4.3 Mortaliteitsreductie door screening

De berekening van de relatieve reductie in sterfte door borstkanker verloopt op een andere voet dan het voorgaande rapport. Allereerst is er in de huidige evaluatie sprake van een populatie die voor een groot gedeelte al veelvuldig gescreend is, waardoor de relatieve impact van ‘doorgaan’ met screening lager uitvalt. Of technisch gezien is de impact op sterfte door borstkanker van ‘nu stoppen’ met screenen minder groot is dan ‘nooit screenen’ in de voorgaande evaluatie.

Hierbuiten is er ook een verschil in hoe het behandelproces van borstkanker is vormgegeven. In de eerste plaats is borstkanker behandeling in geringe mate verbeterd, waardoor algehele sterfte door borstkanker in alle scenario’s afneemt. Daarnaast is het in dit model mogelijk dat borstkanker tussen detectie en behandeling start in stadium doorontwikkeld. Dit zou anders het oneigenlijke gevolg hebben dat simpelweg het detecteren van borstkanker al een remmende werking heeft op de progressie. Tenslotte spelen ook de nooit-screenrs een grotere rol in het huidige model, waardoor ook hierdoor de impact van screening relatief afneemt. Desalniettemin heeft zowel de huidige screening als een uitbreiding van het programma een duidelijke impact op de relatieve sterfte aan borstkanker (zoals zichtbaar in grafiek 3). Het voortzetten van screening reduceert borstkanker gerelateerde sterfte met een additionele 7.66%. Het uitbreiden van screenen reduceert de relatieve sterfte verder met een additionele 4.15%.



Grafiek 6: Relatieve sterfte aan borstkanker binnen model cohort.

Waarden zijn relatief t.o.v. Scenario A.

4. Discussie en Conclusie

4.1 Inleiding

In dit rapport zijn de methodiek en bevindingen beschreven van de gezondheidseconomische evaluatie van het Vlaams Bevolkingsonderzoek borstkanker. Hierbij is apart gekeken naar de kosteneffectiviteit van het huidige screeningsprogramma, en naar de kosteneffectiviteit van een uitgebreid programma (45- tot 74-jarigen). De Incremental Cost-Effectiveness Ratio (IKER) van het huidige programma is € 9,679 per QALY vanuit het maatschappelijk perspectief, en € 10,033 per QALY vanuit het gezondheidszorg perspectief in vergelijking met geen screening. Het uitgebreide programma heeft een hogere IKER, € 17,133 per QALY maatschappelijk, en € 16,244 per QALY vanuit het gezondheidszorg perspectief in vergelijking met het huidige programma. In deze sectie worden deze resultaten verder besproken.

4.2 Discussiepunten

De voorgaande evaluatie uit 2015 schatte de IKER op € 28,439 (*€ 35,956 geïndexeerd naar 2024 €*), waarmee het screeningsprogramma in vergelijking met andere Europese landen 2 – 3 keer minder kosteneffectief was. In contrast met de voorgaande evaluatie is de huidige evaluatie rooskleuriger. Zoals besproken in sectie 2 kan dit voortkomen uit verscheidene bronnen: het gebruik van nieuwe data, een complexere modelstructuur, en het meenemen van een *Lifetime* horizon voor de kosten en baten. Dit laatste heeft waarschijnlijk de grootste impact op de huidige resultaten, gezien een tijdshorizon van 20 jaar in dit model een soortgelijke IKER oplevert (€ 27,372). Deze huidige resultaten sluiten ook aan bij andere Europese schattingen van de kosteneffectiviteit van borstkanker screening, waarbij de IKER vaak rond de € 10,000 valt [19, 20]. Desalniettemin is de huidige model insteek relatief conservatief gebleven in de aannames in wat er gebeurt bij een beëindiging van het screeningsprogramma en bij de uitbreiding van het programma.

Bij een hypothetische beëindiging van het programma is aangenomen dat 50% van de huidige screeners blijvend opportunistisch blijft screenen (aanpasbaar in model). Dit is een aanname gemaakt op basis van de werkgroep vergaderingen, maar is in vergelijking met de schattingen van spontane screening uit 2015 ruim 2 keer zo hoog. Ook bij een uitbreiding naar 45 tot 74-jarigen is er zowel in het bepalen van de screening deelname als bij de epidemiologische basis conservatief gewerkt. Zowel de jongere als oudere groep nemen minder deel aan screening in vergelijking tot de huidige cohort van 50 tot 69-jarigen. Ook heeft de jongere doelgroep een relatief hogere prevalentie van DCIS. Hoewel de rol van DCIS in het krijgen van borstkanker nog een punt van onzekerheid is, is het in dit model ook conservatief behandeld als voornamelijk een bron

van *overscreening*. Ook heeft de behandeling en Follow-up van DCIS een negatieve impact op de maatschappelijke kosten, en heeft de detectie van een indolente DCIS een net-negatieve impact op de QALYs. Ondanks de conservatieve houding ten opzichte van dit soort aannames is ook de uitbreiding naar een grotere demografische cohort kosteneffectief. Dit sluit aan bij de aanbevelingen vanuit de Europese Unie [7], dat deze uitbreiding aanbeveelt voor alle lidstaten.

Wel verdient deze uitbreiding een aantal kanttekeningen. Hoewel de uitbreiding als geheel kosteneffectief is, is het in de meeste simulaties wel een additionele investering in borstkanker behandeling. Ook is het vanuit de kosteneffectiviteit met name de uitbreiding naar de jongere doelgroep dat de meeste baten oplevert (hoewel ook enkel uitbreiden naar de oudere doelgroep kosteneffectief zou zijn). De uitbreiding heeft ook een negatieve impact op *overscreening* (met name bij de oudere doelgroep) en vals-positieve resultaten (met name bij de jongere doelgroep). Hoewel de uitbreiding een gunstig effect heeft op de volksgezondheid heeft het hiermee een negatieve impact op bepaalde Kritische Prestatie-Indicatoren van het screeningsprogramma. Zo zou bijvoorbeeld de proportie vals-positieve resultaten stijgen, zonder dat dit toewijsbaar is aan de kwaliteit van het screening programma. Het is belangrijk dit niet te vergeten bij het evalueren van een uitbreiding. Ook kan de huidige studie niet voorzien of een uitbreiding nog verdere gevolgen heeft op het gedrag van deelnemers.

Dit sluit aan bij zowel een voordeel en nadeel van dit type model structuur, namelijk dat cohorten uniform gedrag vertonen over tijd, en homogeen zijn binnen de cohort. Dit houdt in dat screeningsgedrag, borstkanker epidemiologie, behandelingen, etc. allemaal constant blijven gedurende de looptijd van het model. Hoewel dit een standaard is voor gezondheidseconomische evaluaties, betekent dit dat de kosteneffectiviteit van een beleid onderhevig is aan toekomstige veranderingen. Tevens heeft het modelaspect van een homogene cohort ook een limitatie in bepaalde dynamieken. Zo is er bijvoorbeeld een proportie *nooit-screen*ers die in dit model niet expliciet *nooit* deelneemt aan screening. Hier is in de geaggregeerde kosten en baten rekening mee gehouden, maar zorgt ervoor dat dit model niet de volledige complexe dynamiek van screening kan benaderen. Zo heeft een participatie campagne een verlagend effect op de IKER in het uitgebreide screeningsprogramma, maar een verhogend effect in het huidige programma. Dit kan gedeeltelijk komen omdat het model deze procentuele verhoging in deelname niet specifiek kan toespitsen op mensen die nooit of uiterst onregelmatig screenen. De conclusie is voor beide scenario's onverminderd dat een participatie verhogende campagne kosteneffectief is, hoewel de IKER voor deze campagnes een grotere onzekerheidsmarge moet heeft.

Buiten de intrinsieke technische capaciteiten van een Markov-type model is de kosteneffectiviteit van borstkanker screening met name gevoelig voor het gebruik van MRI-scans bij vrouwen met hoog-densiteit borstweefsel. Het *minder/meer* gebruiken van MRI-scans veroorzaakt een grote *verlaging/verhoging* van de incrementele kosten, en daarmee een *verbetering/verslechtering* van de IKER. Ook dit is ondervonden in overige studies [19, 20] waar MRI-scans een soortgelijke impact hebben op de incrementele kosten. Dit houdt in dat eventuele prijsstijgingen gekoppeld met een toename in de inzet van MRI-scans een aanleiding kunnen zijn voor het herzien van de kosteneffectiviteit. Ditzelfde geldt voor positieve ontwikkelingen. Er komen steeds meer indicaties dat *Artificial Intelligence* (AI) algoritmes zowel goedkoper als effectiever borstkanker kunnen detecteren op digitale mammografieën [21]. Dit zou in het kader van bevolkingsscreening de kosteneffectiviteit zeer gunstig kunnen beïnvloeden en tegelijkertijd de toegenomen werkdruk op radiologen verlichten.

Buiten deze kanttekeningen zijn de resultaten van deze analyse eenduidig en coherent met de verwachtingen op basis van literatuur. Het huidige screeningsprogramma is kosteneffectief, en een uitbreiding van de doelgroep is eveneens kosteneffectief. Deze resultaten zijn robuust tegen enkelvoudige en meervoudige wijzigingen in de invoer parameters. De huidige screening is in ~99% van de gevallen kosteneffectief bij een threshold van €44,000 per QALY. De spreiding van IKERs bij de uitbreiding is breder, waarbij een 6.9% van de simulaties dominant is (d.w.z. altijd kosteneffectief). Van de resterende proportie is 96.4% kosteneffectief bij de gebruikelijke threshold.

4.3 Eindconclusie

Op basis van deze gezondheidseconomische evaluatie concluderen wij dat het huidige screeningsprogramma waarbij gescreend wordt tussen 50 en 69 jaar kosteneffectief is vanuit het maatschappelijk perspectief met een IKER van € 9,679.00 per QALY en € 4,755 per gewonnen levensjaar in vergelijking met geen screening. Een uitbreiding van dit screeningsprogramma waarbij gescreend wordt tussen 45 en 74 jaar is eveneens kosteneffectief tegenover het huidige programma, met een IKER van € 17,133 per QALY en € 8,066 per gewonnen levensjaar. Deze resultaten zijn robuust tegen variaties in de invoer parameters.

5. Referenties

- [1] BCR. (2024, Mei). Belgian Cancer Registry; Tabellen op jaarbasis. Belgian Cancer Registry; Tabellen Op Jaarbasis. From http://kankerregister.org/Statistieken_tabellen_jaarbasis, accessed on 12/5/2024.
- [2] Momenimovahed, Z., & Salehiniya, H. (2019). Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 11, 151–164.
<https://doi.org/10.2147/BCTT.S176070>
- [3] McGuire, A., Brown, J. A., Malone, C., McLaughlin, R., & Kerin, M. J. (2015). Effects of age on the detection and management of breast cancer. *Cancers*, 7(2), 908-929.
- [4] ECIS - European Cancer Information System, From <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>, accessed on 8/5/2024, © European Union, 2024
- [5] Basu P, Lucas E, Carvalho AL, Sauvaget C, Muwonge R, Herrero R, Sankaranarayanan R (2019). Cancer Screening in Five Continents. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. From: <https://canscreen5.iarc.fr>, accessed 16/5/2024.
- [6a] CvKO. (2020). Jaarrapport 2019. Bevolkingsonderzoek Vlaanderen. From <https://borstkanker.bevolkingsonderzoek.be/sites/default/files/2022-12/Jaarrapport%202019.pdf>, accessed on 8/5/2024
- [6b] CvKO. (2022). Jaarrapport 2021. Bevolkingsonderzoek Vlaanderen. From <https://borstkanker.bevolkingsonderzoek.be/sites/default/files/2022-12/Jaarrapport%202019.pdf>, accessed on 8/5/2024
- [6c] CvKO. (2023). Jaarrapport 2022. Bevolkingsonderzoek Vlaanderen. From <https://borstkanker.bevolkingsonderzoek.be/sites/default/files/2022-12/Jaarrapport%202019.pdf>, accessed on 8/5/2024
- [7] European Commission Directorate-General for Health and Food Safety. Proposal for a Council Recommendation (CR) on strengthening prevention through early detection: a new approach on cancer screening replacing CR 2003/878/EC. From https://health.ec.europa.eu/publications/proposal-council-recommendation-crstrengthening-prevention-through-early-detection-new-approach_en
- [8] M. Fobelets, L. Pil, K. Putman, L. Annemans (2016). Eindrapport: De kosteneffectiviteit van het bevolkingsonderzoek borstkanker in Vlaanderen: gezondheidseconomische evaluatie.
- [9] Drummond, M. F., Sculpher, M. J., Claxton, K., Stoddart, G. L., & Torrance, G. W. (2015). *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford university press.
- [10] Lelie, M., Parmentier, R., Simoens, S., Annemans, L., & Putman, K. (2024). Cost-utility analysis of expanding the colorectal cancer screening policy in Flanders. *Public Health*, 231, 142-147.
- [11] Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering. (RIZIV). Nomensoft: Nomenclatuur en pseudonomenclatuur van de geneeskundige verstrekkingen. From <https://webapps.riziv-inami.fgov.be/Nomen/nl/search>, accessed 28/04/2024.
- [12] Broekx, S., Hond, E. D., Torfs, R., Remacle, A., Mertens, R., D'Hooghe, T., ... & Simoens, S. (2011). The costs of breast cancer prior to and following diagnosis. *The European Journal of Health Economics*, 12, 311-317.

- [13] UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. accessed on 21/04/2024.
- [14] 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.
- [15] Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Risk Factors-Attributable Cancer Burden Estimates 2010–2019. Seattle, United States of America: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2022.
- [16] Kaur, M. N., Yan, J., Klassen, A. F., David, J. P., Pieris, D., Sharma, M., ... & Xie, F. (2022). A systematic literature review of health utility values in breast cancer. *Medical Decision Making*, 42(5), 704-719.
- [17] Li, L., Severens, J. L., & Mandrik, O. (2019). Disutility associated with cancer screening programs: a systematic review. *PloS one*, 14(7), e0220148.
- [18] Garmyn B, Govaerts F, Peremans L, Van Goethem M, Van Hal G, Van Limbergen E, Tjalma W. (2016) Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Borstkankerscreening. Antwerpen: Domus Medica.
- [19] Mühlberger, N., Sroczynski, G., Gogollari, A., Jahn, B., Pashayan, N., Steyerberg, E., ... & Siebert, U. (2021). Cost effectiveness of breast cancer screening and prevention: a systematic review with a focus on risk-adapted strategies. *The European Journal of Health Economics*, 22(8), 1311-1344.
- [20] Rashidian, A., Barfar, E., Hosseini, H., Nosratnejad, S., & Barooti, E. (2013). Cost effectiveness of breast cancer screening using mammography; a systematic review. *Iranian journal of public health*, 42(4), 347.
- [21] McKinney, S. M., Sieniek, M., Godbole, V., Godwin, J., Antropova, N., Ashrafian, H., ... & Shetty, S. (2020). International evaluation of an AI system for breast cancer screening. *Nature*, 577(7788), 89-94.