



Kosteneffectiviteitsanalyse primaire hrHPV-screening zonder versus met hrHPV-zelftest

Kirsten Rozemeijer, MSc

Dr. Joost van Rosmalen, MSc

Steffie K. Naber, MSc

Dr. Corine Penning, MSc

Dr. Inge M.C.M. de Kok, MSc

Dr. Marjolein van Ballegooijen, arts

Afd. Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC, Rotterdam

1 februari 2013

INHOUDSOPGAVE

Inleiding

Hoofdstuk 1: Algemene aannames

- Terminologie
- Modelbeschrijving
- Aannames met betrekking tot proces
- Aannames met betrekking tot testeigenschappen
- Aannames met betrekking tot kosten
- Verrichte analyses

Hoofdstuk 2: Resultaten base-case analyses en sensitiviteitsanalyses: substitutie en testeigenschappen (sensitiviteit en specificiteit) hrHPV-zelftest.

Hoofdstuk 3: Resultaten sensitiviteitsanalyses: kosten (huisartskosten, hrHPV-zelftestkit en laboratoriumkosten (office-based hrHPV-test en hrHPV-zelftest)).

Hoofdstuk 4: Resultaten sensitiviteitsanalyses: compliance hrHPV-zelftest.

Hoofdstuk 5: Beschouwing

- Consequenties van onzekerheden binnen de aannames
- Samenvatting
- Disclaimer

Referenties

Bijlage 1: Tabel met aantal uitnodigingen, aantal testen (primair, triage) en aantal verwijzingen: sensitiviteitsanalyses substitutie, sensitiviteit en specificiteit.

Bijlage 2: Tabel met aantal diagnoses (CINI/II/III, BMHK en aantal sterftes aan BMHK): sensitiviteitsanalyses substitutie, sensitiviteit en specificiteit.

Bijlage 3: Tabel met verdisconteerde effecten (aantal gewonnen LYs en QALYs), verdisconteerde kosten en verdisconteerde kosten per gewonnen LY/QALY: sensitiviteitsanalyses substitutie, sensitiviteit en specificiteit.

Bijlage 4: Figuren met uitkomstmaten (aantal CINI/II/III en BMHK diagnoses, sterfte aan BMHK, aantal gewonnen LYs en QALYs, kosten en kosten per gewonnen LY en QALY): sensitiviteitsanalyses substitutie, sensitiviteit en specificiteit

INLEIDING

Vrouwen tussen de dertig en zestig jaar krijgen eens in de vijf jaar een uitnodiging voor een uitstrijkje. Met behulp van het uitstrijkje wordt gekeken of er afwijkingen zijn die kunnen wijzen op een voorstadium van baarmoederhalskanker (BMHK). Op 24 mei 2011 heeft de Gezondheidsraad (GR) een advies uitgebracht over screening naar BMHK. In het advies concludeert de GR dat het uitstrijkje onderzocht moet worden op de aanwezigheid van hoogrisicotypen (hr) van het Humaan Papillomavirus (HPV) in plaats van met behulp van cytologie (microscopisch celonderzoek).

Het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft hierop het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB) van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) gevraagd een uitvoeringstoets uit te voeren. Deze uitvoeringstoets is bedoeld om inzicht te verschaffen in en adviezen te geven over de wijze waarop de overgang naar het nieuwe bevolkingsonderzoek (BVO) plaats kan vinden, alsmede de maatregelen en voorbereidingen die hiervoor noodzakelijk zijn. Het CvB wil verder laten onderzoeken of het aanbieden van een hrHPV-zelftest aan niet-opkomende vrouwen kosteneffectief is. Meer dan een derde van de BMHK gevallen vindt immers plaats in niet-opkomende vrouwen¹⁻³.

Het aanbieden van de hrHPV-zelftest aan niet-opkomende vrouwen zal waarschijnlijk leiden tot een hogere opkomst, waardoor meer Cervicale Intra-epitheliale Neoplasie (CIN) laesies worden gevonden en wat uiteindelijk zal leiden tot minder BMHK gevallen en minder sterfte hieraan. Dit zal voornamelijk het geval zijn indien vrouwen die nooit eerder opkwamen voor het BVO, en daardoor een hoger risico op BMHK hebben in vergelijking met vrouwen die wel opkomen, de hrHPV-zelftest ondergaan. De kans bestaat echter dat er substitutie plaatsvindt: vrouwen die normaal meedoen aan het reguliere BVO zullen niet meer opkomen omdat zij weten dat zij in dat geval een hrHPV-zelftest toegestuurd krijgen. Bij een lagere sensitiviteit van de hrHPV-zelftest in vergelijking met de office-based test zou dit in de toekomst een hogere sterfte aan BMHK kunnen veroorzaken dan nu het geval is, terwijl bij een lagere specificiteit van de hrHPV-zelftest er een sterke toename in het aantal triagetesten en verwijzingen kan worden verwacht.

Het CvB heeft de afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg (MGZ) van het Erasmus MC opdracht gegeven te berekenen wat de effecten en kosten zijn van een nieuwe vorm van het BVO met de office-based hrHPV-test als primaire screeningstest indien tevens een hrHPV-zelftest wordt aangeboden aan niet-opkomende vrouwen. In het bijzonder zal er gekeken worden naar het effect van verschillende waardes voor de sensitiviteit en specificiteit van de hrHPV-zelftest in combinatie met verschillende percentages substitutie.

Er zijn voor zover bekend vier verschillende soorten hrHPV-zelftesten beschikbaar: de swab, de tampon, de brush en de lavage (spoeling). Onze testkarakteristieken en kosten zijn gebaseerd op de brush en de lavage, aangezien deze testen de beste testeigenschappen hebben. Het is waarschijnlijk dat er wat betreft prijs, sensitiviteit en specificiteit (kleine) verschillen tussen deze twee hrHPV-zelftesten bestaan. Hier zijn echter nog geen studies naar uitgevoerd en beide testen zijn nog steeds in ontwikkeling. In onze kosteneffectiviteitanalyse zullen we daarom niet op de vraag ingaan welke van de twee testen te prefereren valt. Waar mogelijk hebben we in onze aannames de gemiddelde waardes van de karakteristieken van de beide testen genomen.

Het Microsimulation Screening Analysis (MISCAN) model voor de evaluatie van screening op baarmoederhalskanker is gebruikt om de effecten en kosten te voorspellen die het gevolg zijn van de invoering van de hrHPV-zelftest voor niet-opkomende vrouwen van het BVO. Dit model is ook gebruikt om de kosteneffectiviteit van de implementatie van de hrHPV-test in Nederland te bepalen, beschreven in het rapport van de Gezondheidsraad⁴.

In Hoofdstuk 1 van dit rapport worden de algemene aannames beschreven die gehanteerd zijn bij het uitvoeren van deze berekeningen. In hoofdstuk 2, 3, 4 en 5 worden de uitkomsten van de base-case analyses en sensitiviteitsanalyses beschreven.

HOOFDSTUK 1: ALGEMENE AANNAMES

Terminologie

In het rapport wordt gerefereerd aan twee verschillende hrHPV-testen, namelijk de “office-based hrHPV-test” en de “hrHPV-zelftest”, die verschillen in de manier van materiaal verzamelen. Bij de office-based hrHPV-test wordt het materiaal verzameld bij de huisarts, terwijl de hrHPV-zelftest een zelf-afnametest is en het materiaal wordt verzameld door de vrouw zelf.

Om onderscheid te maken tussen de verschillende triagestappen zal er worden gesproken over een “primaire triage” (1^e triagestap; cytologie aansluitend op een hrHPV positieve test) en “secundaire triage” (2^e triagestap; vervolgonderzoek op 6 maanden bestaande uit cytologie), waarbij de soort test ook zal worden vermeld. Dit houdt in dat er in dit rapport gerefereerd wordt aan “primaire triage cytologie”, dan wel “secundaire triage cytologie”.

In het rapport wordt vaak gerefereerd aan kosten zonder verdere specificatie. Hiermee worden de totale kosten van het screeningsprogramma, triage, verwijzingen en behandelingen mee bedoeld.

Modelbeschrijving

Voor het advies van de GR hebben wij kosteneffectiviteitsberekeningen uitgevoerd met de baarmoederhalskanker versie van het microsimulation screening analysis (MISCAN) model. De in dit rapport gebruikte versie van dit model is bijgewerkt en verschilt enigszins ten opzichte van de versie die gebruikt is voor het GR-advies. De belangrijkste aanpassing die gedaan is, is het nauwkeurig bijstellen van de overlevingskans na de diagnose baarmoederhalskanker voor verschillende leeftijden. Hierdoor komt de sterfte als gevolg van baarmoederhalskanker voor alle leeftijden een fractie beter overeen met de werkelijkheid.

De modelaannames betreffen de demografie, het natuurlijk beloop van de ziekte, de testeigenschappen van cytologie en de hrHPV-test en de consequenties van vervroegde detectie en behandeling. De aannames voor de testeigenschappen worden vermeld in Tabel 1. Met behulp van MISCAN kunnen de verwachte effecten en kosten van alternatieve screeningsprogramma's berekend worden. De vrouwen die vanuit het rijksvaccinatieprogramma (RVP) uitgenodigd zijn zich te laten vaccineren tegen hrHPV, bereiken pas na de volledige invoering van het nieuwe bevolkingsonderzoek de screeningsleeftijd (eerste vrouwen in 2023). Om die reden wordt er voor de huidige analyses gebruik gemaakt van een populatiemodel voor de ongevaccineerde geboortecohorten die nog te maken krijgen met de screening op hrHPV. Die vrouwen worden geboren van 1 januari 1939 t/m 31 december 1992. Alle effecten en kosten van de gesimuleerde interventies worden meegenomen tot alle gesimuleerde vrouwen zijn overleden, dus levenslang.

Aannames met betrekking tot proces

Screening en triage

Voor vrouwen die een office-based hrHPV-test of een hrHPV-zelftest laten uitvoeren gelden dezelfde richtlijnen, bij beide groepen wordt uitgegaan van het GR advies. Volgens dit advies worden vrouwen uitgenodigd op leeftijden 30, 35, 40, 50 en 60 voor een primaire hrHPV-test. Op leeftijden 45, 55 en 65 worden alleen vrouwen uitgenodigd, die bij de vorige screeningsronde een positieve hrHPV-test hadden. Ook vrouwen die niet hebben gereageerd op een (herinnerings)uitnodiging bij de vorige screenronde worden uitgenodigd.

Na een positieve hrHPV-test volgt direct een cytologietest (primaire triage cytologie). In het geval van een office-based hrHPV-test wordt deze test gedaan op basis van het materiaal dat verzameld is voor de primaire hrHPV-test (co-collectie); een vrouw hoeft dus na een positieve office-based hrHPV-test niet terug te komen voor de primaire cytologische triagetest. Vrouwen met een positieve hrHPV-zelftest moeten echter wel terugkomen om materiaal af te staan, aangezien het tot op heden niet mogelijk is het materiaal van de hrHPV-zelftest te gebruiken voor cytologische beoordeling. De kans bestaat dat niet al deze vrouwen daadwerkelijk naar de huisarts zullen gaan om een uitstrijkje te laten maken waardoor zij lost to follow-up raken, zie ook het kopje compliance.

Bij een abnormale uitslag van de primaire cytologie triage (\geq Pap 2) zal de vrouw direct worden doorverwezen naar de gynaecoloog en bij een normaal uitstrijkje (Pap 1) zal de vrouw na 6 maanden voor secundaire cytologie triage worden uitgenodigd. Hiervoor zal de vrouw, ongeacht of er oorspronkelijk een office-based hrHPV-test dan wel hrHPV-zelftest werd afgenomen, de huisarts moeten bezoeken. Als deze uitslag abnormaal is (\geq Pap 2) zal de vrouw worden doorverwezen naar de gynaecoloog, bij een normale uitslag (Pap 1) zal de vrouw terugkeren naar het BVO. De belangrijkste aannames voor de screening en de triage zijn nader omschreven in Tabel 1.

Manier van uitnodigen

We hebben aangenomen dat de hrHPV-zelftestkit in plaats van de 1^e herinneringsuitnodiging wordt verstuurd, aangezien het modeltechnisch gezien niet mogelijk is de kit na de 1^e herinneringsuitnodiging op te sturen. Om modeltechnische redenen gaan we ervan uit dat geen van de niet-opkomende vrouwen zich heeft afgemeld voor de reguliere, office-based screening. Dit laatste zal een overschatting geven van het aantal op te sturen hrHPV-zelftestkits en de daarbij behorende kosten. Het totale aantal vrouwen dat een hrHPV-zelftest gebruikt zal hierdoor niet worden beïnvloed.

We gaan ervan uit dat alle niet-opkomende vrouwen een week voor versturing van de hrHPV-zelftestkit een brief ontvangen waarin staat dat ze deze kit kunnen weigeren. Dit wordt ook wel het “opting-out” principe genoemd. Het percentage van de niet-opkomende vrouwen dat ook daadwerkelijk de hrHPV-zelftest kit weigert bedraagt vijftien procent volgens onderzoeken uitgevoerd door het VUMC en het UMC St. Radboud Nijmegen. Modeltechnisch gezien is het niet mogelijk om aan 85% in plaats van 100% van de niet-opkomende vrouwen een hrHPV-zelftestkit te sturen en daarom zullen we in dit scenario de totale kosten van de hrHPV-zelftest kit met 15% verminderen. Het totale aantal vrouwen dat een hrHPV-zelftest gebruikt zal hierdoor niet worden beïnvloed.

Opkomst

In de analyses met het MISCAN-model nemen we aan dat vrouwen die nooit opkomen voor screening (10% van de vrouwelijke bevolking) een hoger achtergrondrisico hebben dan de overige vrouwen. Het achtergrond risico bij deze hogere-risico vrouwen op CIN2⁺ is 1,71 keer hoger in vergelijking met lagere-risico vrouwen van dezelfde leeftijd aangezien ze nooit opkomen voor screening en mogelijk ook doordat ze er een andere levensstijl op na houden. We gaan uit van de leeftijdsafhankelijke opkomst zoals deze is waargenomen binnen het BVO van 2008⁵. Dit houdt in dat 66% van alle uitgenodigde vrouwen zal opkomen voor de reguliere, office-based screening, wat overeen komt met 73% van de mogelijke opkomers en 0% van de nooit-opkomers. De opkomst cijfers zijn gestratificeerd naar leeftijd, waarbij we ervan uitgaan dat de opkomst van 65-jarige vrouwen gelijk is aan de opkomst van 60-jarige vrouwen, zie tabel 1.

Tabel 1. Aannames voor screening

	Parameter	Waarde
Office-based hrHPV-test	Deelname in lagere-risico stratum, 30-jarigen	61,4%
	Deelname in lagere-risico stratum, 35-jarigen	69,6%
	Deelname in lagere-risico stratum, 40-jarigen	72,9%
	Deelname in lagere-risico stratum, 45-jarigen	77,9%
	Deelname in lagere-risico stratum, 50-jarigen	79,4%
	Deelname in lagere-risico stratum, 55-jarigen	75,0%
	Deelname in lagere-risico stratum, 60-jarigen	76,2%
	Deelname in lagere-risico stratum, 65-jarigen	76,2%
	Deelname in hogere-risico stratum	0%
	Deelname in totale populatie	66,2%
	Sensitiviteit voor een hoog-risico HPV-infectie	94% ¹
	Specificiteit voor een hoog-risico HPV-infectie	100%
hrHPV-zelftest	Deelname in niet-opkomers	17,65%
	Deelname in totale populatie	6%
	Sensitiviteit voor een hoog-risico HPV-infectie	94% ¹
	Specificiteit voor een hoog-risico HPV-infectie	95%
Cytologiescreening (conventionele en dunne laag)	Sensitiviteit (kans op minstens Pap 2) voor CIN I	40%
	Sensitiviteit (kans op minstens Pap 2) voor CIN II	50%
	Sensitiviteit (kans op minstens Pap 2) voor CIN III+	75%
	Kans op minstens Pap 3a2 voor CIN I	4%
	Kans op minstens Pap 3a2 voor CIN II	18%
	Kans op minstens Pap 3a2 voor CIN III	56%
	Kans op minstens Pap 3a2 voor baarmoederhalskanker	60%
Specificiteit voor minstens CIN I	97,6%	

¹ Deze sensitiviteit betreft dus de aanwezigheid van hrHPV infectie ongeacht de aanwezigheid van CIN en BMHK. Er wordt van uitgegaan dat er bij CIN3 en cervixcarcinoom altijd hrHPV aanwezig is. Echter, CIN1 en CIN2 komen ook zonder hrHPV voor, maar progresseren in dat geval niet naar CIN3 en cervixcarcinoom; voor deze CIN1 en CIN2 heeft de HPV-test dus geen sensitiviteit). Voor de sensitiviteit van de cytologie triage maakt het geen verschil of er hrHPV bij neoplasie aanwezig is of niet.

Meerdere onderzoeken binnen de PROTECT trials hebben aangetoond dat bijna 30% van de vrouwen die een hrHPV-zelftest kit kreeg toegestuurd deze ook daadwerkelijk gebruikte, met een leeftijdsonafhankelijke respons⁶⁻⁸. Dit komt overeen met een stijging van 6.3 procentpunt in het totale opkomstcijfer⁶. Echter, alleen vrouwen die niet opkwamen voor het BVO en zich niet hadden afgemeld ontvingen een hrHPV-zelftestkit, terwijl wij aannemen dat alle niet-opgekomen vrouwen, ongeacht een eventuele afmelding, een hrHPV-zelftest kit krijgen toegestuurd. Onze aanname is dat de totale opkomst met 6 procentpunt zal stijgen tot 72%, zie tabellen 1 en 2, wat overeenkomt met een opkomst van 17,65% binnen alle niet-opgekomen vrouwen.

We nemen aan dat de verdeling van hogere- en lagere-risico vrouwen in de niet-opkomende vrouwen gelijk zal zijn aan die van de vrouwen die een hrHPV-zelftest gebruiken, in het geval van geen substitutie. Dit houdt in dat, bij geen substitutie, circa 70% van de vrouwen die een hrHPV-zelftest gebruikt bestaat uit lagere-risico vrouwen en 30% uit hogere-risico vrouwen. Deze hogere-risico vrouwen hebben naast een hogere kans op BMHK en sterfte hieraan, ook meer kans om lost-to follow-up te raken, zie het kopje compliance. In het geval van substitutie zullen alleen lagere-risico vrouwen overstappen aangezien alleen lagere-risico vrouwen opkomen voor het BVO en dus voor de office-based hrHPV-test.

Scenario A (base-case analyse): Er vindt geen substitutie plaats (dus alleen 17,65% van de niet-opkomende vrouwen gebruikt de hrHPV-zelftest).

Scenario B: 10% substitutie vindt plaats.

Scenario C: 20% substitutie vindt plaats.

Scenario D: 30% substitutie vindt plaats.

Scenario E: 40% substitutie vindt plaats.

Scenario F: 90% substitutie vindt plaats.

Scenario G: 100% substitutie vindt plaats (alle vrouwen die oorspronkelijk een office-based hrHPV-test ondergingen, zullen nu de hrHPV-zelftest gebruiken, naast de 17,65% van de vrouwen die voorheen niet opkwamen).

Tabel 2. Aannames met betrekking tot opkomst naar test en risico

	Opkomst office-based hrHPV-test	Opkomst hrHPV-zelftest	Totale opkomst
Lagere-risico stratum (90%)	73,5%	4,7%	78,2%
Hogere-risico stratum (10%)	0,0%	17,7%	17,7%
Alle vrouwen	66,2%	6,0%	72,2%

Compliance

In tabel 3 zijn de aannames voor de compliance in het kort weergegeven, waarbij we onderscheid hebben gemaakt tussen hogere en lagere-risico vrouwen. Uit de PROTECT studies is gebleken dat de compliance van vrouwen die een hrHPV-zelftest gebruiken lager is dan de compliance van vrouwen in het huidige BVO^{6,7}. Echter, we gaan ervan uit dat dit alleen geldt voor de oorspronkelijke niet-opgekomen vrouwen en niet voor de vrouwen die door middel van substitutie een hrHPV-zelftest gebruiken.

Modeltechnisch gezien is het niet mogelijk om een onderscheid in compliance te maken tussen de oorspronkelijke niet-opgekomen vrouwen en vrouwen die via substitutie een hrHPV-zelftest gebruiken. Daarom hebben we de compliance voor lagere-risico vrouwen die een hrHPV-zelftest gebruiken gelijk gehouden aan die van het huidige BVO, ook al heeft dit een lichte overschatting van de compliance voor de hrHPV-zelftest tot gevolg. Omdat we in het model wel onderscheid kunnen maken in compliance tussen hogere en lagere-risico vrouwen hebben we ervoor gekozen de compliance voor hogere-risico vrouwen die een hrHPV-zelftest gebruiken, gelijk te stellen aan de gemiddelde waarden voor compliance zoals gevonden in de PROTECT studies^{6,7}.

Triage cytologie:

De compliance voor de primaire triage cytologie is 100% na de office-based hrHPV-test aangezien de vrouw door co-collectie niet opnieuw de huisarts hoeft te bezoeken. In het huidige screeningsprogramma is waargenomen dat de compliance voor de eerste vervolgstrijk bij de huisarts circa 90% is en daarom is onze aanname dat de compliance voor secundaire triage cytologie 90% is.

De compliance voor de gehele triage is bij de office-based hrHPV-test, en daarmee ook bij de lagere-risico vrouwen die de hrHPV-zelftest gebruiken, 90%. We nemen aan dat de compliance voor lagere-risico vrouwen die de hrHPV-zelftest gebruiken respectievelijk 90% en 100% is voor de primaire en secundaire triage cytologie. Voor hogere-risico vrouwen die de hrHPV-zelftest gebruiken is dit 90% en 60%.

Verwijzing naar gynaecoloog:

We nemen aan dat de compliance voor een colposcopie bij vrouwen die na een positieve primaire triage cytologie worden doorverwezen naar de gynaecoloog 97% is, wat wordt ondersteund door cijfers uit het huidige BVO. Het is onbekend wat de compliance van een verwijzing is na secundaire triage cytologie en daarom hebben we deze waarde ook op 97% gesteld. Naar verwachting is dit een overschatting van de werkelijke waarde. Voor hogere-risico vrouwen die een hrHPV-zelftest hebben ondergaan nemen we 90% en 50% aan voor verwijzing na respectievelijk primaire en secundaire triage cytologie, zoals ook is aangetoond in de PROTECT studies^{6,7}.

Tabel 3. Compliance.

	Office-based	hrHPV-zelftest	
	hrHPV-test	Lagere-risico stratum	Hogere-risico stratum
Primaire cytologische triage	100	90%	90%
Colposcopie na primaire triage	97	97%	90%
Secundaire cytologische triage	90	100%	60%
Colposcopie na secundaire triage	97	97%	50%

Aannames met betrekking tot testeigenschappen

Sensitiviteit en specificiteit

Er zijn meerdere studies uitgevoerd naar de sensitiviteit en specificiteit van de hrHPV-zelftest voor een hrHPV infectie of CIN2+ laesie⁹⁻²⁰. Het is tot op heden echter onbekend wat nu de werkelijke sensitiviteit en specificiteit van de hrHPV-zelftest zijn door het kleine aantal uitgevoerde studies waarbij gebruik werd gemaakt van de brush of lavage (testeigenschappen van swab en tampon zijn veel slechter en zouden in Nederland ook niet als hrHPV-zelftest worden ingevoerd) met een vaak te kleine studiepopulatie die vaak niet population-based was. Daarnaast is de specificiteit (deels) afhankelijk van de te gebruiken hrHPV-DNA-test en zijn de testeigenschappen afhankelijk van de hrHPV-prevalentie in de populatie. Er wordt immers niet op voorstadiën van de ziekte getest, maar op de infectie die daaraan voorafgaat. Daarom zijn we in onze scenario's uitgegaan van een sensitiviteit van 85%, 90% of 94% en een specificiteit van 85%, 95% of 100% voor een hrHPV-infectie, zie tabel 1. In onze base-case analyse zullen we uitgaan van een gelijke sensitiviteit van de hrHPV-zelftest in vergelijking met de office-based test (94%) en een iets lagere specificiteit (95% versus 100% voor hrHPV-zelftest en office-based test). In de sensitiviteitsanalyses zullen we uitgaan van een sensitiviteit van 85/90/94% en een specificiteit van 85/95/100% waarbij de focus op scenario 1, 2 en 5 zal komen te liggen.

Scenario 1: 94% sensitiviteit en 100% specificiteit.

Scenario 2: 94% sensitiviteit en 95% specificiteit (base-case analyse).

Scenario 3: 94% sensitiviteit en 85% specificiteit.

Scenario 4: 90% sensitiviteit en 100% specificiteit.

Scenario 5: 90% sensitiviteit en 95% specificiteit.

Scenario 6: 90% sensitiviteit en 85% specificiteit.

Scenario 7: 85% sensitiviteit en 100% specificiteit.

Scenario 8: 85% sensitiviteit en 95% specificiteit.

Scenario 9: 85% sensitiviteit en 85% specificiteit.

Aannames met betrekking tot kosten

Kosten en utiliteiten

De gehanteerde kosten en utiliteiten worden beschreven in tabel 4.

Tabel 4. Kosten en utiliteiten.

Soort test	Categorie	Kosten in €	Hoeveelheid verlies aan kwaliteit van leven ¹	Duur aan verlies aan kwaliteit van leven
Primaire office-based hrHPV-test	Programmakosten	2,68 / 2,95 ²	0,006	2 weken
	Organisatiekosten	17,35		
	Huisartskosten	12,09 (15,00) ³		
	Laboratoriumkosten	29,00 (19,00 / 39,00) ⁴		
		6,00 (3,67/8,17)		
	hrHPV-zelftestkit ⁵	Opting out: 5,10 (3,12/-) ⁶		
Primaire hrHPV-zelftest	Programmakosten	2,68	0,006	2 weken
	Organisatiekosten	17,35		
	Laboratoriumkosten	27,00 (17,00 / 37,00) ⁴		
Primaire triage cytologie na office-based hrHPV-test⁷	Laboratoriumkosten	30,27		
Primaire triage cytologie na hrHPV-zelftest	Organisatiekosten	5,00	0,006	Tijd sinds de laatste test
	Huisartskosten	12,09 (15,00) ³		
	Laboratoriumkosten	32,27		
Secundaire triage cytologie	Organisatiekosten	10,00	0,006	Tijd sinds de laatste test
	Huisartskosten	12,09 (15,00) ³		
	Laboratoriumkosten	32,27		
Diagnostiek en behandeling van pre-invasieve stadia	Fout positief (CIN 0)	290	0,005	0,5 jaar
	CIN I	905	0,03	0,5 jaar
	CIN II	1341	0,07	1 jaar
	CIN III	1569	0,07	1 jaar
Diagnostiek en behandeling van kanker	FIGO 1A	5140	0,062	5 jaar
	FIGO 1B	12189	0,062	5 jaar
	FIGO 2+ (ontdekt door screening)	12014	0,28	5 jaar
	FIGO 2+ (klinisch ontdekt)	11221	0,28	5 jaar
	Terminale zorg	27298	0,712	1 maand

1. De totale hoeveelheid verlies aan kwaliteit van leven kan berekend worden door de duur van het verlies te vermenigvuldigen met de hoeveelheid verlies. Het verlies in kwaliteit van leven is aangegeven op een schaal van 0 tot 1 waarbij een hogere score een hoger verlies aan kwaliteit van leven betekent.

2. Voor de programmakosten wordt in de praktijk een vast totaalbedrag per BVO-ronde gerekend, ongeacht het aantal opgekomen vrouwen. Voor de kostenberekening zijn de programmakosten gedeeld door het aantal opgekomen vrouwen, wat hoger is indien tevens de hrHPV-zelftest wordt gebruikt. Om deze reden bedragen de programmakosten €2,68 in de situatie met hrHPV-zelftest en €2,95 in de situatie zonder hrHPV-zelftest.

3. In de base-case analyses bedragen de kosten €12,09, in de sensitiviteitsanalyse zullen we ook uitgaan van een prijs van €15,00.

4. De laboratoriumkosten bestaan uit de kosten van de hrHPV-kit (€9,00) en laboratoriumkosten (€20,00). Aangezien een gedeelte van het te gebruiken materiaal van de hrHPV-kit al is inbegrepen in de hrHPV-zelftestkit zal dit bedrag €2,00 lager zijn bij het gebruik van de hrHPV-zelftest. De uiteindelijke laboratoriumkosten zijn daarom voor de HPV-zelftest €2,00 goedkoper dan voor de office-based test. In de sensitiviteitsanalyse zullen we ook uitgaan van hogere laboratoriumkosten: €30,00 i.p.v. €20,00, en lagere laboratoriumkosten, €10,00 i.p.v. €20,00. Hierdoor zullen de totale laboratoriumkosten voor de office-based hrHPV-test en de hrHPV-zelftest respectievelijk €39,00 en €37,00 of €19,00 en €17,00 bedragen.
5. Deze prijs geldt voor vrouwen die een hrHPV-zelftestkit krijgen toegestuurd, ongeacht of ze hier uiteindelijk gebruik van maken of niet.
6. In de sensitiviteitsanalyses zullen we uitgaan van een hrHPV-zelftest prijs van €3,67 en €8,17 voor de hrHPV-zelftestkit. In het geval van de base-case prijs (€6,00) of de lagere prijs (€3,67) zullen we corrigeren voor opting-out, wat overeenkomt met een prijs van respectievelijk €5,10 en €3,12. In het geval van de hogere hrHPV-zelftest prijs (€8,17) zullen we niet corrigeren voor opting out. Dit houdt in dat alle niet-opkomende vrouwen de hrHPV-zelftestkit krijgen toegestuurd zonder dat ze de mogelijkheid hebben deze van te voren te weigeren.
7. Door co-collectie bij een primaire office-based hrHPV-test zal er geen extra bezoek hoeven te worden afgelegd, waardoor er geen sprake is van huisartskosten, organisatiekosten of utiliteitsverlies.

Verrichte analyses

Base-case analyse

- Opting-out is 15%
- Base-case kosten zijn zoals aangegeven in tabel 4: (€5,10 hrHPV-zelftest (gecorrigeerd voor opting-out), €12,09 huisartskosten, €29,00 en €27,00 laboratoriumkosten voor respectievelijk office-based en hrHPV-zelftest)
- Geen substitutie
- Sensitiviteit van de hrHPV-zelftest voor een hrHPV infectie is gelijk aan de sensitiviteit van de office-based test (beide 94%)
- Specificiteit van de hrHPV-zelftest (95%) voor een hrHPV infectie is lager dan die van de office-based test (100%)
- De compliance voor primaire en secundaire triage cytologie van de office-based test bedraagt 100 en 90% versus 100 en 90% voor lagere-risico vrouwen die de hrHPV-zelftest gebruiken, versus 90 en 60% voor hogere-risico vrouwen die de hrHPV-zelftest gebruiken
- De compliance voor verwijzing naar de gynaecoloog na positieve (\geq Pap 2) primaire of secundaire triage cytologie bedraagt in beide gevallen 97% voor de office-based test en lagere-risico vrouwen die de hrHPV-zelftest gebruiken, terwijl dit 90% en 50% bedraagt voor hogere-risico vrouwen die de hrHPV-zelftest gebruiken.

Sensitiviteitsanalyses

Sensitiviteitsanalyses worden uitgevoerd voor substitutie (0 / 10 / 20 / 30 / 40 / 90 / 100%), waarbij de focus op een substitutie van 0, 30 en 90% zal komen te liggen, en testeigenschappen van de hrHPV-zelftest (85 / 90 / 94% sensitiviteit voor hrHPV-infectie en 85 / 95 / 100% specificiteit), waarbij de focus op een 94 / 100, 94 / 95 en 90 / 95 sensitiviteit / specificiteit zal komen te liggen. Dit omdat deze combinaties van testeigenschappen voor de hrHPV-zelftest de meest realistische zijn.

Daarnaast zullen de huisartskosten, laboratoriumkosten en kosten van de hrHPV-zelftestkit gevarieerd worden waarbij we uitgaan van acht verschillende kostenscenario's:

- 1) Base-case kosten (€5,10 hrHPV-zelftest (gecorrigeerd voor opting-out), €12,09 huisartskosten, €29,00 en €27,00 laboratoriumkosten voor respectievelijk office-based en hrHPV-zelftest)
- 2) Hogere laboratoriumkosten (€39,00 en €37,00 voor respectievelijk office-based en hrHPV-zelftest)
- 3) Lagere laboratoriumkosten (€19,00 en €17,00 voor respectievelijk office-based en hrHPV-zelftest)
- 4) Maximale hrHPV-zelfkosten zonder correctie voor opting-out (€8,17). Dit houdt in dat alle niet-opkomende vrouwen de hrHPV-zelftest kit krijgen toegestuurd zonder dat ze de mogelijkheid hebben deze van te voren te weigeren.
- 5) Minimale hrHPV-zelftestkosten met correctie voor opting-out ($€3,67 * 0,85 = €3,12$)
- 6) Hogere huisartskosten (€15,00)
- 7) Maximale hrHPV-zelftestkosten en hogere huisartskosten
- 8) Minimale hrHPV-zelftestkosten en hogere huisartskosten

De compliance van de hogere-risico vrouwen die gebruik maken van de hrHPV-zelftest zal in de base-case analyse gelijk zijn aan de gemiddelde waardes zoals gevonden in de PROTECT studies, terwijl we in de sensitiviteitsanalyse ervan uitgaan dat deze gelijk zullen zijn aan de compliance van lagere-risico vrouwen die gebruik maken van de hrHPV-zelftest:

- 1) Base-case analyse (primaire triage cytologie (90%), secundaire triage cytologie (60%), verwijzing na primaire triage cytologie (90%), verwijzing na secundaire triage cytologie (50%).
- 2) Sensitiviteitsanalyse (primaire triage cytologie (90%), secundaire triage cytologie (100%), verwijzing na primaire triage cytologie (97%), verwijzing na secundaire triage cytologie (97%).

Uitkomstmaten

- Aantal CINI, CINII en CINIII laesies
- Aantal BMHK diagnoses en sterfte aan BMHK
- Aantal gewonnen levensjaren (LYs) en gewonnen levensjaren gecorrigeerd voor kwaliteit van leven (QALYs) ten opzichte van de situatie zonder screening.
- Kosten: de totale extra kosten van het screeningsprogramma, triage, verwijzingen, behandelingen en palliatieve zorg ten opzichte van de situatie zonder screening.
- Kosten per gewonnen LY en per gewonnen QALY
- Incrementele cost-effectiveness ratio (ICER). De ICER geeft de kosten per extra gewonnen QALY in de situatie met versus zonder hrHPV-zelftest. Een ICER van minder dan €20.000 per extra gewonnen QALY of die kostenbesparend is (totale kosten in situatie met hrHPV-zelftest zijn lager dan in de situatie zonder hrHPV-zelftest en daarnaast is het aantal gewonnen QALYs hoger), wordt als kosteneffectief beschouwd. Een gedomineerde ICER wil zeggen dat de kosten hoger zijn en het aantal gewonnen QALYs lager is in de situatie met hrHPV-zelftest versus zonder de zelftest.

Discontering

Aantallen testen, CIN laesies, BMHK diagnoses en sterfte aan BMHK worden onverdisconteerd gepresenteerd. Voor de kosteneffectiviteit worden het aantal gewonnen LYs en QALYs met 1,5% en de kosten met 4% verdisconteerd.

Opschalen

In dit populatiemodel wordt een populatie gesimuleerd die representatief is voor de Nederlandse vrouwelijke populatie geboren tussen 1939 en 1992. Deze populatie wordt met het verstrijken van de tijd steeds kleiner en de simulatie eindigt wanneer alle vrouwen zijn overleden. Vrouwen uit eerdere geboortejaren komen niet meer in aanmerking voor het bevolkingsonderzoek, vrouwen uit latere geboortejaren is vaccinatie aangeboden en behoeven een aparte analyse naar optimale screening.

We hebben per simulatie 5 miljoen vrouwen gesimuleerd. Alle resultaten zijn geschaald naar het aantal vrouwen uit de gesimuleerde geboortejaren dat in 2009 leefde, en dan wel per 100.000 van deze vrouwen. Daarmee waren de aantallen in de simulaties bijna 50 keer groter dan de getoonde aantallen. Gepresenteerd worden bijvoorbeeld het aantal gesimuleerde vrouwen dat in 2009 of daarna aan BMHK overlijdt, per 100.000 vrouwen die in 2009 leven. De leeftijdsopbouw van de

desbetreffende 100.000 vrouwen, die dan tussen de 16 en 69 jaar zijn, is conform de leeftijdsopbouw in 2009 in Nederland.

Incidentie- en sterftereductie in aantallen per jaar

In dit rapport worden de uitkomsten van de kosteneffectiviteitanalyse gepresenteerd per 100.000 vrouwen over de gehele gemodelleerde periode. Daarnaast worden voor het base case scenario de incidentie- en sterftereductie per jaar berekend, conform het Gezondheidsraadrapport (tabel 6, p. 88). In dit scenario is geen sprake van substitutie.

Berekeningen zijn gedaan voor een cohort vrouwen dat met de huidige opkomst voor het bevolkingsonderzoek een volledig screenprogramma doorloopt. Resultaten representeren dus een evenwichtssituatie op de langere termijn. De voor het cohort geschatte procentuele incidentie- en mortaliteitsreductie is geschaald naar de huidige incidentie van en sterfte aan baarmoederhalskanker (BMHK) in Nederland (gemiddelde incidentie en sterfte over de periode 2007-2011 (www.cijfersoverkanker.nl)). De resultaten worden weergegeven als extra gezondheidswinst ten opzichte van de situatie met primaire hrHPV-screening zonder de ZAS.

HOOFDSTUK 2: RESULTATEN BASE-CASE SCENARIO EN SENSIVITEITSANALYSES SENSIVITEIT, SPECIFICITEIT EN SUBSTITUTIE

We hebben per simulatie 5 miljoen vrouwen gesimuleerd. Alle resultaten zijn geschaald naar het aantal vrouwen uit de gesimuleerde geboortejaren dat in 2009 leefde, en dan wel per 100.000 van deze vrouwen. Daarmee waren de aantallen in de simulaties bijna 50 keer groter dan de getoonde aantallen. Gepresenteerd worden bijvoorbeeld het aantal gesimuleerde vrouwen dat in 2009 of daarna aan BMHK overlijdt, per 100.000 vrouwen die in 2009 leven. De leeftijdsopbouw van de desbetreffende 100.000 vrouwen, die dan tussen de 16 en 69 jaar zijn, is conform de leeftijdsopbouw in 2009 in Nederland.

Aantal CIN diagnoses

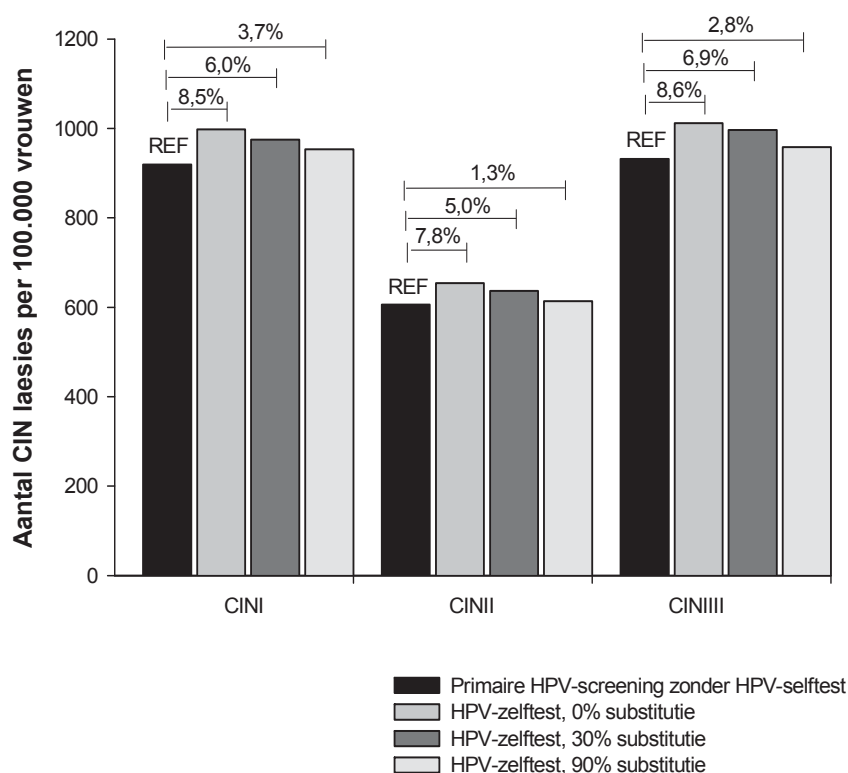
Figuur 1 laat het aantal CINI, II en III laesies zien voor de situatie zonder hrHPV-zelftest en voor het base-case scenario (94% sensitiviteit en 95% specificiteit voor hrHPV-infectie met hrHPV-zelftest) met 0 / 30 / 90% substitutie. Uitgaande van 0% substitutie neemt het aantal CINI, II en III laesies toe met respectievelijk 8,5%, 7,8% en 8,6% in de situatie met gebruik van de hrHPV-zelftest vergeleken met primaire hrHPV-screening zonder hrHPV-zelftest. Wanneer de mate van substitutie toeneemt, neemt het aantal CIN laesies dat extra gevonden wordt door het gebruik van de hrHPV-zelftest af. Deze afname wordt veroorzaakt door de aanname dat de compliance van primaire triage cytologie 10% lager is na gebruik van de hrHPV-zelftest vergeleken met de office-based test (90% versus 100%), waardoor minder vrouwen het vervoltraject zullen afronden. Ook bij 90% substitutie is het aantal CIN I, II en III diagnoses echter hoger dan in de situatie zonder de hrHPV-zelftest.

Aantal BMHK diagnoses en sterfte aan BMHK

Figuur 2 laat zien dat het aantal nieuwe BMHK diagnoses en de sterfte hieraan daalt met 7,8% en 9,3% in de situatie met hrHPV-zelftest (base-case scenario, geen substitutie) vergeleken met de situatie zonder hrHPV-zelftest. Na de invoering van het nieuwe BVO met de hrHPV-zelftest zal het aantal BMHK diagnoses naar verwachting in eerste instantie stijgen doordat een deel van de hogere-risico vrouwen bereikt wordt. De waargenomen daling is het gevolg van het feit dat er (vooral) in de beginfase meer vrouwen met BMHK of voorstadia daarvan zullen worden opgespoord. Naarmate er meer sprake is van substitutie, wordt de afname van het aantal BMHK diagnoses en de sterfte hieraan kleiner, al zijn de aantallen nog steeds lager ten opzichte van primaire hrHPV-screening zonder hrHPV-zelftest (-6,9% (30% substitutie) en -5,1% (90% substitutie) voor aantal BMHK diagnoses en -8,7% en -7,6% voor aantal sterfgevallen ten gevolge van BMHK). De afname van de daling wordt wederom veroorzaakt door de lagere compliance in de primaire triage cytologie.

Immers, de meeste CIN2+ diagnoses zullen worden vastgesteld na verwijzing na primaire en niet na secundaire triage cytologie.

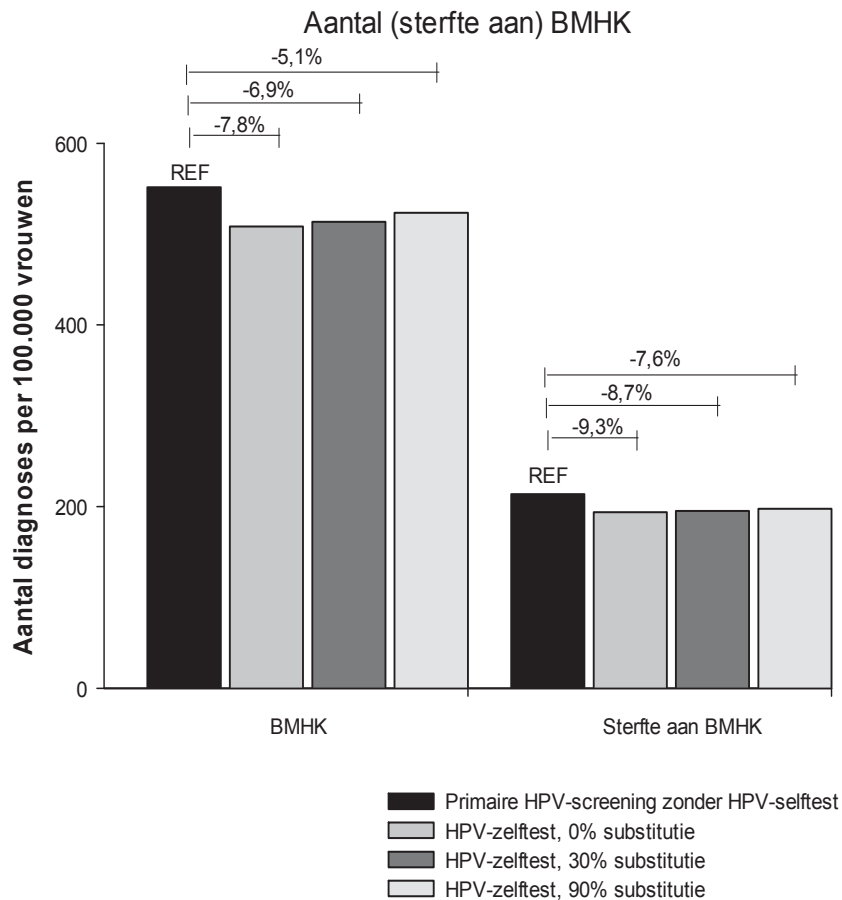
Aantal CIN laesies



Figuur 1. Onverdisconteerde aantallen CIN laesie per 100.000 vrouwen. De percentages zijn de procentuele verschillen in de situatie met versus zonder hrHPV-zelftest.

Incidentie- en sterftereductie in aantallen per jaar

Wat nu is de gezondheidswinst van het base case scenario, waarin de ZAS wordt aangeboden aan niet-opkomende vrouwen, ten opzichte van primaire hrHPV-screening zonder de ZAS, uitgedrukt in aantallen per jaar (gestandaardiseerd naar de huidige vrouwelijke Nederlandse populatie). Het aanbieden van de ZAS aan niet-opkomende vrouwen voorkomt dan jaarlijks 66 gevallen van baarmoederhalskanker en 24 sterfgevallen aan baarmoederhalskanker.



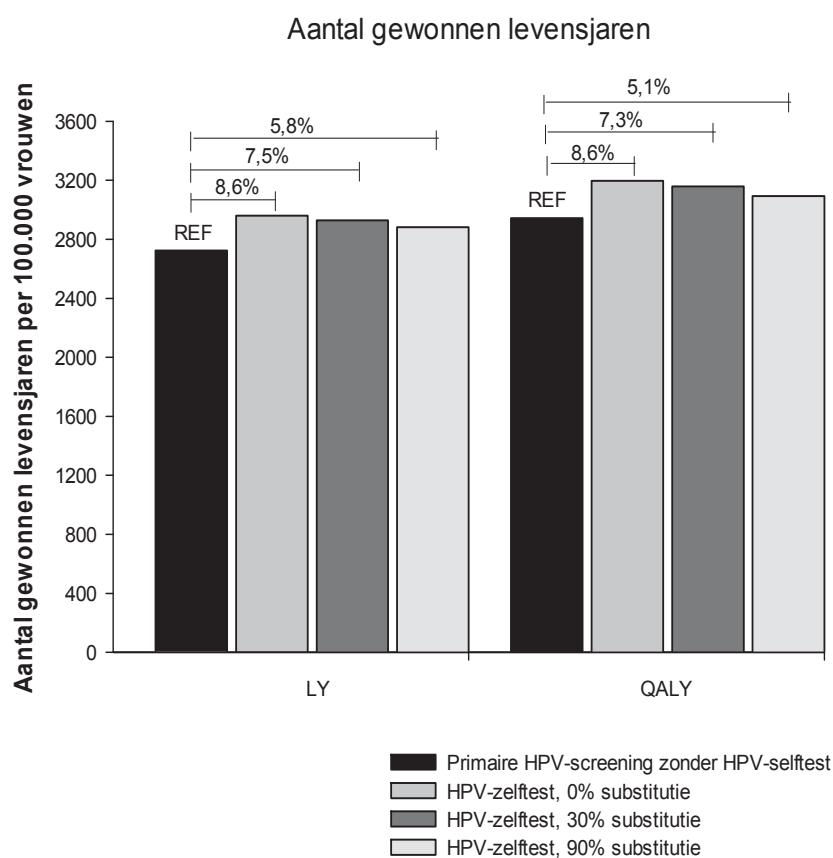
Figuur 2. Onverdisconteerde aantal BMHK diagnoses en sterfte hieraan per 100.000 vrouwen. De percentages zijn de procentuele verschillen in de situatie met versus zonder hrHPV-zelftest.

Aantal gewonnen levensjaren

Figuur 3 laat het aantal gewonnen LYs en QALYs zien voor het base-case scenario met 0 / 30 / 90% substitutie en voor de situatie zonder hrHPV-zelftest. Het aantal gewonnen LYs en QALYs stijgen beide met 8,6% in de situatie zonder substitutie vergeleken met primaire hrHPV-screening zonder hrHPV-zelftest. Naarmate er sprake is van meer substitutie, daalt het aantal gewonnen LYs naar +7,5% (30% substitutie) en +5,8% (90% substitutie) en het aantal gewonnen QALYs daalt naar respectievelijk +7,3% en +5,1%. Dit wordt, zoals eerder uitgelegd, veroorzaakt door de lagere compliance in de primaire triage cytologie.

Het aantal gewonnen QALYs wordt voornamelijk beïnvloed door de sensitiviteit van de hrHPV-zelftest (Bijlages 3 en 4) en de invloed hiervan wordt sterker bij toenemende substitutie. Zo daalt het aantal gewonnen QALYs, bij een specificiteit van 95%, bij een vermindering van de sensitiviteit van 94% naar 90% bij geen substitutie met circa 0,3 procentpunt, terwijl dit bij 30% substitutie bijna 1

procentpunt is en bij 90% substitutie bijna 2,5 procentpunten. Echter, het aantal gewonnen LYs en gewonnen QALYs is in bijna elk scenario hoger in vergelijking met de situatie zonder hrHPV-zelftest (Bijlages 3 en 4). Alleen in het geval van 90% substitutie en 85% sensitiviteit is het aantal gewonnen LYs vergelijkbaar en het aantal gewonnen QALYs vergelijkbaar tot 2,2% lager in vergelijking met de situatie zonder hrHPV-zelftest. In het geval van 100% substitutie en 85% sensitiviteit is het aantal gewonnen LYs 1,1 tot 1,6% en het aantal gewonnen QALYs 1,5 tot 3,7% lager dan in de situatie zonder hrHPV-zelftest.



Figuur 3. Aantal gewonnen LYs en QALYs per 100.000 vrouwen; discontering 1,5%. De percentages zijn de procentuele verschillen in de situatie met versus zonder hrHPV-zelftest.

Kosten

Tabel 5 laat zien dat de kosten stijgen met 10,2%, ten opzichte van de situatie zonder hrHPV-zelftest, indien de hrHPV-zelftest wordt aangeboden aan niet-opgekomen vrouwen en er geen substitutie optreedt. Het kostenverschil wordt veroorzaakt door de hogere opkomst. De extra kosten nemen echter af wanneer er sprake is van meer substitutie. Dit wordt veroorzaakt doordat de hrHPV-zelftest goedkoper is dan de office-based hrHPVtest, hetgeen voornamelijk komt doordat er geen huisartsbezoek hoeft te worden afgelegd bij gebruik van de hrHPV-zelftest.

Tabel 5. Kosten voor base-case scenario's met 0, 30 en 90% substitutie; discontering 4%.

Scenario	Kosten in miljoenen euro's	Procentueel verschil t.o.v. primaire hrHPV-screening zonder hrHPV-zelftest
Primaire hrHPV-screening zonder hrHPV-zelftest	5,4	
hrHPV-zelftest, 0% substitutie	5,9	+10,2
hrHPV-zelftest, 30% substitutie	5,8	+7,6
hrHPV-zelftest, 90% substitutie	5,5	+2,7

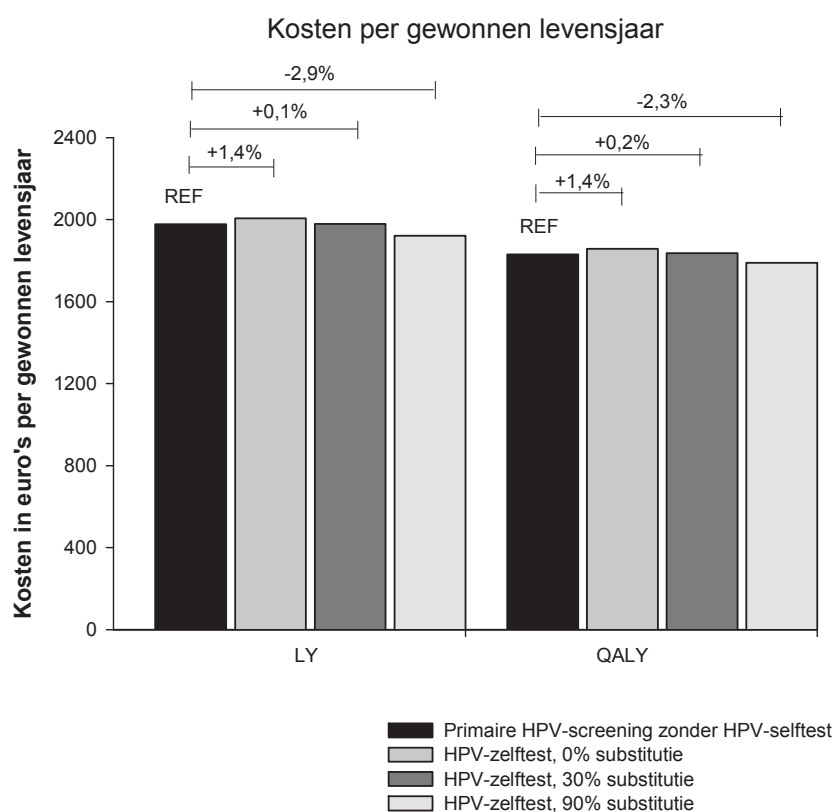
Scenario's met hrHPV-zelftest zijn base-case scenario's met een sensitiviteit van 94% en een specificiteit van 95% voor een hrHPV-infectie. De weergegeven kosten zijn de extra kosten gemaakt in de situatie met versus zonder screening.

De kosten worden vooral beïnvloed door de specificiteit van de hrHPV-zelftest (Bijlages 3 en 4) en de invloed hiervan wordt sterker bij toenemende substitutie. Zo stijgen de kosten, bij een sensitiviteit van 94%, bij een vermindering van de specificiteit van 100% naar 95% bij geen substitutie circa 1,1 procentpunt, terwijl dit bij 30% substitutie meer dan 5 procentpunten is en bij 100% substitutie zelfs bijna 15 procentpunten. Het verschil tussen 95% en 85% specificiteit is zelfs nog groter, variërend tussen circa 3 (geen substitutie) en 45 procentpunten (100% substitutie).

Kosteneffectiviteit

Base case testeigenschappen

Figuur 4 laat zien dat de kosten per gewonnen LY en per gewonnen QALY beide stijgen met 1,4% voor het base-case scenario zonder substitutie vergeleken met primaire hrHPV-screening zonder hrHPV-zelftest. Dit houdt in dat de totale kosten meer stijgen in verhouding tot het aantal gewonnen LYs en QALYs (Figuur 3, Tabel 5). Naarmate er sprake is van meer substitutie, nemen de kosten per gewonnen LYs af naar +0,1% (30% substitutie) en -2,9% (90%) en de kosten per gewonnen QALY naar +0,2% en -2,3%. Dit wordt voornamelijk veroorzaakt doordat de kosten sterker dalen dan het aantal gewonnen levensjaren met toenemende substitutie. Deze kosten per gewonnen LY of QALY worden beïnvloed door de sensitiviteit en specificiteit van de hrHPV-zelftest (Bijlages 3 en 4) en ook hier wordt de invloed hiervan sterker bij toenemende substitutie.



Figuur 4. Kosten per gewonnen LY of QALY; discontering 1,5% (effecten) en 4,0% (kosten).

Sensitiviteitsanalyse testeigenschappen

Tabel 6 laat de ICER zien voor de 9 scenario's, inclusief die met de base case testeigenschappen, die met een specificiteit die toch even hoog is als bij de reguliere test, en die met iets minder gunstige testeigenschappen.

Voor alle scenario's is het kosten-effectief (ICER < €20.000 per extra gewonnen QALY of kostenbesparend) om de hrHPV-zelftest aan te bieden aan niet-opkomende vrouwen bij een primair hrHPV-screeningsprogramma. In de situatie waarin er 90% substitutie is en 94% sensitiviteit in combinatie met 100% specificiteit is het zelfs kostenbesparend.

Tabel 6. ICER voor de belangrijkste scenario's; discontering 1,5% (effecten) en 4,0% (kosten).

Scenario sensitiviteit / specificiteit / substitutie	ICER
94 / 100 / 0	1.930
94 / 95 / 0 (base case)	2.164
90 / 95 / 0	2.277
94 / 100 / 30	594
94 / 95 / 30	1.896
90 / 95 / 30	2.241
94 / 100 / 90	Kostenbesparend
94 / 95 / 90	973
90 / 95 / 90	2.348

Tabel 7 laat de scenario's zien waarbij de testeigenschappen relatief nog slechter zijn gecombineerd met veel substitutie, zodat dit verlies aan sensitiviteit en specificiteit (90% van) de totale screeningspopulatie betreft. Dit zijn de scenario's waarbij de implementatie van de hrHPV-zelftest niet kosteneffectief. Dat wil zeggen dat de ICER gedomineerd is (het aantal gewonnen QALYs is lager en de totale kosten zijn hoger in vergelijking met de situatie zonder hrHPV-zelftest) of dat de ICER meer dan €20.000 per extra gewonnen QALY is. Daarnaast hebben we hier de beschouwde scenario's aan toegevoegd waarbij door de zelftest effectiviteit verloren gaat (het aantal gewonnen QALYs was lager in de situatie met versus zonder hrHPV-zelftest), ongeacht de hoogte van de ICER. Immers, het doel van de hrHPV-zelftest is het aantal BMHK diagnoses en sterfte aan BMHK te verminderen en daarmee het aantal gewonnen QALYs toe te laten nemen. In het geval dat er 90 of 100% substitutie is en de sensitiviteit en/of specificiteit 85% is, is het niet effectief en/of niet kosteneffectief om de hrHPV-zelftest aan te bieden aan niet-opkomende vrouwen.

Tabel 7. Scenario's die verlies aan effectiviteit opleveren en/of een gebrek aan kosteneffectiviteit; discontering 1,5% (effecten) en 4,0% (kosten).

Scenario sensitiviteit / specificiteit / substitutie	QALYs gained	ICER
90 / 85 / 90	1,1	51.376
85 / 100 / 90	-0,1	* 282.753
85 / 95 / 90	-0,6	Gedomineerd
85 / 85 / 90	-2,2	Gedomineerd
94 / 85 / 100	2,6	22.972
90 / 85 / 100	-0,2	Gedomineerd
85 / 100 / 100	-1,5	* 12.682
85 / 95 / 100	-2,0	Gedomineerd
85 / 85 / 100	-3,7	Gedomineerd

* Aangezien het aantal gewonnen QALYs en de totale aantal kosten lager zijn in de situatie met hrHPV-zelftest vergeleken met de situatie zonder hrHPV-zelftest, geeft de ICER het aantal bespaarde kosten per verloren QALY weer.

Samenvatting kosten

Een vermindering van de sensitiviteit heeft voornamelijk tot gevolg dat het aantal voorkomen BMHK diagnoses en de sterfte hieraan daalt en daarmee dus ook het aantal gewonnen LYs en QALYs, terwijl een vermindering van de specificiteit vooral tot een stijging in de kosten zal leiden. Deze invloeden worden sterker bij toenemende substitutie.

De invoering van de hrHPV-zelftest is kosteneffectief voor de, naar ons idee, meest realistische scenario's voor de testeigenschappen bij 0, 30 en 90% substitutie. Alleen in het geval dat er sprake is van 90 of 100% substitutie en de sensitiviteit en/of specificiteit van de hrHPV-zelftest 85% zijn, is het niet kosteneffectief om de hrHPV-zelftest aan te bieden aan niet-opkomende vrouwen. Echter, het is niet waarschijnlijk dat de sensitiviteit en/of specificiteit zoveel zullen verschillen van onze aannames voor de office-based test (94% versus 85% voor de sensitiviteit en 100% versus 85% voor de specificiteit) en dat er daarnaast sprake zal zijn van 90% of meer substitutie. Wij verwachten namelijk dat een gedeelte van de vrouwen altijd een bezoek aan de huisarts zal prefereren en dat een substitutie van 90% of meer in de praktijk niet realistisch is.

HOOFDSTUK 3: RESULTATEN SENSITIVITEITSANALYSES KOSTEN

Tabel 8 laat de ICER zien voor de 9 scenario's waarop we focussen bij veranderingen in huisartskosten (€15,00 ipv €12,09), laboratoriumkosten (€19,00 of €39,00 ipv €29,00 voor office-based test, en €17,00 of €37,00 ipv €27,00 voor hrHPV-zelftest) en hrHPV-zelftestkosten (€3,12 of €8,17 ipv €5,10). In het base-case scenario bij de afwezigheid van substitutie, zijn de invloeden van veranderingen in huisartskosten te verwaarlozen (verandering van €6 tot €7 in ICER bij gelijke laboratoriumkosten en hrHPV-zelftestkosten). Hogere laboratoriumkosten daarentegen beïnvloeden de ICER nadelig (€1809 tot €2520 bij minimale en maximale laboratoriumkosten). De maximale ICER (€2164) wordt gevonden bij de maximale hrHPV-zelftest prijs en de minimale ICER (€1644) bij de minimale hrHPV-zelftest prijs. Dit impliceert dat de prijs van de hrHPV-zelftest de sterkste invloed heeft op de ICER. Veranderingen in kosten bij toenemende substitutie hebben een grotere invloed op de ICER dan wanneer er geen sprake is van substitutie. In de base-case situatie dalen de kosten en daarmee de kosten per gewonnen QALY met toenemende substitutie, indien echter een maximale hrHPV-zelftest prijs wordt aangenomen stijgen de kosten juist met toenemende substitutie. Echter, in alle scenario's is het nog steeds kosten-effectief om de hrHPV-zelftest aan te bieden aan niet-opkomende vrouwen bij een primair hrHPV-screeningsprogramma.

Tabel 9 laat de scenario's zien waarbij de implementatie van de hrHPV-zelftest niet kosteneffectief is. Net zoals bij tabel 7 hebben we alle scenario's toegevoegd waar de ICER gedomineerd is, de ICER meer dan €20.000 per extra gewonnen QALY is of waarbij het aantal gewonnen QALYs lager is in situatie met versus zonder hrHPV-zelftest. Alleen in scenario's met 90% of 100% substitutie en een sensitiviteit en/of specificiteit van 85% is het niet kosteneffectief om de hrHPV-zelftest te implementeren. De hier getoonde veranderingen in kosten veranderen hier niets aan.

Tabel 8. Kosteneffectiviteit (ICER) voor de 9 belangrijkste scenario's; discontering 1,5% (effecten) en 4,0% (kosten).

Scenarios's	Hoge huisartskosten									
	Basis huisartskosten					Hoge huisartskosten				
Sensitiviteit / specificiteit/ substitutie	Basis labkosten en basis hrHPV-zelftest kosten (Base case)	Lage labkosten en basis hrHPV-zelftest kosten	Hoge labkosten en basis hrHPV-zelftest kosten	Basis labkosten en minimale hrHPV-zelftest kosten	Basis labkosten en maximale hrHPV-zelftest kosten	Basis labkosten en minimale hrHPV-zelftest kosten	Basis labkosten en basis hrHPV-zelftest kosten	Basis labkosten en maximale hrHPV-zelftest kosten	Basis labkosten en minimale hrHPV-zelftest kosten	Basis labkosten en maximale hrHPV-zelftest kosten
94 / 100 / 0	1930	1580	2281	1418	2725	1400	1913	2707	1400	1913
94 / 95 / 0	2164	1809	2520	1651	2960	1644	2158	2954	1644	2158
90 / 95 / 0	2277	1908	2646	1744	3104	1737	2270	3097	1737	2270
94 / 100 / 30	594	236	952	Kostenbesparend	2014	Kostenbesparend	108	1528	Kostenbesparend	108
94 / 95 / 30	1896	1494	2297	951	3361	511	1456	2921	511	1456
90 / 95 / 30	2241	1783	2698	1162	3913	658	1736	3409	658	1736
94 / 100 / 90	<i>Kostenbesparend</i>	<i>Kostenbesparend</i>	<i>Kostenbesparend</i>	<i>Kostenbesparend</i>	<i>Kostenbesparend</i>	<i>Kostenbesparend</i>	<i>Kostenbesparend</i>	<i>Kostenbesparend</i>	<i>Kostenbesparend</i>	<i>Kostenbesparend</i>
94 / 95 / 90	973	409	1537	Kostenbesparend	4588	Kostenbesparend	Kostenbesparend	2719	Kostenbesparend	Kostenbesparend
90 / 95 / 90	2348	1270	3425	Kostenbesparend	9293	Kostenbesparend	Kostenbesparend	5689	Kostenbesparend	Kostenbesparend

Basis huisarts (€12,09) en basis laboratoriumkosten (€29,00 en €27,00 voor office-based en hrHPV-zelftest respectievelijk) zijn de kosten zoals gebruikt in de base-case analyses. Hoge huisartskosten zijn €15,00, hoge laboratoriumkosten zijn €39,00 en €37,00 en lage laboratoriumkosten zijn €19,00 en €17,00 voor office-based en hrHPV-zelftest respectievelijk. Base-case hrHPV-zelftest kosten €5,10 (gecorrigeerd voor opting-out). Minimale hrHPV-zelftest kosten zijn €3,12 (gecorrigeerd voor opting-out) en maximale hrHPV-zelftestkosten zijn €8,17 (niet gecorrigeerd voor opting-out). De uitkomsten van het base-case scenario zijn cursief gedrukt.

Tabel 9. Scenario's waarbij de hrHPV-zelftest niet kosteneffectief is; discontering 1,5% (effecten) en 4,0% (kosten).

Scenario's	Hoge huisartskosten									
	Basis huisartskosten					Hoge huisartskosten				
Sensitiviteit / specificiteit/ substitutie	Basis labkosten en basis hrHPV-zelftest kosten	Lage labkosten en basis hrHPV-zelftest kosten	Hoge labkosten en basis hrHPV-zelftest kosten	Basis labkosten en minimale hrHPV-zelftest kosten	Basis labkosten en maximale hrHPV-zelftest kosten	Basis labkosten en minimale hrHPV-zelftest kosten	Basis labkosten en maximale hrHPV-zelftest kosten	Basis labkosten en minimale hrHPV-zelftest kosten	Basis labkosten en maximale hrHPV-zelftest kosten	Basis labkosten en maximale hrHPV-zelftest kosten
94 / 85 / 90					21037					
90 / 85 / 90	51376	47576	55176	40189	68721	33344	44531	61877		
85 / 100 / 90	*282753	*323247	*242258	*497581	Gedomineerd	*691836	*477008	*143916		
85 / 95 / 90	Gedomineerd	Gedomineerd	Gedomineerd	*6493	Gedomineerd	*23209	*2531	Gedomineerd		
85 / 85 / 90	Gedomineerd	Gedomineerd	Gedomineerd	Gedomineerd	Gedomineerd	Gedomineerd	Gedomineerd	Gedomineerd		
94 / 85 / 100	22972	21309	24635		30890			27651		
90 / 85 / 100	Gedomineerd	Gedomineerd	Gedomineerd	Gedomineerd	Gedomineerd	Gedomineerd	Gedomineerd	Gedomineerd		
85 / 100 / 100	*12682	*14141	*11224	*21278	Gedomineerd	*29341	*20745	*7417		
85 / 95 / 100	Gedomineerd	Gedomineerd	Gedomineerd	*2667	Gedomineerd	*8019	*1643	Gedomineerd		
85 / 85 / 100	Gedomineerd	Gedomineerd	Gedomineerd	Gedomineerd	Gedomineerd	Gedomineerd	Gedomineerd	Gedomineerd		

Basis huisarts (€12,09) en basis laboratoriumkosten (€29,00 en €27,00 voor office-based en hrHPV-zelftest respectievelijk) zijn de kosten zoals gebruikt in de base-case analyses. Hoge huisartskosten zijn €15,00, hoge laboratoriumkosten zijn €39,00 en €37,00 en lage laboratoriumkosten zijn €19,00 en €17,00 voor office-based en hrHPV-zelftest respectievelijk. Base-case hrHPV-zelftest kosten €5,10 (gecorrigeerd voor opting out). Minimale hrHPV-zelftest kosten zijn €3,12 (gecorrigeerd voor opting out) en maximale hrHPV-zelftestkosten zijn €8,17 (niet gecorrigeerd voor opting out).

De scenario's waarbij de ICER hoger is dan €20.000 per extra gewonnen QALY en/of het aantal gewonnen QALYs lager ligt in vergelijking met de situatie zonder hrHPV-zelftest zijn hier weergegeven.

* Aangezien het aantal gewonnen QALYs en de totale aantal kosten lager zijn in de situatie met hrHPV-zelftest vergeleken met de situatie zonder hrHPV-zelftest, geeft de ICER het aantal bespaarde kosten per voorkomen gewonnen QALY weer.

Samenvatting

Bij afwezigheid van substitutie beïnvloeden met name de prijs van de hrHPV-zelftest en in iets mindere mate de laboratoriumkosten de ICER, bij toenemende substitutie spelen de huisartskosten ook een steeds grotere rol. In sommige scenario's dalen de kosten met toenemende substitutie (bij gelijke testeigenschappen, afhankelijk van de testeigenschappen), bij een maximale hrHPV-zelftest prijs stijgen ze juist. Het is dan ook van belang om de prijs van de hrHPV-zelftest zo laag mogelijk vast te stellen. Echter, zelfs met een maximale hrHPV-zelftest prijs (worst-case scenario voor de hrHPV-zelftest) is het alleen in scenario's met 90% of 100% substitutie en een sensitiviteit en/of specificiteit van 85% niet kosteneffectief om de hrHPV-zelftest te implementeren. Zoals eerder uitgelegd is het naar ons idee niet waarschijnlijk dat de sensitiviteit en/of specificiteit zoveel zullen verschillen van onze aannames voor de office-based test (94% versus 85% voor de sensitiviteit en 100% versus 85% voor de specificiteit) en dat er bovendien sprake zal zijn van 90% of meer substitutie.

HOOFDSTUK 4: RESULTATEN SENSITIVITEITSANALYSES COMPLIANCE

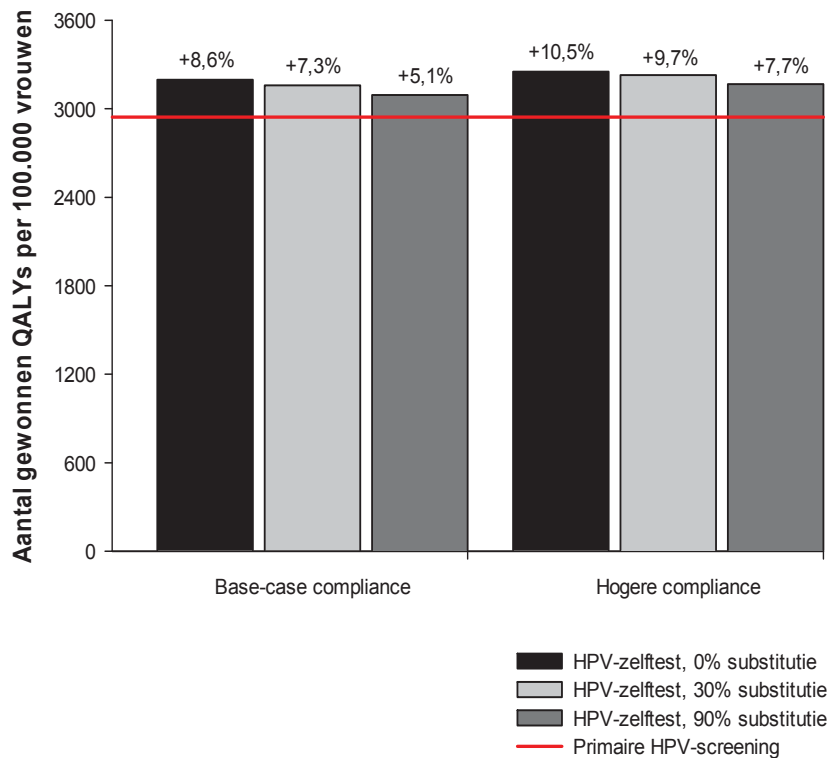
Figuren 5 en 6 laten het aantal gewonnen QALYs en de kosten per gewonnen QALY zien voor de base-case scenario's met 0 / 30 / 90% substitutie waarbij de compliance van hogere-risico vrouwen die de hrHPV-zelftest gebruiken is vastgesteld op de waardes zoals gevonden in de PROTECT studies (base-case) of is gelijkgesteld aan de compliance van lagere-risico vrouwen die de hrHPV-zelftest gebruiken (hogere compliance):

- Base-case analyse (primaire triage cytologie (90%), secundaire triage cytologie (60%), verwijzing na primaire triage cytologie (90%), verwijzing na secundaire triage cytologie (50%).
- Sensitiviteitsanalyse (primaire triage cytologie (90%), secundaire triage cytologie (100%), verwijzing na primaire triage cytologie (97%), verwijzing na secundaire triage cytologie (97%).

Gewonnen QALYs

Het aantal gewonnen QALYs is met een hogere compliance voor de hogere-risico vrouwen circa 2 tot 2,5 procentpunten per scenario hoger in vergelijking met de base-case compliance. De trend (daling van aantal gewonnen QALYs bij stijgende substitutie) blijft gelijk. Soortgelijke resultaten zijn waargenomen bij de aanname van andere testeigenschappen en toenemende substitutie (data niet weergegeven). Het aantal gewonnen QALYs is met de base-case compliance 5,1% (90% substitutie) tot 8,6% (geen substitutie) hoger vergeleken met de situatie zonder hrHPV-zelftest, terwijl dit bij de hogere compliance 7,7% tot 10,5% is.

Aantal gewonnen QALYs

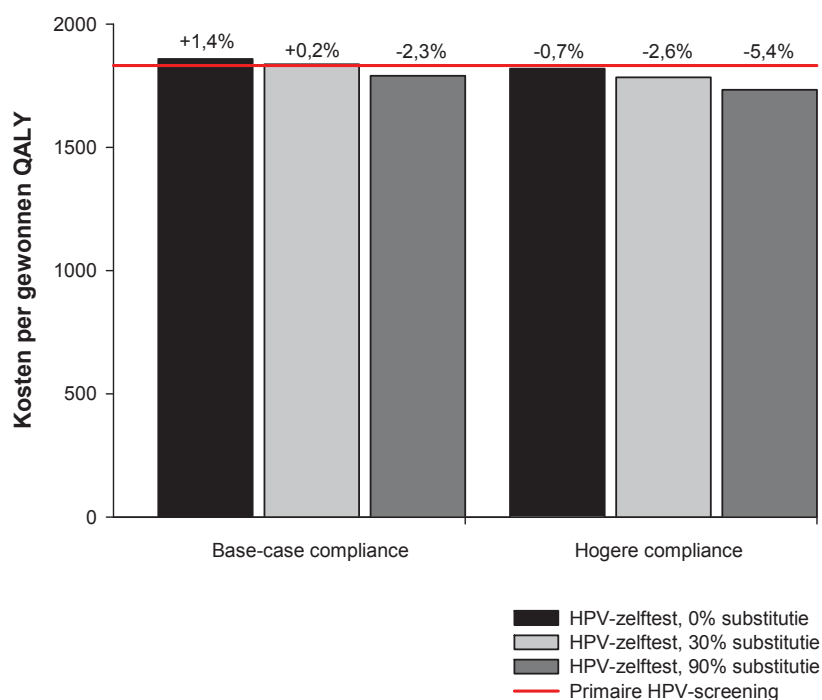


Figuur 5. Aantal gewonnen QALYs per 100.000 vrouwen bij verschillende compliance; discontering 1,5%. De percentages zijn de procentuele verschillen in de situatie met versus zonder hrHPV-zelftest.

Kosten per gewonnen QALY

De kosten per gewonnen QALY dalen wanneer de compliance voor hrHPV-zelftest gebruikers stijgt. Het verschil tussen de situatie met base-case compliance of hogere compliance is circa 2 tot 3 procentpunten. De trend (daling van kosten per gewonnen QALY bij stijgende substitutie) blijft gelijk. Soortgelijke resultaten zijn waargenomen bij de aanname van andere testeigenschappen en toenemende substitutie (data niet weergegeven). De kosten per gewonnen QALY zijn met de base-case compliance 1,4% hoger (geen substitutie) tot 2,3% lager (90% substitutie) vergeleken met de situatie zonder hrHPV-zelftest, terwijl dit bij de hogere compliance 0,7% tot 5,4% lager is.

Kosten per gewonnen QALY



Figuur 6. Kosten per gewonnen QALY bij verschillende compliance; discontering 1,5% (effecten) en 4,0% (kosten). De percentages zijn de procentuele verschillen in de situatie met versus zonder hrHPV-zelftest.

ICER

Tabel 7 liet zien dat, onder aanname van de base-case compliance, het aanbieden van de hrHPV-zelftest aan niet-opkomende vrouwen niet effectief/kosten-effectief is bij 9 scenario's. Dat wil zeggen dat de ICER gedomineerd is (totale kosten zijn hoger en aantal gewonnen QALYs zijn lager in vergelijking met situatie zonder hrHPV-zelftest) of dat de ICER meer dan €20.000 per extra gewonnen QALY is. Daarnaast hebben we hier alle scenario's aan toegevoegd waar het aantal gewonnen QALYs lager was in situatie met versus zonder hrHPV-zelftest. Immers, het doel van de hrHPV-zelftest is om het aantal BMHK diagnoses en sterftes aan BMHK te verminderen en daarmee het aantal gewonnen QALYs toe te laten nemen.

Met een hogere compliance zijn slechts 3 i.p.v. 8 scenario's niet kosten-effectief, namelijk de scenario's met:

- 1) 90% substitutie, 85% sensitiviteit en 85% specificiteit
- 2) 100% substitutie, 90% sensitiviteit en 85% specificiteit
- 3) 100% substitutie, 85% sensitiviteit en 85% specificiteit

Samenvatting

Door een hogere compliance bij hogere-risico vrouwen aan te nemen, stijgt het aantal gewonnen QALYs met circa 2 tot 2,5 procentpunten, terwijl de kosten per gewonnen QALY met circa 2 tot 3 procentpunten dalen. Hierdoor zijn er slechts 3 i.p.v. 8 scenario's waarbij het aanbieden van de hrHPV-zelftest aan niet-opgekomen vrouwen niet kosteneffectief is. Hieruit blijkt dat verschillende compliance waardes veel invloed kunnen hebben, vooral omdat deze verschillende compliances waardes voor nog geen 2% van de gehele uitgenodigde populatie gelden en voor nog geen 33% van de oorspronkelijke extra opgekomen vrouwen bij de hrHPV-zelftest. Het is dan ook van belang om te zorgen dat de compliance waardes tussen de office-based test en gebruikers van de hrHPV-zelftest niet teveel verschillen. Daarnaast is het belangrijk om te realiseren dat we de compliance van de secundaire triage cytologie voor de andere 67% van de extra opgekomen vrouwen overschatten (in het model moet de compliance van de gehele triage van de lagere-risico vrouwen die de hrHPV-zelftest gebruiken gelijk zijn aan de compliance van de gehele triage van vrouwen die opkomen voor de office-based hrHPV-test, zie pag. 13), waardoor het aannemelijk is dat het effect van de hrHPV-zelftest wordt overschat (zie ook Hoofdstuk 5).

HOOFDSTUK 5 BESCHOUWING

Consequenties van onzekerheden binnen de aannames

Voor de gevolgen van onzekerheden binnen de aannames op het aantal gewonnen levensjaren, kosten, kosten per gewonnen QALY en de ICER, zie tabel 10.

We overschatten het totaal aantal verstuurde hrHPV-testen waardoor de kosten van de hrHPV-zelftest en daarmee de kosten per QALY worden overschat. Aan de andere kant zorgt de overschatting van de compliance van de hrHPV-zelftest voor een overschatting van het aantal gewonnen QALYs en kosten en daarmee voor een onderschatting van de kosten per gewonnen QALY. Het is moeilijk te voorspellen wat zwaarder zal wegen, maar onze verwachting is dat hierdoor de kosten per QALY voor de hrHPV-zelftest uiteindelijk onderschat worden, wat inhoudt dat de ICER ook eveneens onderschat wordt. Het zou mogelijk zijn dat in meer scenario's dan degene getoond in tabel 7 van hoofdstuk 2, de implementatie van de hrHPV-zelftest niet kosteneffectief is. De waarschijnlijke overschatting van de compliance van de verwijzing na secundaire triage cytologie zal voor vrouwen die gebruik maken van de office-based en hrHPV-zelftest waarschijnlijk ongeveer evenveel gevolgen hebben, waardoor het uiteindelijke effect waarschijnlijk te verwaarlozen is.

Tabel 10. Consequenties van onzekerheden binnen de aannames

Aanname	Direct Effect	Levensjaren	Kosten	Kosten per QALY	ICER
Niet-opkomende vrouwen melden zich niet af voor het BVO	Aantal verstuurde hrHPV-zelftesten ↑	x	hrHPV-zelftest ↑	hrHPV-zelftest ↑	↑
Overschatting compliance secundaire triage cytologie en verwijzingen naar gynaecoloog na gebruik hrHPV-zelftest*	Aantal vrouwen met secundaire triage cytologie en/of colposcopien ↑	Gewonnen QALY ↑ (Aantal voorkomen BMHK en sterfte aan BMHK ↑)	hrHPV-zelftest ↑	hrHPV-zelftest ↓	↓
Overschatting compliance verwijzing naar gynaecoloog na secundaire triage cytologie na gebruik office-based test of hrHPV-zelftest#	Aantal colposcopieën ↓	Gewonnen QALY ↑ (Aantal voorkomen BMHK en sterfte aan BMHK ↑)	hrHPV-zelftest ↑ Office-based hrHPV-test ↑	hrHPV-zelftest ↑ Office-based hrHPV-test ↑	~
		Gewonnen QALY ↓ (Verlies aan QALYs bij colposcopie ↑) en hrHPV-zelftest			
		Conclusie: Gewonnen QALYs voor beiden testen ~			

In de tabel zijn de verwachte effecten weergegeven van de belangrijkste van onzekerheden binnen de aannames. De werkelijke gevolgen kunnen hiervan verschillen.

* Het betreft hier de lagere-risico niet-opkomende vrouwen die gebruik maken van hrHPV-zelftest wanneer er geen substitutie aanwezig is. Dit betreft dus circa 2/3 van de extra 6% opkomers, niet te verwarren met vrouwen die via substitutie de hrHPV-zelftest gebruiken.

Het betreft hier lagere risico vrouwen die deelnemen aan de office-based test of gebruik maken van de hrHPV-zelftest via substitutie.

~ = Onzekerheden binnen de aannames hebben waarschijnlijk geen gevolgen voor de effecten en/of kosten.

↑ = Onzekerheden binnen de aannames zullen de effecten en/of kosten overschatten.

↓ = Onzekerheden binnen de aannames zullen de effecten en/of kosten onderschatten.

Samenvatting

De sensitiviteit heeft een grote invloed op het aantal gewonnen levensjaren en de specificiteit op de kosten van het screeningsprogramma. De sensitiviteit en specificiteit hebben daardoor een grote invloed op de ICER: bij daling van sensitiviteit of specificiteit stijgt de ICER, wat nog eens versterkt wordt in de aanwezigheid van substitutie. Het is sterk afhankelijk van de testeigenschappen of en hoeveel de effectiviteit afneemt bij toenemende substitutie en of de kosteneffectiviteit verbetert (bijlage 3). Het is daarom van deze testeigenschappen afhankelijk wat de risico's zijn van het invoeren van de zelftest, en of bij invoering substitutie te prefereren valt of niet, en zo niet tot welke grens deze nog gunstige resultaten zou toelaten.

Daarnaast beïnvloeden, bij afwezigheid van substitutie, met name een hogere prijs van de hrHPV-zelftest en in iets mindere mate van de laboratoriumkosten de ICER van de zelftest nadelig, bij toenemende substitutie spelen de huisartskosten ook een steeds grotere rol. In sommige scenario's (afhankelijk van de testeigenschappen) dalen de kosten met toenemende substitutie, echter bij dezelfde testeigenschappen en een hogere prijs per kit van €8,17 (exclusief opting out) per hrHPV-zelftest stijgen ze juist. Het is dan ook van belang om de prijs van de hrHPV-zelftest zo laag mogelijk vast te stellen. Echter, zelfs met deze hrHPV-zelftest prijs van €8,17 is het alleen in scenario's met 90% of 100% substitutie en een sensitiviteit en/of specificiteit van 85% niet kosteneffectief om de hrHPV-zelftest aan te bieden aan niet-opkomende vrouwen.

Echter, het is niet de verwachting dat de sensitiviteit en/of specificiteit zoveel zullen verschillen van onze aannames voor de office-based hrHPV-test en dat er daarnaast een substitutie van 90% of meer zal optreden. De vraag is echter in hoeverre genoemde tegenvallende testeigenschappen en een substitutie van 80% of meer uitgesloten kunnen worden. Immers, volgens de WBO wet moet er voldoende evidentie zijn voor de effectiviteit van een te implementeren screeningsinterventie.

Naast de kosten, testeigenschappen en substitutie heeft ook de compliance veel invloed op de ICER en daarmee de kosten-effectiviteit van de hrHPV-zelftest. Wanneer de compliance van hogere-risico vrouwen die de hrHPV-zelftest gebruiken op den duur zou meevallen en gelijk zou zijn aan die van de "reguliere" deelnemers aan het BVO zijn er nog slechts 3 i.p.v. 8 scenario's waar het aanbieden van de hrHPV-zelftest niet goed uitpakt. Dit betreft de compliance van de hoog-risico vrouwen binnen 6% extra opgekomen vrouwen. Het is dan ook van belang deze compliance waardes te optimaliseren.

In het algemeen is het belangrijk om te realiseren dat de extra opkomst van 6% en het feit dat we aannemen dat hogere-risico vrouwen de hrHPV-zelftest gebruiken, zorgt voor de winst in levensjaren ten opzichte van de situatie zonder hrHPV-zelftest. Een vermindering of vermeerdering van het aantal vrouwen en het aantal hogere-risico vrouwen wat de hrHPV-zelftest gebruikt zal daarom direct nadelige of voordelige gevolgen hebben voor de effectiviteit van het implementeren van de zelftest binnen het bevolkingsonderzoek.

Disclaimer

De modelberekeningen in dit rapport zijn gebaseerd op (waar mogelijk de meest) recente bevindingen uit de literatuur met betrekking tot de situatie die verwacht wordt wanneer de hrHPV-test wordt ingevoerd en wanneer tevens de hrHPV-zelftest wordt aangeboden aan niet-opkomende vrouwen. Enkele voorbeelden hiervan zijn:

- het aantal verwijzingen naar de gynaecoloog op basis van het aantal positieve hrHPV-testen (data afkomstig uit de POBASCAM trial²¹)
- de te verwachten extra opkomst indien de hrHPV-zelftest wordt aangeboden (data afkomstig uit de PROTECT trials⁶⁻⁸)
- de extra opkomst van hogere-risico vrouwen indien de hrHPV-zelftest wordt aangeboden (data afkomstig uit de PROTECT trials⁶⁻⁸)

De uitkomsten die wij in dit rapport presenteren zijn sterk afhankelijk van deze data, die vooral afkomstig zijn uit grote trials. Wanneer deze waardes in werkelijkheid anders zullen zijn, zal dit ertoe kunnen leiden dat de geobserveerde waardes met betrekking tot het aantal gewonnen levensjaren, de kosten en de kosten-effectiviteit zullen afwijken van de in dit rapport gepresenteerde resultaten.

REFERENTIES

1. van Kemenade F.J. et al. Bij een derde van de vrouwen met baarmoederhalskanker is geen uitstrijkje gemaakt. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009.
2. Bos A.B. et al. Nonattendance is still the main limitation for the effectiveness of screening for cervical cancer in the Netherlands. *Int J Cancer* 2006.
3. Gok M. et al. Cytology history preceding cervical cancer diagnosis: a regional analysis of 286 cases. *Br J Cancer* 2011
4. (Gezondheidsraad. Screening op baarmoederhalskanker. Den Haag: Gezondheidsraad, 2011; publicatienr. 2011/07).
5. Kritische kengetallen 2008.
6. Gok M. et al. HPV testing on self collected cervicovaginal lavage specimens as screening method for women who do not attend cervical cancer screening: a cohort study. *BMJ* 2010.
7. Gok M. et al. Experience with high-risk human papillomavirus testing on vaginal brush-based self-samples of non-attendees of the cervical screening program. *Int J Cancer* 2012.
8. Gok M. et al. Offering self-sampling for human papillomavirus testing to non-attendees of the cervical screening programme: Characteristics of the responders. *Eur J. Cancer* 2011.
9. Hillemans P. et al. Screening for cervical neoplasia by self-assessment for human papillomavirus DNA. *Lancet* 1999.
10. Nobbenhuis M.A. et al. Primary screening for high risk HPV by home obtained cervicovaginal lavage is an alternative screening tool for unscreened women. *J Clin pathol* 2002.
11. Petignat P et al. Are self-collected samples comparable to physician-collected cervical specimens for human papillomavirus DNA testing? A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2007.
12. Holanda F. Jr. et al. Primary screening for cervical cancer through self sampling. *Int J Gynaecol Obstet* 2006.
13. Khanna N. et al. Human papillomavirus detection in self-collected vaginal specimens and matched clinician-collected cervical specimens. *Int J Gynecol Cancer*. 2007
14. Bhatla N. et al. Can human papillomavirus DNA testing of self-collected vaginal samples compare with physician-collected cervical samples and cytology for cervical cancer screening in developing countries? *Cancer epidem* 2009.
15. Dijkstra M.G. et al. Brush-based self-sampling in combination with GP5+/6+ PCR-based hrHPV testing: High concordance with physician-taken cervical scrapes for HPV genotyping and detection of high grade CIN. *J of Clin Virol* 2012.
16. Belinson J.L. et al. Improved sensitivity of vaginal self-collection and high-risk human papillomavirus testing. *IJC* 2012.
17. Castle P.E. et al. Restricted cross-reactivity of hybrid capture 2 with nononcogenic human papillomavirus types. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002.

18. Brink A.A. et al. High concordance of results of testing for human papillomavirus in cervicovaginal samples collected by two methods, with comparison of a novel self-sampling device to a conventional endocervical brush. *J Clin Microbiol.* 2006
19. Qiao Y.L. et al. A new HPV-DNA test for cervical-cancer screening in developing regions: a cross-sectional study of clinical accuracy in rural China. *Lancet Oncol* 2008.
20. Zhao F.H. et al. Pooled analysis of a self-sampling HPV DNA test as a cervical cancer primary screening method. *JNCI* 2012.
21. Rijkaart D.C. et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012.

BIJLAGE 1: TABEL MET UITNODIGINGEN, AANTAL TESTEN (PRIMAIR, TRIAGE) EN AANTAL VERWIJZINGEN: SENSITIVITEITSANALYSES SUBSTITUTIE, SENSITIVITEIT EN SPECIFICITEIT.

Tabel 1.1. Onverdisconteerde aantal uitnodigingen en testen per 100.000 vrouwen die in 2009 leven.

Test	Uitnodigingen office-based test	Opkomst office-based test	Verstuurde hrHPV- zelftest	Opkomst hrHPV- zelftest	Primaire triage cytologie na office-based test	Primaire triage cytologie na hrHPV- zelftest	Secundaire triage cytologie	Verwijzingen
<u>Primaire hrHPV-screening</u>								
Zonder hrHPV-zelftest	311.757	201.022	0	0	8.018	0	5.424	3.209
<u>Primaire hrHPV-screening met hrHPV-zelftest</u>								
Sensitiviteit / specificiteit / substitutie								
94 / 100 / 0	301.887	195.605	106.282	18.669	7.868	893	5.873	3.384
94 / 95 / 0	302.312	195.824	106.488	18.705	7.872	1.686	6.532	3.421
94 / 85 / 0	303.164	196.260	106.904	18.777	7.879	3.290	7.863	3.492
90 / 100 / 0	301.871	195.599	106.272	18.666	7.869	859	5.853	3.377
90 / 95 / 0	302.296	195.818	106.478	18.703	7.873	1.652	6.512	3.413
90 / 85 / 0	303.148	196.253	106.894	18.774	7.880	3.255	7.844	3.485
85 / 100 / 0	301.848	195.591	106.257	18.664	7.870	812	5.827	3.366
85 / 95 / 0	302.273	195.811	106.463	18.700	7.874	1.605	6.485	3.403
85 / 85 / 0	303.125	196.246	106.879	18.772	7.881	3.208	7.817	3.474
<u>94 / 100 / 10</u>								
94 / 95 / 10	301.362	175.639	125.723	38.136	7.073	1.580	5.849	3.362
94 / 85 / 10	302.317	176.207	126.110	38.261	7.085	3.215	7.330	3.441
90 / 100 / 10	304.262	177.337	126.925	38.510	7.106	6.534	10.337	3.602
90 / 95 / 10	301.332	175.622	125.710	38.131	7.074	1.518	5.808	3.348
90 / 85 / 10	302.287	176.190	126.097	38.256	7.086	3.153	7.288	3.426
85 / 100 / 10	304.231	177.320	126.912	38.505	7.107	6.471	10.296	3.587
85 / 95 / 10	301.291	175.602	125.690	38.127	7.076	1.438	5.755	3.328
85 / 85 / 10	302.246	176.170	126.076	38.252	7.088	3.072	7.235	3.406
	304.191	177.300	126.891	38.501	7.110	6.389	10.242	3.567

94 / 100 / 20	301.347	156.128	145.219	57.541	6.285	2.266	5.826	3.339
94 / 95 / 20	302.842	156.960	145.882	57.825	6.303	4.750	8.136	3.460
94 / 85 / 20	305.860	158.608	147.252	58.412	6.335	9.808	12.845	3.709
90 / 100 / 20	301.305	156.104	145.200	57.530	6.287	2.176	5.763	3.316
90 / 95 / 20	302.799	156.936	145.864	57.815	6.305	4.658	8.073	3.438
90 / 85 / 20	305.817	158.584	147.233	58.402	6.337	9.716	12.781	3.686
85 / 100 / 20	301.247	156.074	145.172	57.522	6.291	2.060	5.685	3.287
85 / 95 / 20	302.741	156.906	145.834	57.806	6.308	4.543	7.994	3.409
85 / 85 / 20	305.760	158.555	147.204	58.393	6.340	9.599	12.702	3.657
<hr/>								
94 / 100 / 30	301.472	136.684	164.788	77.052	5.489	2.957	5.805	3.314
94 / 95 / 30	303.519	137.701	165.818	77.583	5.510	6.309	8.950	3.481
94 / 85 / 30	307.614	139.714	167.900	78.677	5.550	13.155	15.399	3.818
90 / 100 / 30	301.415	136.660	164.755	77.034	5.492	2.839	5.722	3.284
90 / 95 / 30	303.461	137.676	165.785	77.565	5.513	6.189	8.866	3.451
90 / 85 / 30	307.554	139.688	167.866	78.659	5.553	13.032	15.312	3.789
85 / 100 / 30	301.339	136.624	164.715	77.018	5.497	2.688	5.616	3.246
85 / 95 / 30	303.385	137.640	165.745	77.549	5.517	6.037	8.758	3.413
85 / 85 / 30	307.479	139.654	167.825	78.643	5.557	12.879	15.204	3.750
<hr/>								
94 / 100 / 40	301.660	117.256	184.404	96.581	4.706	3.651	5.793	3.299
94 / 95 / 40	304.217	118.380	185.836	97.428	4.727	7.865	9.781	3.509
94 / 85 / 40	309.390	120.588	188.802	99.188	4.772	16.524	17.992	3.936
90 / 100 / 40	301.590	117.228	184.362	96.555	4.709	3.506	5.691	3.262
90 / 95 / 40	304.146	118.352	185.794	97.402	4.730	7.718	9.677	3.473
90 / 85 / 40	309.320	120.560	188.760	99.161	4.775	16.374	17.886	3.900
85 / 100 / 40	301.497	117.188	184.309	96.529	4.714	3.321	5.558	3.214
85 / 95 / 40	304.051	118.311	185.740	97.376	4.735	7.529	9.542	3.425
85 / 85 / 40	309.226	120.521	188.705	99.133	4.780	16.183	17.748	3.852
<hr/>								
94 / 100 / 90	302.678	19.584	283.094	194.778	784	7.111	5.729	3.210
94 / 95 / 90	307.789	19.964	287.825	198.414	791	15.702	13.964	3.638
94 / 85 / 90	318.321	20.759	297.563	205.868	808	33.920	31.419	4.539
90 / 100 / 90	302.537	19.577	282.960	194.671	786	6.829	5.519	3.136
90 / 95 / 90	307.646	19.957	287.689	198.307	793	15.411	13.746	3.562

90 / 85 / 90	318.172	20.749	297.423	205.760	810	33.613	31.185	4.462
85 / 100 / 90	302.361	19.566	282.795	194.549	788	6.468	5.249	3.038
85 / 95 / 90	307.465	19.945	287.520	198.180	794	15.041	13.467	3.464
85 / 85 / 90	317.982	20.735	297.247	205.626	812	33.221	30.884	4.363
94 / 100 / 100	302.813	0	302.813	214.413	0	7.798	5.711	3.191
94 / 95 / 100	308.417	0	308.417	218.826	0	17.289	14.808	3.661
94 / 85 / 100	319.995	0	319.995	227.909	0	37.523	34.211	4.661
90 / 100 / 100	302.660	0	302.660	214.292	0	7.490	5.479	3.109
90 / 95 / 100	308.258	0	308.258	218.701	0	16.969	14.565	3.578
90 / 85 / 100	319.830	0	319.830	227.779	0	37.183	33.950	4.575
85 / 100 / 100	302.466	0	302.466	214.143	0	7.097	5.187	3.003
85 / 95 / 100	308.058	0	308.058	218.547	0	16.566	14.261	3.470
85 / 85 / 100	319.622	0	319.622	227.618	0	36.756	33.621	4.467

BIJLAGE 2: TABEL MET AANTAL DIAGNOSES (CINI/II/III, BMHK EN AANTAL STERFTES AAN BMHK): SENSITIVITEITSANALYSES SUBSTITUTIE, SENSITIVITEIT EN SPECIFICITEIT.

Test	Onverdisconteerde aantal diagnoses per 100.000 vrouwen die in 2009 leven.					Verschil in %, hrHPV-zelftest versus office-based hrHPV-test				
	CINI	CINII	CINIII	BMHK	Sterfte	CINI	CINII	CINIII	BMHK	Sterfte
<u>Primaire hrHPV-screening zonder hrHPV-zelftest</u>	919	606	932	552	214					
<u>Primaire hrHPV-screening met hrHPV-zelftest</u>										
Sensitiviteit / specificiteit / substitutie										
94 / 100 / 0	994	653	1.012	509	194	8,2	7,7	8,6	8,6	-7,8
94 / 95 / 0	997	653	1.012	508	194	8,5	7,8	8,6	8,6	-7,8
94 / 85 / 0	1.003	655	1.013	508	194	9,1	8,0	8,7	8,7	-7,9
90 / 100 / 0	991	651	1.008	510	195	7,8	7,4	8,2	8,2	-7,5
90 / 95 / 0	994	652	1.009	510	195	8,2	7,5	8,3	8,3	-7,5
90 / 85 / 0	1.000	653	1.010	510	195	8,8	7,7	8,4	8,4	-7,5
85 / 100 / 0	986	648	1.004	513	196	7,3	7,0	7,7	7,7	-7,0
85 / 95 / 0	989	649	1.004	513	196	7,7	7,1	7,8	7,8	-7,0
85 / 85 / 0	995	650	1.005	513	196	8,3	7,3	7,9	7,9	-7,1
94 / 100 / 10	984	644	1.007	512	196	7,1	6,3	8,1	8,1	-7,2
94 / 95 / 10	990	646	1.007	511	195	7,7	6,5	8,1	8,1	-7,3
94 / 85 / 10	1.003	649	1.009	511	195	9,1	7,1	8,2	8,2	-7,3
90 / 100 / 10	977	640	1.001	515	197	6,3	5,6	7,4	7,4	-6,6
90 / 95 / 10	983	642	1.001	514	197	7,0	5,9	7,5	7,5	-6,7
90 / 85 / 10	996	645	1.003	514	196	8,4	6,4	7,6	7,6	-6,8
85 / 100 / 10	969	634	994	519	199	5,4	4,7	6,7	6,7	-5,9
85 / 95 / 10	975	636	994	519	198	6,1	4,9	6,7	6,7	-6,0
85 / 85 / 10	987	639	996	518	198	7,4	5,4	6,9	6,9	-6,0

94 / 100 / 20	975	638	999	515	196	6,0	5,3	7,3	-6,7	-8,2
94 / 95 / 20	984	640	1.000	514	196	7,1	5,7	7,3	-6,8	-8,4
94 / 85 / 20	1.003	645	1.002	513	196	9,1	6,5	7,5	-7,0	-8,6
90 / 100 / 20	964	632	991	519	198	4,9	4,2	6,4	-6,0	-7,2
90 / 95 / 20	974	634	992	518	198	6,0	4,7	6,5	-6,1	-7,5
90 / 85 / 20	993	639	994	517	198	8,0	5,5	6,7	-6,2	-7,6
85 / 100 / 20	951	623	980	525	201	3,5	2,8	5,2	-4,9	-6,1
85 / 95 / 20	961	626	981	524	200	4,6	3,2	5,3	-5,0	-6,3
85 / 85 / 20	980	631	983	523	200	6,6	4,0	5,5	-5,2	-6,5
<hr/>										
94 / 100 / 30	962	634	994	514	196	4,7	4,7	6,7	-6,7	-8,5
94 / 95 / 30	975	636	996	514	195	6,0	5,0	6,9	-6,9	-8,7
94 / 85 / 30	999	643	998	512	194	8,7	6,0	7,2	-7,2	-9,1
90 / 100 / 30	948	626	984	520	198	3,2	3,3	5,6	-5,7	-7,4
90 / 95 / 30	961	628	986	519	197	4,6	3,7	5,8	-5,9	-7,7
90 / 85 / 30	986	635	988	518	197	7,3	4,7	6,0	-6,2	-8,1
85 / 100 / 30	932	615	970	528	201	1,4	1,4	4,1	-4,3	-5,9
85 / 95 / 30	945	617	972	527	201	2,8	1,8	4,3	-4,5	-6,1
85 / 85 / 30	969	623	974	525	200	5,5	2,8	4,5	-4,8	-6,5
<hr/>										
94 / 100 / 40	958	629	988	516	197	4,2	3,8	6,1	-6,4	-8,1
94 / 95 / 40	973	632	990	515	196	5,9	4,4	6,3	-6,6	-8,4
94 / 85 / 40	1.004	640	993	514	195	9,2	5,6	6,5	-6,8	-8,7
90 / 100 / 40	941	619	975	523	199	2,4	2,1	4,7	-5,1	-6,8
90 / 95 / 40	957	622	977	522	199	4,1	2,6	4,9	-5,3	-7,1
90 / 85 / 40	988	630	980	521	198	7,4	3,9	5,1	-5,6	-7,4
85 / 100 / 40	920	604	958	533	204	0,1	-0,3	2,8	-3,3	-4,8
85 / 95 / 40	936	608	960	532	203	1,8	0,2	3,0	-3,5	-5,1
85 / 85 / 40	966	615	963	530	202	5,1	1,5	3,4	-3,8	-5,5
<hr/>										
94 / 100 / 90	923	606	955	525	199	0,4	0,0	2,5	-4,8	-7,2
94 / 95 / 90	953	614	958	524	198	3,7	1,3	2,8	-5,1	-7,6
94 / 85 / 90	1.013	628	965	522	197	10,2	3,5	3,5	-5,4	-7,8
90 / 100 / 90	889	584	930	539	204	-3,3	-3,6	-0,2	-2,3	-4,4
90 / 95 / 90	919	591	933	537	204	0,0	-2,4	0,1	-2,6	-4,8

90 / 85 / 90	978	605	940	535	203	6,4	-0,2	0,9	-3,0	-5,2
85 / 100 / 90	846	554	896	558	213	-8,0	-8,6	-3,8	1,2	-0,5
85 / 95 / 90	875	561	899	556	212	-4,8	-7,4	-3,5	0,9	-0,9
85 / 85 / 90	933	575	906	554	211	1,5	-5,2	-2,7	0,5	-1,3
94 / 100 / 100	914	602	947	528	200	-0,6	-0,7	1,7	-4,3	-6,4
94 / 95 / 100	948	610	950	526	199	3,1	0,7	2,0	-4,7	-7,1
94 / 85 / 100	1.014	626	957	524	198	10,4	3,3	2,7	-5,0	-7,2
90 / 100 / 100	877	578	919	543	207	-4,6	-4,6	-1,4	-1,6	-3,3
90 / 95 / 100	909	587	921	541	206	-1,1	-3,2	-1,1	-1,9	-3,9
90 / 85 / 100	975	601	929	539	205	6,1	-0,8	-0,3	-2,3	-4,1
85 / 100 / 100	830	546	881	564	216	-9,7	-9,9	-5,4	2,3	0,9
85 / 95 / 100	862	554	884	562	214	-6,3	-8,6	-5,1	1,9	0,3
85 / 85 / 100	927	568	892	560	214	0,8	-6,3	-4,2	1,6	0,0

BIJLAGE 3: TABEL MET VERDISCONTEERDE EFFECTEN (AANTAL GEWONNEN LYs EN QALYs), VERDISCONTEERDE KOSTEN EN VERDISCONTEERDE KOSTEN PER GEWONNEN LY/QALY: SENSITIVITEITSANALYSES SUBSTITUTIE, SENSITIVITEIT EN SPECIFICITEIT.

Tabel 13. Verdisconteerde kosten (4%) en gewonnen levensjaren (1.5%).
Verdisconteerde kosten en effecten per 100.000 vrouwen

Test	Verschil in %, hrHPV-zelftest versus reguliere hrHPV-test										
	Kosten 4%*	Gewonnen LY 1,5%*	Gewonnen QALYs 1,5%*	Kosten per LY#	Kosten per gewonnen QALY#	ICER	Kosten 4%*	Gewonnen LY 1,5%*	Gewonnen QALYs 1,5%*	Kosten per LY#	Kosten per gewonnen QALY#
<u>Primaire hrHPV-screening zonder hrHPV-zelftest</u>	5.390.092	2725	2943	1978	1831						
<u>Primaire hrHPV-screening met hrHPV-zelftest</u>											
<u>Sensitiviteit / specificiteit / substitutie</u>											
94 / 100 / 0	5.879.870	2959	3197	1987	1839		9,1	8,6	8,6	8,6	0,5
94 / 95 / 0	5.938.895	2961	3197	2006	1858		10,2	8,6	8,6	8,6	1,4
94 / 85 / 0	6.059.899	2960	3192	2047	1898		12,4	8,6	8,5	8,5	3,7
90 / 100 / 0	5.887.223	2950	3187	1995	1847		9,2	8,3	8,3	8,3	0,9
90 / 95 / 0	5.946.071	2952	3187	2014	1866		10,3	8,3	8,3	8,3	1,9
90 / 85 / 0	6.067.046	2952	3183	2055	1906		12,6	8,3	8,1	8,1	4,1
85 / 100 / 0	5.900.015	2937	3172	2009	1860		9,5	7,8	7,8	7,8	1,6
85 / 95 / 0	5.959.040	2939	3172	2028	1879		10,6	7,8	7,8	7,8	2,6
85 / 85 / 0	6.080.085	2938	3168	2069	1919		12,8	7,8	7,6	7,6	4,8
94 / 100 / 10	5.766.282	2940	3176	1962	1816		7,0	7,9	7,9	7,9	-0,9
94 / 95 / 10	5.895.135	2943	3176	2003	1856		9,4	8,0	7,9	7,9	1,3
94 / 85 / 10	6.165.143	2942	3165	2096	1948		14,4	7,9	7,6	7,6	6,0
90 / 100 / 10	5.775.301	2927	3161	1973	1827		7,1	7,4	7,4	7,4	-0,2
90 / 95 / 10	5.903.684	2931	3162	2014	1867		9,5	7,5	7,4	7,4	1,9

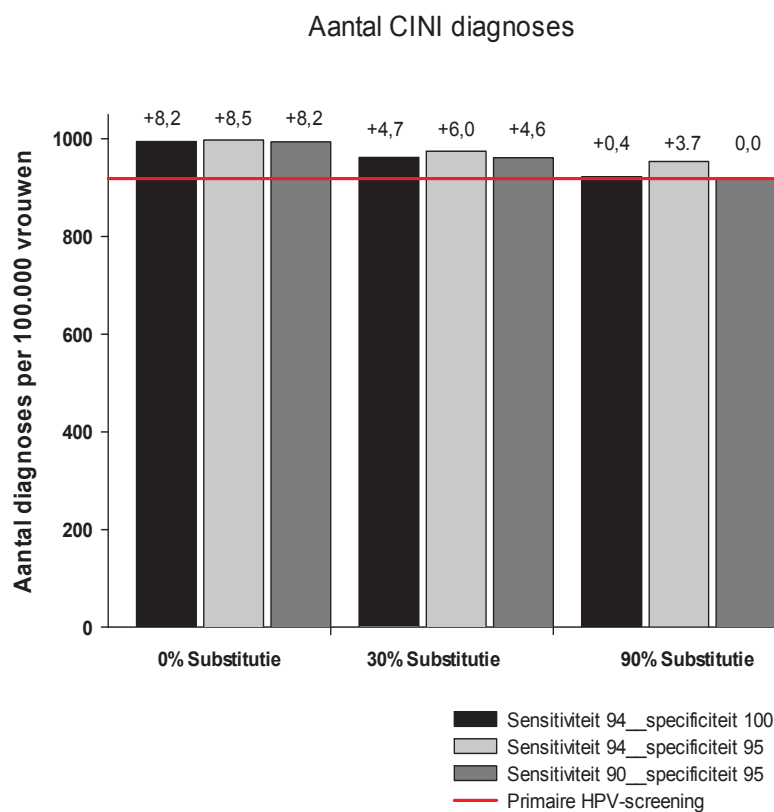
90 / 85 / 10	6.173.516	2929	3151	2108	1959	3759	14,5	7,5	7,1	6,6	7,0
85 / 100 / 10	5.790.924	2908	3141	1991	1843	2021	7,4	6,7	6,7	0,7	0,7
85 / 95 / 10	5.919.603	2912	3141	2033	1884	2671	9,8	6,9	6,7	2,8	2,9
85 / 85 / 10	6.189.320	2911	3132	2126	1976	4240	14,8	6,8	6,4	7,5	7,9
94 / 100 / 20	5.646.354	2926	3163	1930	1785	1167	4,8	7,4	7,5	-2,4	-2,5
94 / 95 / 20	5.850.211	2929	3159	1997	1852	2133	8,5	7,5	7,3	1,0	1,1
94 / 85 / 20	6.263.954	2930	3147	2138	1990	4277	16,2	7,5	6,9	8,1	8,7
90 / 100 / 20	5.660.508	2904	3138	1949	1804	1386	5,0	6,5	6,6	-1,4	-1,5
90 / 95 / 20	5.864.031	2907	3135	2017	1871	2474	8,8	6,7	6,5	2,0	2,1
90 / 85 / 20	6.278.405	2908	3123	2159	2011	4943	16,5	6,7	6,1	9,2	9,8
85 / 100 / 20	5.680.223	2876	3108	1975	1828	1758	5,4	5,5	5,6	-0,1	-0,2
85 / 95 / 20	5.883.400	2879	3105	2043	1895	3050	9,2	5,7	5,5	3,3	3,5
85 / 85 / 20	6.297.783	2881	3093	2186	2036	6044	16,8	5,7	5,1	10,5	11,2
94 / 100 / 30	5.521.118	2927	3164	1887	1745	594	2,4	7,4	7,5	-4,6	-4,7
94 / 95 / 30	5.797.398	2929	3158	1979	1836	1896	7,6	7,5	7,3	0,1	0,2
94 / 85 / 30	6.356.954	2934	3145	2166	2021	4786	17,9	7,7	6,9	9,5	10,4
90 / 100 / 30	5.535.993	2902	3137	1907	1765	753	2,7	6,5	6,6	-3,6	-3,6
90 / 95 / 30	5.811.815	2905	3131	2000	1856	2241	7,8	6,6	6,4	1,1	1,3
90 / 85 / 30	6.372.024	2910	3118	2190	2044	5607	18,2	6,8	6,0	10,7	11,6
85 / 100 / 30	5.560.671	2865	3096	1941	1796	1112	3,2	5,1	5,2	-1,9	-1,9
85 / 95 / 30	5.836.517	2868	3090	2035	1889	3027	8,3	5,2	5,0	2,9	3,1
85 / 85 / 30	6.396.589	2873	3078	2227	2078	7476	18,7	5,4	4,6	12,6	13,5
94 / 100 / 40	5.414.302	2912	3149	1859	1720	118	0,4	6,9	7,0	-6,0	-6,1
94 / 95 / 40	5.762.116	2916	3141	1976	1834	1877	6,9	7,0	6,7	-0,1	0,2
94 / 85 / 40	6.474.054	2919	3121	2218	2074	6079	20,1	7,1	6,1	12,1	13,2
90 / 100 / 40	5.433.107	2883	3116	1885	1744	249	0,8	5,8	5,9	-4,7	-4,8
90 / 95 / 40	5.780.639	2887	3109	2003	1859	2356	7,2	5,9	5,6	1,2	1,5
90 / 85 / 40	6.492.745	2890	3089	2247	2102	7553	20,5	6,0	5,0	13,6	14,8
85 / 100 / 40	5.464.311	2837	3066	1926	1782	605	1,4	4,1	4,2	-2,6	-2,7
85 / 95 / 40	5.811.591	2841	3059	2046	1900	3647	7,8	4,2	3,9	3,4	3,7
85 / 85 / 40	6.521.241	2846	3041	2292	2144	11543	21,0	4,4	3,3	15,9	17,1
94 / 100 / 90	4.835.674	2877	3111	1681	1554	Kostenbesparend	-10,3	5,6	5,7	-15,0	-15,1

94 / 95 / 90	5.536.705	2882	3094	1921	1790	973	2,7	5,8	5,1	-2,9	-2,3
94 / 85 / 90	7.010.166	2884	3047	2431	2301	15641	30,1	5,8	3,5	22,9	25,6
90 / 100 / 90	4.874.544	2810	3039	1735	1604	Kostenbesparend	-9,6	3,1	3,2	-12,3	-12,4
90 / 95 / 90	5.574.226	2816	3021	1980	1845	2348	3,4	3,3	2,7	0,1	0,7
90 / 85 / 90	7.045.069	2818	2975	2500	2368	51376	30,7	3,4	1,1	26,4	29,3
85 / 100 / 90	4.933.643	2721	2941	1813	1677	282753	-8,5	-0,1	-0,1	-8,3	-8,4
85 / 95 / 90	5.630.992	2729	2926	2064	1924	Gedomineerd	4,5	0,1	-0,6	4,3	5,1
85 / 85 / 90	7.100.364	2731	2880	2600	2466	Gedomineerd	31,7	0,2	-2,2	31,5	34,6
94 / 100 / 100	4.735.024	2856	3089	1658	1533	Kostenbesparend	-12,2	4,8	5,0	-16,2	-16,3
94 / 95 / 100	5.504.367	2864	3072	1922	1792	887	2,1	5,1	4,4	-2,8	-2,2
94 / 85 / 100	7.131.552	2865	3019	2489	2362	22972	32,3	5,1	2,6	25,9	29,0
90 / 100 / 100	4.778.610	2779	3006	1719	1590	Kostenbesparend	-11,3	2,0	2,1	-13,1	-13,2
90 / 95 / 100	5.547.154	2787	2988	1991	1856	3478	2,9	2,3	1,5	0,6	1,4
90 / 85 / 100	7.171.735	2788	2936	2572	2443	Gedomineerd	33,1	2,3	-0,2	30,0	33,4
85 / 100 / 100	4.842.883	2683	2900	1805	1670	12682	-10,2	-1,6	-1,5	-8,7	-8,8
85 / 95 / 100	5.608.858	2692	2884	2084	1945	Gedomineerd	4,1	-1,2	-2,0	5,3	6,2
85 / 85 / 100	7.230.953	2695	2833	2683	2552	Gedomineerd	34,2	-1,1	-3,7	35,7	39,3

* Verdisconteerd.

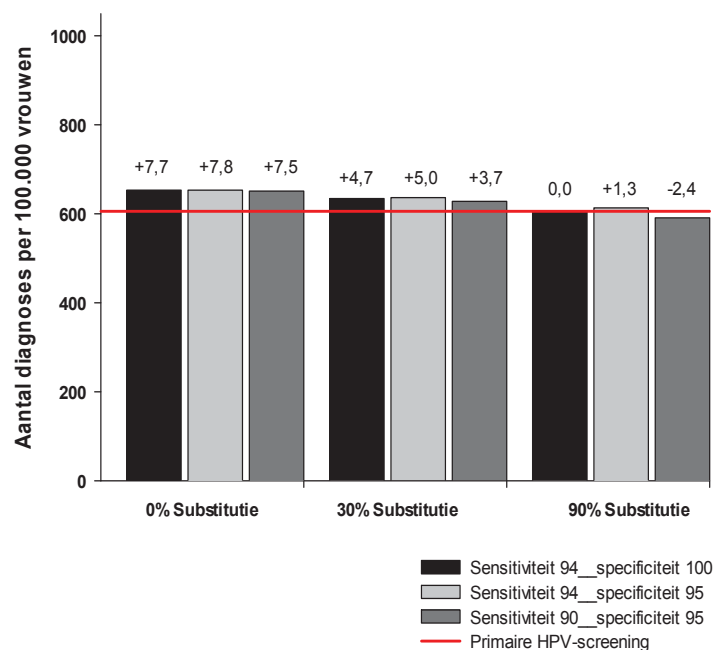
Berekend met 4% verdisconteerde kosten en 1.5% verdisconteerde effecten.

BIJLAGE 4: FIGUREN MET UITKOMSTMATEN (AANTAL CINI/II/III EN BMHK DIAGNOSES, STERFTE AAN BMHK EN AANTAL GEWONNEN LYs EN QALYs, KOSTEN EN KOSTEN PER GEWONNEN LY EN QALY): SENSITIVITEITSANALYSES SUBSTITUTIE, SENSITIVITEIT EN SPECIFICITEIT.



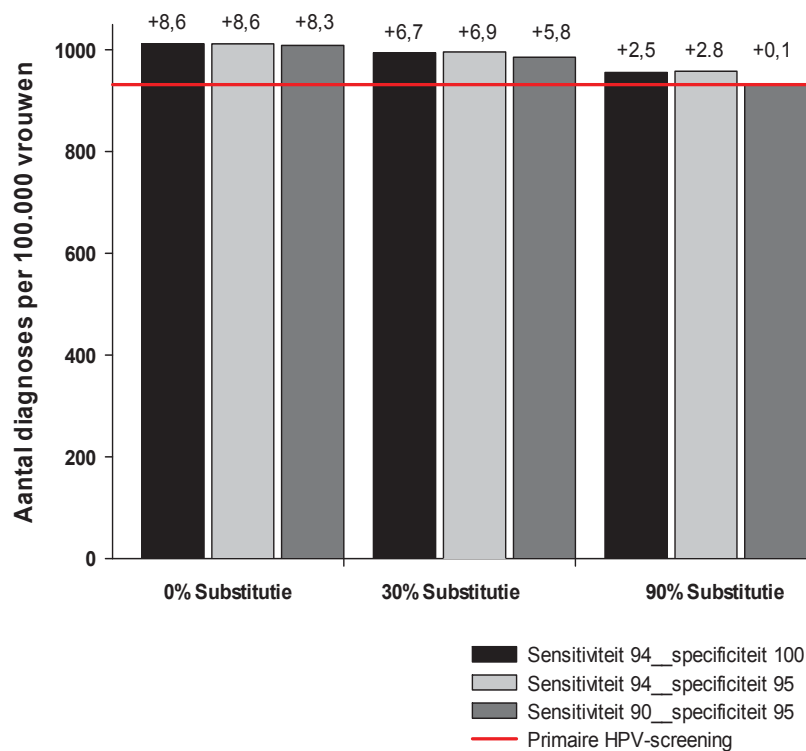
Figuur 7. Aantal CINI diagnoses in base-case scenario. Base-case kosten en compliance zijn hier aangenomen. De weergegeven cijfers zijn de procentuele verschillen in de situatie met versus zonder hrHPV-zelftest (de horizontale lijn).

Aantal CINII diagnoses



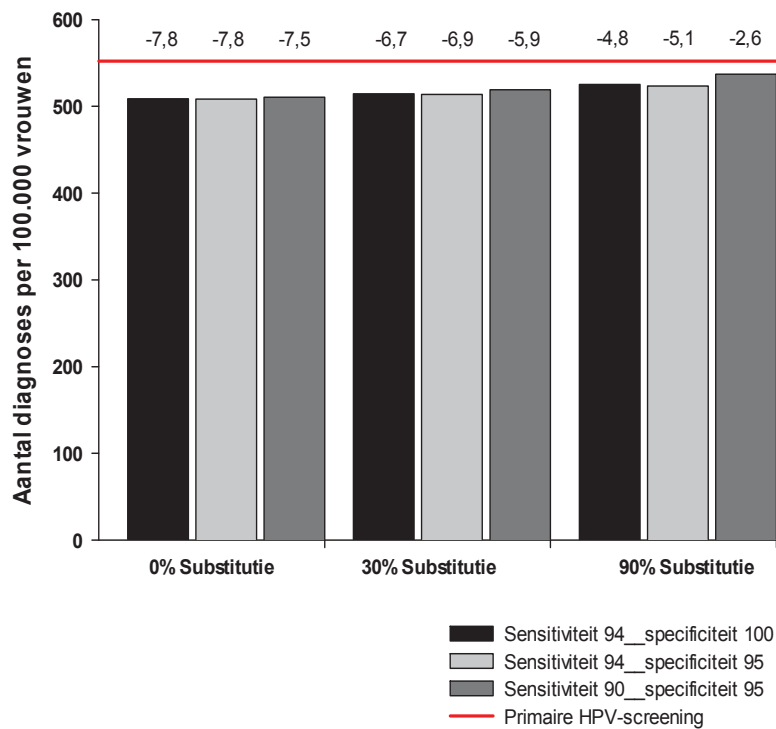
Figuur 8. Aantal CINII diagnoses in base-case scenario. Base-case kosten en compliance zijn hier aangenomen. De weergegeven cijfers zijn de procentuele verschillen in de situatie met versus zonder hrHPV-zelftest (de horizontale lijn).

Aantal CINIII diagnoses



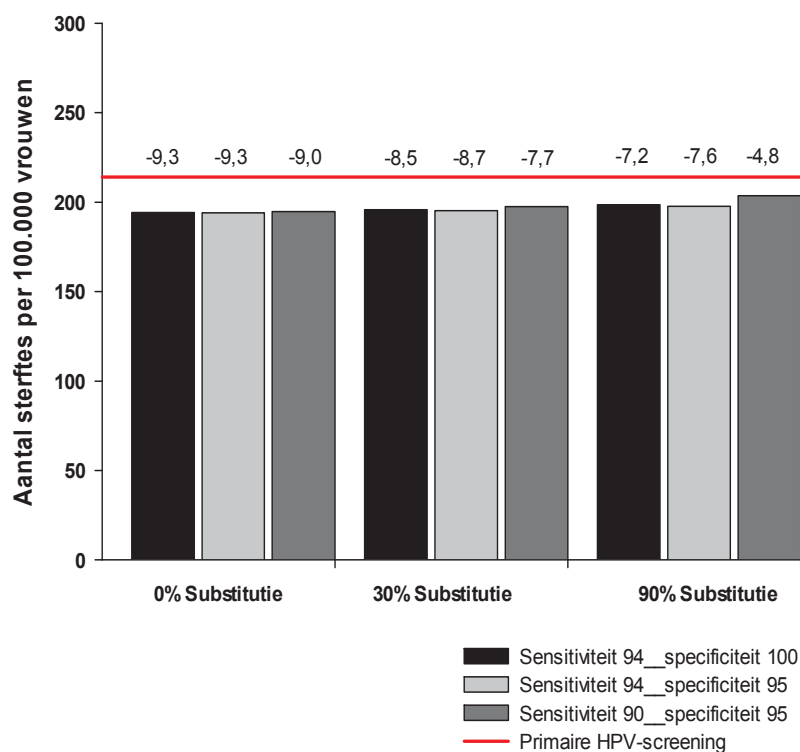
Figuur 9. Aantal CINIII diagnoses in base-case scenario. Base-case kosten en compliance zijn hier aangenomen. De weergegeven cijfers zijn de procentuele verschillen in de situatie met versus zonder hrHPV-zelftest (de horizontale lijn).

Aantal BMHK diagnoses, klinisch + screenings gedetecteerd



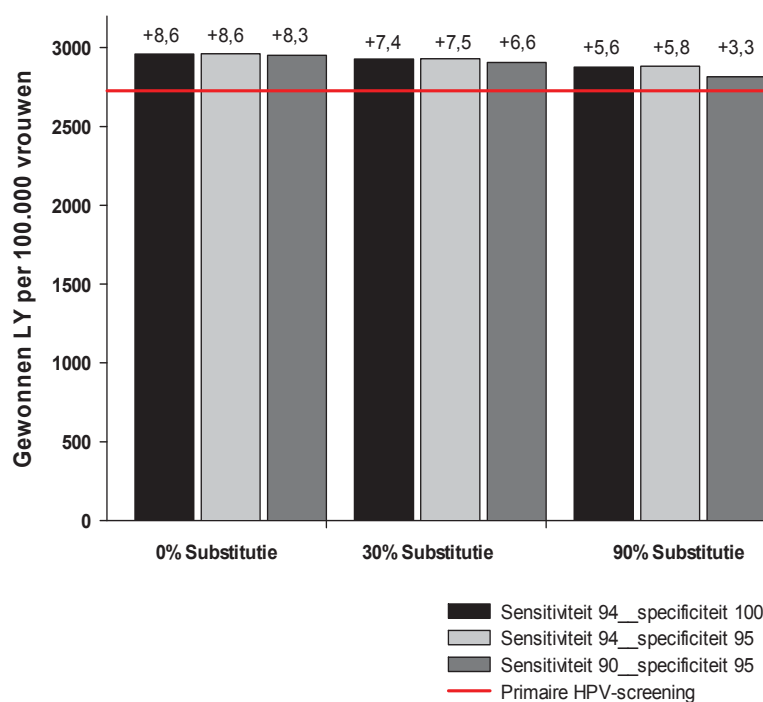
Figuur 10. Aantal BMHK diagnoses in base-case scenario. Base-case kosten en compliance zijn hier aangenomen. De weergegeven cijfers zijn de procentuele verschillen in de situatie met versus zonder hrHPV-zelftest (de horizontale lijn).

Aantal sterftes door BMHK



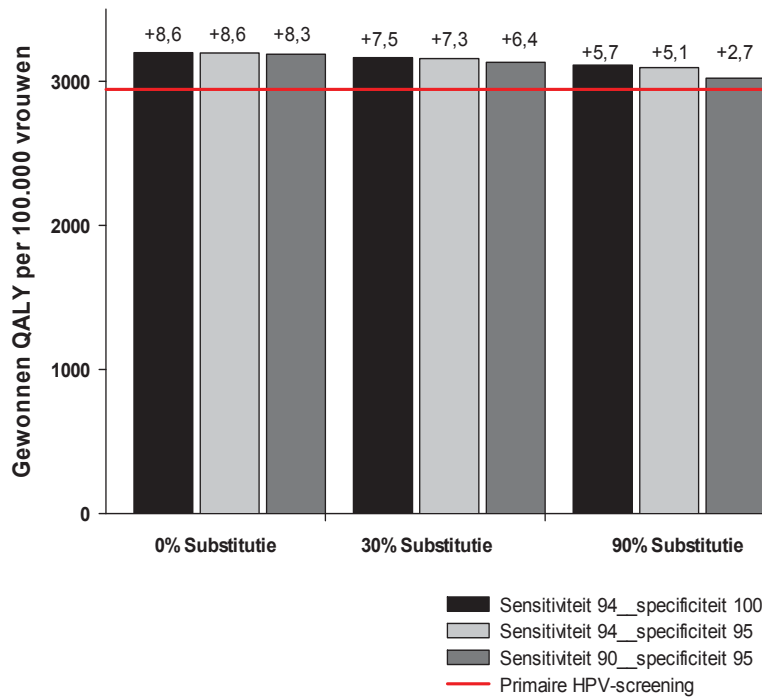
Figuur 11. Aantal sterftes aan BMHK in base-case scenario. Base-case kosten en compliance zijn hier aangenomen. De weergegeven cijfers zijn de procentuele verschillen in de situatie met versus zonder hrHPV-zelftest (de horizontale lijn).

Aantal gewonnen LY

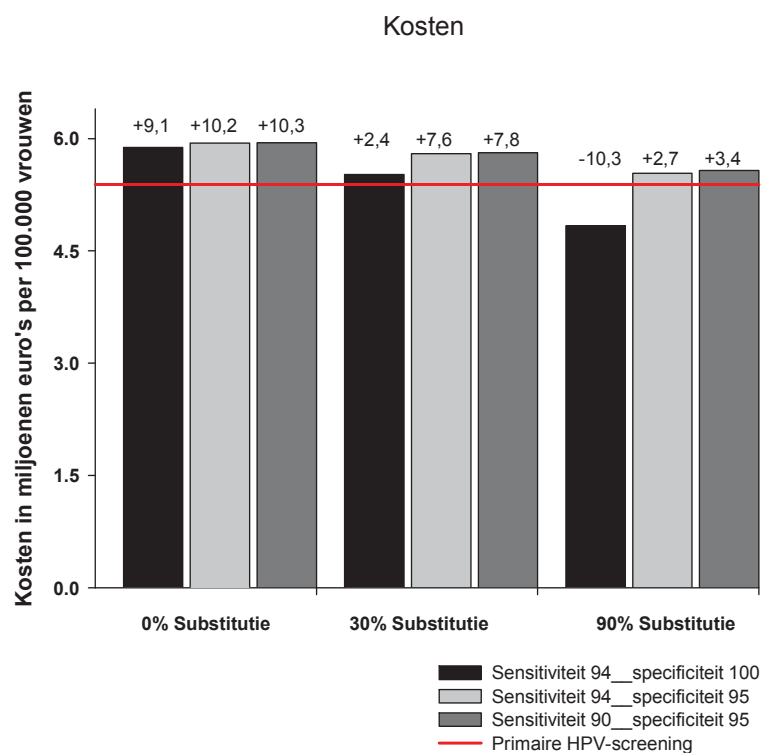


Figuur 12. Aantal gewonnen LY, verdisconteerd met 1,5%, in base-case scenario. Base-case kosten en compliance zijn hier aangenomen. De weergegeven cijfers zijn de procentuele verschillen in de situatie met versus zonder hrHPV-zelftest (de horizontale lijn).

Aantal gewonnen QALY

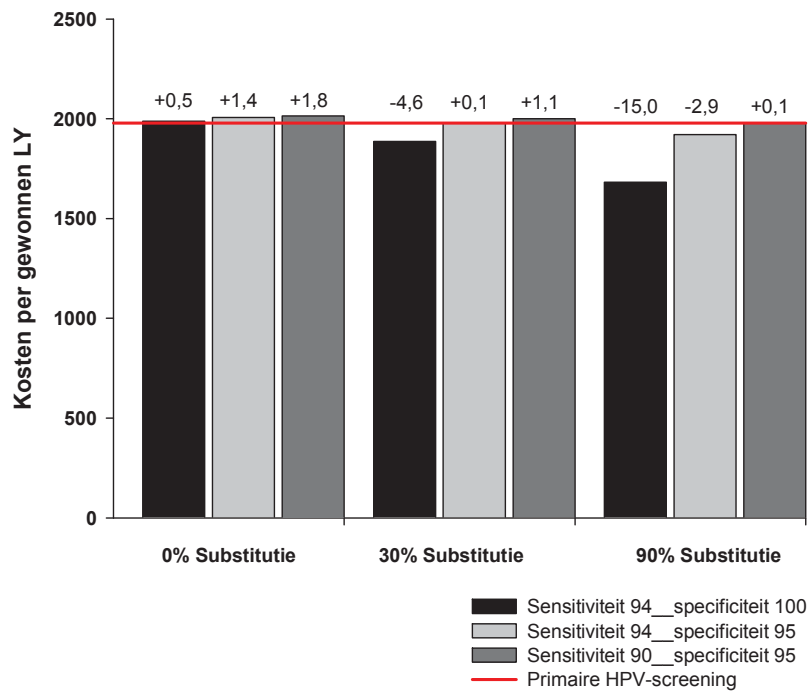


Figuur 13. Aantal gewonnen QALY, verdisconteerd met 1,5%, in base-case scenario. Base-case kosten en compliance zijn hier aangenomen. De weergegeven cijfers zijn de procentuele verschillen in de situatie met versus zonder hrHPV-zelftest (de horizontale lijn).



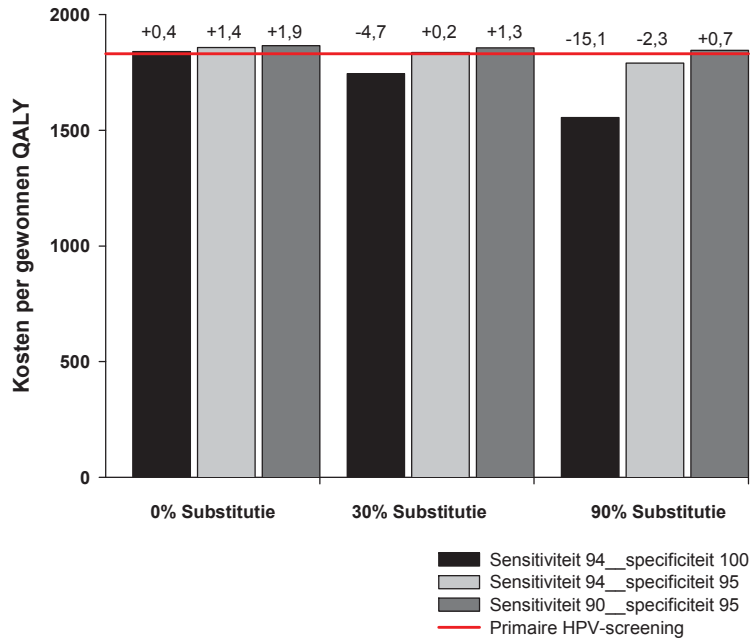
Figuur 14. Totale kosten, verdisconteerd met 4,0%, in base-case scenario. Base-case kosten en compliance zijn hier aangenomen. De weergegeven cijfers zijn de procentuele verschillen in de situatie met versus zonder hrHPV-zelftest (de horizontale lijn).

Kosten per gewonnen LY



Figuur 15. Kosten (verdisconteerd met 4,0%) per gewonnen LY (verdisconteerd met 1,5%), in base-case scenario. Base-case kosten en compliance zijn hier aangenomen. De weergegeven cijfers zijn de procentuele verschillen in de situatie met versus zonder hrHPV-zelftest (de horizontale lijn).

Kosten per gewonnen QALY



Figuur 16. Kosten (verdisconteerd met 4,0%) per gewonnen QALY (verdisconteerd met 1,5%), in base-case scenario. Base-case kosten en compliance zijn hier aangenomen. De weergegeven cijfers zijn de procentuele verschillen in de situatie met versus zonder hrHPV-zelftest (de horizontale lijn).