

# Decision-analytic modeling to evaluate the long-term effectiveness and cost-effectiveness of HPV-DNA testing in primary cervical cancer screening in Germany

## Abstract

### Background

Persistent infections with high-risk types of human papillomavirus (HPV) are associated with the development of cervical neoplasia. Compared to cytology HPV testing is more sensitive in detecting high-grade cervical cancer precursors, but with lower specificity. HPV based primary screening for cervical cancer is currently discussed in Germany. Decisions should be based on a systematic evaluation of the long-term effectiveness and cost-effectiveness of HPV based primary screening.

### Research questions

What is the long-term clinical effectiveness (reduction in lifetime risk of cervical cancer and death due to cervical cancer, life years gained) of HPV testing and what is the cost-effectiveness in Euro per life year gained (LYG) of including HPV testing in primary cervical cancer screening in the German health care context? How can the screening program be improved with respect to test combination, age at start and end of screening and screening interval and which recommendations should be made for the German health care context?

### Methods

A previously published and validated decision-analytic model for the German health care context was extended and adapted to the natural history of HPV infection and cervical cancer in order to evaluate different screening strategies that differ by screening interval, and tests, including cytology alone, HPV testing alone or in combination with cytology, and HPV testing with cytology triage for HPV-positive women. German clinical, epidemiological and economic data were used. In the absence of individual data, screening adherence was modelled independently from screening history. Test accuracy data were retrieved from international meta-analyses. Predicted outcomes included reduction in lifetime-risk for cervical cancer cases and deaths, life expectancy, lifetime costs, and discounted incremental cost-effectiveness ratios (ICER). The perspective of the third party payer and 3% annual discount rate were adopted. Extensive sensitivity analyses were performed in order to evaluate the robustness of results and identify areas of future research.

### Results

In the base case analysis screening resulted in a 53% to 97% risk reduction for cervical cancer with a discounted ICER between 2,600 Euro/LYG (cytology alone every five years) and 155,500 Euro/LYG (Annual cytology age 20 to 29 years, and annual HPV age 30 years and older). Annual cytology, the current recommended screening strategy in Germany, was dominated. In sensitivity analyses variation in the relative increase in the sensitivity of HPV testing as compared to cytology, HPV test costs, screening adherence, HPV incidence, and annual discount rate influenced the ICER results. Variation in the screening start

Gaby Sroczynski<sup>1</sup>

Petra Schnell-Inderst<sup>1</sup>

Nikolai Mühlberger<sup>1</sup>

Katharina Lang<sup>2</sup>

Pamela Aidselburger<sup>2</sup>

Jürgen Wasem<sup>3</sup>

Thomas Mittendorf<sup>4,5</sup>

Jutta Engel<sup>6</sup>

Peter Hillemanns<sup>7</sup>

Karl Ulrich Petry<sup>8</sup>

Alexander Krämer<sup>9</sup>

Uwe Siebert<sup>1,10,11</sup>

1 UMIT – University for Health Sciences, Medical Informatics and Technology, Department of Public Health, Information Systems and Health Technology Assessment, Hall i. T., Austria

2 Carem GmbH, München-Sauerlach, Sauerlach, Germany

3 Institute for Healthcare Management, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany

4 Herescon gmbh, Hanover, Germany

5 School of Economics and Management, Centre for Health Economics and Health System Research, Leibniz University Hanover, Germany

6 Munich Cancer Registry of the Munich Cancer Centre at the Institute for Medical Informatics, Biometry and Epidemiology (IBE), Ludwig-Maximilians-University (LMU) Munich, Germany

7 Department of Obstetrics and Gynecology, Hannover

age also influenced the ICER. All cytology strategies were dominated by HPV screening strategies, when relative sensitivity increase by HPV testing compared to cytology was higher (scenario analysis with data for test accuracy from German studies). HPV testing every one, two or three years was more effective than annual cytology. With increased screening adherence a longer screening interval and with low screening adherence a shorter interval would be more cost-effective. With a reduction in HPV incidence of more than 70% triennial HPV screening in women aged 30 years and older (and biennial Pap screening in women aged 20 to 29 years) is cost-effective. The discounted ICER increases with increasing annual discount rate. Increasing screening start age to 25 years had no relevant loss in effectiveness but resulted in lower costs. An optimal strategy may be biennial HPV testing age 30 years and older with biennial cytology at age 25 to 29 years (ICER of 23,400 Euro/LYG).

## Conclusions

Based on these results, HPV-based cervical cancer screening is more effective than cytology and could be cost-effective if performed at intervals of two years or greater. Increasing the age at screening start to 25 years causes no relevant loss in effectiveness but saves resources. In the German context an optimal screening strategy could be biennial HPV testing at age 30 years and older with biennial cytology at the age of 25 to 29 years. An extension to a three-yearly screening interval requires substantially improved screening adherence or a higher relative increase in the sensitivity of HPV testing as compared to cytology. The implementation of an organised screening program for quality-controlled introduction of HPV-screening and -vaccination with continued systematic outcome evaluation is recommended.

**Keywords:** cervix, cervix of uterus, cervical carcinoma, carcinoma, cancer, cytology, human papillomavirus, HPV, DNA, HPV-DNA diagnosis, diagnosis, early finding, screening, primary screening, test, decision-analytical modelling, Markov model, effectiveness, systematic review, meta-analysis, Health Technology Assessment, long-term effectiveness, cost-effectiveness, health economic evaluation

## Summary

### 1. Health policy

With the introduction of cervical cancer screening programmes, cervical cancer incidence and mortality rates have decreased in Western industrial countries. In Germany, annual screening using cytology with Papanicolaou technique (Pap) in women aged 20 years and older is currently recommended. Persistent infections with high-risk types of human papillomavirus (HPV) are associated with the development of cervical neoplasia. Compared to Pap cytology, HPV DNA testing is relatively more sensitive in detecting high-grade cervical cancer precursors, but with lower specificity. Introduction of HPV DNA testing in primary cervical cancer screening has the potential to improve both the long-term effectiveness and the efficiency of the screening programme when risk tailored screening with longer intervals are considered. However, as of yet no empirical screening study has evaluated the long-term effectiveness (e. g., cervical

cancer incidence and mortality) of using HPV DNA testing in primary screening either alone or in combination with cytology. Given this fact and the limited nature of health resources, it is important that both the long-term effectiveness and cost-effectiveness of this new screening technology be evaluated. In this HTA report, we used decision-analytic modelling to systematically evaluate the long-term clinical and cost-effectiveness of HPV DNA testing alone or in combination with cytology in primary screening for cervical cancer. Based on the results, recommendations were derived for optimizing the cervical cancer-screening programme in Germany.

### 2. Scientific background

In Germany, currently 6,200 new cases of cervical cancer are detected each year. The 5-year survival rate for cervical cancer is 61%. Despite the annual screening policy in Germany, cervical cancer incidence is in the upper third as compared to other European countries. Currently, an opportunistic cervical cancer-screening programme with

Medical School, Hanover, Germany

8 Department of Obstetrics and Gynecology, Wolfsburg, Academic Teaching Hospital of the Hannover Medical School, Wolfsburg, Germany

9 School of Public Health, Department of Public Health Medicine, University of Bielefeld, Germany

10 Cardiovascular Research Program, Institute for Technology Assessment and Department of Radiology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

11 Program in Health Decision Science, Department of Health Policy and Management, Harvard School of Public Health, Boston, MA, USA

annual Pap cytology for women aged 20 years and older is recommended in Germany. The development of cervical cancer is associated with persistent infection with high-risk carcinogenic human papillomavirus (HPV). There are two standard molecular methods for detecting HPV infections in cervical smears: the hybridization technique using the Hybrid Capture 2 (HC2) test and the amplification of the virus DNA using polymerase chain reaction (PCR). In a meta-analysis that was recently published, both methods achieved higher sensitivity than Pap cytology (relative sensitivity increase: 33%; 95% CI: 20 to 47%) to detect high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and invasive cervical cancer but lower specificity when compared to cytology (relative reduction in specificity: 6%; 95% CI: 4 to 7%). The introduction of HPV DNA testing in primary cervical cancer screening is discussed as a potential improvement of the current cervical cancer-screening programme.

### 3. Research questions

Using a decision-analytic modelling approach, the long-term clinical and economic consequences of HPV DNA testing in primary cervical cancer screening were systematically evaluated for the German health care context. The following research questions were examined:

1. What is the long-term clinical effectiveness (life-years gained (LYG), reduction in lifetime risk for cervical cancer) of HPV testing?
2. What is the cost-effectiveness (in Euro per LYG) of HPV testing in primary cervical cancer screening in the German health care context?
3. What is the optimal algorithm for HPV-based cervical cancer screening (i. e., test combination, start and stopping age of screening, screening interval), and which recommendations should be derived for the German health care context?

### 4. Methods

Based on the previously published and validated German Cervical Cancer Screening Model (GCCSM), we developed a decision-analytic Markov model for the natural history of HPV infection and cervical cancer that compares 18 screening strategies differing by screening interval and test combinations. Specifically, we considered the following: (1.) no screening, (2. to 5.) Pap testing alone among patients age 20 and older in intervals of one, two, three or five years, (6. to 9.) HPV testing in women aged 30 years and older in intervals of one, two, three or five years, and with annual Pap testing during age 20 to 29 years, (10. to 12.) HPV testing in women aged 30 years and older in intervals of two, three or five years and with biennial Pap testing during age 20 to 29 years, (13. to 15.) Combined HPV- and Pap testing in women aged 30 years and older in intervals of two, three or five years and with biennial Pap testing during age 20 to 29 years, (16. to 18.) HPV testing in women aged 30 years and older, in

intervals of two, three or five years for HPV negative women and Pap Triage for HPV positive women and biennial Pap testing during age 20 to 29 years.

In the model, a hypothetical cohort of 15 year old women moves in annual cycles through different states including HPV-infection, cervical pre-cancer and cancer over the course of a lifetime. Transitions from one state to another are defined by annual transition probabilities derived from the published literature, and calibrated to original data from German cancer registries.

In our model, invasive cervical cancer may develop through the progression from persistent HPV-infection and the development of different stages of cervical intraepithelial neoplasia (CIN 1 to CIN 3/CIS). We did not consider heterogeneity of the population due to infections with different HPV-types. Precancerous lesions may regress to no lesions. However, regression of invasive cervical cancer to precancerous lesions was not considered. Precancerous lesions can be detected by screening only, whereas invasive cancer cases can be detected by screening or onset of symptoms. Detected precancerous lesions and invasive cancer were assumed to be treated according to the German treatment guidelines. Women treated for precancerous lesions were assumed to have no HPV infection and no lesion, and return to the healthy state, but were still at risk for future disease. Women treated for invasive cervical cancer were assumed to have higher mortality rates than women without cervical cancer within the first five years. Stage-specific annual cervical cancer mortality rates based on original data from the Munich Cancer Registry were used. After five years, mortality was the same as for women without cervical cancer. Women were assumed to be at risk for a benign hysterectomy. Women may die from other causes than cervical cancer based on German age-specific all-cause mortality rates for females using German life tables from the Federal Statistical Office Germany.

German clinical, epidemiological and economic data for the specific model parameters were derived from the literature as well as primary data from German sources including German cancer registries (Munich, Saarland, and the Common Cancer Registry of the Federal States Berlin/Brandenburg/Mecklenburg-Vorpommern/Sachsen-Anhalt/Sachsen/Thuringen) and German screening trials. Clinical data were derived from current guidelines for cervical cancer screening, diagnosis, and treatment and extended based on expert estimates. Age-specific screening adherence was calculated from health insurance data published in the literature. Direct annual costs were calculated based on actual reimbursement costs including frequencies of diagnostic and laboratory testing, medication, and treatment procedures related to the specific cervical cancer stages. Health resource utilisation frequencies were derived from diagnostic and treatment guidelines and a German expert panel (n=3). Costs were derived from healthcare databases and applicable pharmaceutical prices. We adjusted reimbursement prices for ambulatory care costs using a weighted average for East and West Germany as well as social and private

health insurance. Inpatient costs for cervical cancer treatment procedures were based on Diagnosis Related Groups (DRG). All economic data were assessed or transformed to year 2007 Euro.

Predicted outcomes were a reduction in cervical cancer risk and mortality, life expectancy, lifetime costs, and discounted incremental cost-effectiveness ratios (ICER) expressed as Euro per life-year gained (LYG). We adopted the perspective of the third party payer and used a 3% annual discount rate for costs and effects.

Our base case analysis examined a hypothetical cohort of women of age 15 years who had not been vaccinated for HPV. Cervical cancer screening started at age 20 years. There was no upper age limit for the end of screening. An average age-specific screening adherence rate was adopted (overall mean of 55%). In the absence of individual data, screening adherence was modelled independently from screening history. Test accuracy data were retrieved from international meta-analyses. Sensitivity values were 47% (CIN 1) to 72% (CIN 2+) for Pap testing, 81% (CIN 1) to 98% (CIN 2+) for HPV testing alone, and 82% (CIN 1) to 99% (CIN 2+) for combined HPV- and Pap testing. Specificity values were 95% for Pap-, 92% for HPV- alone, and 87% for combined HPV- and Pap testing. In our base case analysis, we selected model parameter values conservatively, that is, against the new technology in HPV testing. Therefore, we are likely to underestimate the incremental and cost-effectiveness of HPV screening strategies as compared to Pap screening. We performed sensitivity analyses to evaluate the robustness of the results and to identify future research priorities. For the sensitivity analyses, we used lower and upper 95% confidence interval limits or ranges derived from the published literature.

The model was internally validated using epidemiologic data from German cancer registries. Additionally we performed an external model validation that compared predicted model outcomes to (1) observed epidemiologic data from German cancer registries that was not used in the model development and (2) independently-published German data. Validation outcomes were peak age (in years) of cervical cancer and its precursors (CIN 1 to 3/CIS), peak cervical cancer incidence (per 100,000 women), total cervical cancer incidence (per 100,000), the distribution of cervical cancer FIGO I to IV stages (in %), and the lifetime risks (in %) of benign hysterectomy, cervical cancer, and death due to cervical cancer. Model predictions for an unscreened population were in line with German data observed prior to the introduction of cervical cancer screening.

## 5. Results

### 5.1 Effectiveness

In the base case analysis, screening saved an average of 56 to 91 undiscounted life days, and resulted in 53% to 97% risk reduction for cervical cancer or 61% to 99% risk reduction for mortality due to cervical cancer, each

compared to no screening. Compared to annual Pap screening, which is currently the recommended screening standard in Germany, biennial HPV testing was similarly effective (1.0 to 1.5% lower risk reduction for cervical cancer). Among all biennial HPV screening strategies, HPV testing in women aged 30 years and older with Pap triage for HPV positives (and biennial Pap testing between 20 and 29 years) achieved the highest long-term effectiveness, followed by biennial screening with a combination of HPV- and Pap-testing in women aged 30 years and older (and annual Pap testing between 20 and 29 years) and screening with HPV testing alone in women aged 30 years and older (annual or biennial Pap testing between 20 and 29 years). The rank order was the same for the HPV strategies with 3- and 5-year screening intervals. However, compared to annual PAP testing HPV screening in 3- or 5-year intervals resulted in 7.8% to 8.6% or 20.5% to 21.4% lower long-term effectiveness with respect to risk reduction for cervical cancer. HPV screening every three years was more effective than Pap screening every two years, and HPV screening every five years was more effective than Pap screening every three years.

In the base case analysis, values for model parameters (e. g. test accuracy data, screening adherence) were selected conservatively against the new screening technology. Therefore, long-term effectiveness of (annual) Pap screening was overestimated in the base case, and incremental effectiveness of HPV as compared to Pap screening was underestimated. In a scenario analysis with test sensitivity and specificity values from a published German screening study in which Pap sensitivity was much lower than in international studies and meta-analyses (46% for the detection of CIN 3+ compared to 72% in the base case), HPV screening every one, two or three years was more effective than annual cytology (risk reduction for cervical cancer: 97%, 91%, and 84% versus 78% for annual Pap). HPV screening every five years was more effective than biennial Pap screening.

### 5.2 Cost-effectiveness

In Germany there is no explicit cost-effectiveness threshold for a medical technology. In the literature, most often cited values for the cost-effectiveness threshold range between 50,000 and 100,000 USD or Euro per quality-adjusted life year (QALY). The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) in United Kingdom recommends thresholds of 20,000 to 30,000 GBP/QALY (30,000 to 44,000 Euro/QALY).

In the base case analysis, the discounted ICER of the different non-dominated screening strategies fell between 2,600 Euro/LYG (Cytology alone every five years) and 155,500 Euro/LYG (annual cytology age 20 to 29 years, and annual HPV at age 30 years and older). Annual cytology, the current recommended screening strategy in Germany, was dominated. Biennial HPV screening in women aged 30 years and older (and biennial Pap screening in women aged 20 to 29 years) was equally effective as annual Pap screening (91% versus 93% risk



reduction for cervical cancer) and resulted in a discounted ICER of 28,400 Euro/LYG, which should be cost-effective when compared to other well-accepted medical technologies. Biennial HPV screening in women aged 30 years and older with Pap triage for HPV positives (and biennial Pap screening in women aged 20 to 29 years) was equally effective (92% risk reduction for cervical cancer) with an ICER of 93,700 Euro/LYG. Annual HPV screening in women aged 30 years and older (and annual Pap screening in women aged 20 to 29 years) was slightly more effective (97% risk reduction for cervical cancer), but resulted in a discounted ICER of 155,500 Euro/LYG. With higher willingness-to-pay thresholds these strategies could be considered. Only with willingness-to-pay thresholds below 9,000 Euro/LYG less effective screening strategies with screening intervals of three or five years should be considered.

In a scenario analysis with test sensitivity and specificity values from a published German screening study, HPV screening in women aged 30 years or older in screening intervals of two or three years (and biennial Pap screening in women aged 20 to 29 years) was more effective than annual Pap screening (91% and 83% versus 78% risk reduction for cervical cancer). It was also cost-effective as it had a discounted ICER of 24,200 Euro and 5,200 Euro/LYG, respectively. HPV screening in women aged 30 years every five years was less effective than annual Pap screening (71% versus 78% risk reduction for cervical cancer), but also cost-effective as it had a discounted ICER of 3,500 Euro/LYG.

### 5.3 Scenario and sensitivity analyses

In sensitivity analyses, variation in the relative sensitivity increase by HPV testing versus cytology, HPV test costs, screening adherence, screening start age, reduction in HPV incidence, and annual discount rate influenced the outcomes.

All cytology strategies were dominated by HPV testing when the relative sensitivity increase of HPV testing as compared to cytology was higher (scenario analysis with data for test accuracy from German studies). HPV testing every one, two or three years was more effective than annual cytology. Biennial HPV screening in women aged 30 years and older (and biennial Pap screening in women aged 20 to 29 years) remained the optimal strategy.

Given the doubling of HPV test costs, biennial screening with a combination of HPV- and Pap-testing in women aged 30 years and older (and biennial Pap screening in women aged 20 to 29 years) was the most efficient strategy. It had a discounted ICER of 46,800 Euro/LYG. Annual Pap cytology was not dominated as it had a discounted ICER of 90,200 Euro/LYG.

With increased screening adherence (>75%), a longer screening interval would be cost effective; however, with a low screening adherence (<45%), a shorter interval would be cost effective.

With a decrease in HPV incidence of more than 70%, triennial HPV screening in women aged 30 years and older

(and biennial Pap screening in women aged 20 to 29 years) would become the preferred strategy.

Discounted ICER increases with increasing annual discount rate. With an annual discount rate of 7% or greater, triennial HPV screening in women aged 30 years and older (and biennial Pap screening in women aged 20 to 29 years) would be the preferred strategy.

Increasing the starting age of screening from 20 to 25 years caused no relevant loss in effectiveness but resulted in lower costs. An optimal strategy may be biennial HPV testing in women aged 30 years and older (and biennial Pap screening in women aged 25 to 29 years) with a discounted ICER of 23,400 Euro/LYG. HPV screening in women aged 30 years and older with Pap triage for HPV-positive women and Pap screening for women of ages 25 to 29 years both in two year screening interval may be cost-effective with a willingness-to-pay threshold of 87,200 Euro/LYG.

## 6. Discussion

Primary HPV screening for cervical cancer is more effective than cytology when considering long-term outcomes such as life expectancy, risk reduction for cervical cancer, and risk reduction for mortality due to cervical cancer. If HPV testing for primary cervical cancer screening were introduced in Germany, the screening interval could be extended to two years at least. The starting age of screening could be increased to 25 years without a reduction in effectiveness. Based on results from base case and sensitivity analyses, biennial HPV screening in women aged 30 years and older (and biennial Pap screening in women aged 25 to 29 years) may be the optimal screening strategy, with a discounted ICER of 23,400 Euro/LYG. With high screening adherence or low Pap sensitivity, a likely circumstance in HPV vaccinated populations or in regions with low Pap screening performance, HPV screening once every three years may be safe and cost-effective.

Our findings are consistent with the results of other published modelling studies, suggesting that HPV screening alone or in combination with cytology is effective and cost-effective with screening intervals of two or three years. However, most international studies did not include annual cytology in their evaluation. Therefore, the results of most international models were of limited use for the German decision context. Only one modelling study evaluated a screening strategy involving HPV testing and Pap triage for HPV-positive women. However, this study evaluated a combination of HPV and cytology screening and HPV screening with Pap triage for HPV-positive women, but not HPV testing alone. Triennial HPV testing in women aged 30 years and older with Pap triage for HPV positives preceded by cytology from age 21 or 25 to 29 years was considered cost-effective as it had a discounted ICER of 78,000 or 53,000 USD/QALY gained.

As in all modelling studies our results have several limitations. First, there were no empirical quality-of-life data to use in implementing the model. Therefore, long-term

effectiveness was based on life expectancy instead of quality-adjusted life expectancy. Since screening results in a relatively small gain in life expectancy, changes in quality-of-life due to psychological distress associated with screening results or adverse events of pre-cancer treatment may significantly affect the estimated cost-effectiveness ratios. Second, due to the lack of more detailed data, age-specific adherence rates were assumed to be an average adherence in every screening round independent of prior screening history. No data on adherence patterns were available. In sensitivity analyses, the screening adherence influenced the ICER of the different screening strategies. Third, our decision model did not consider heterogeneity of the population with respect to different HPV types and did not include separate states for women treated for precancerous lesions. Therefore it is of limited value in the prediction of epidemiological and clinical parameters. However, the bias is conservative in that it is against the HPV screening strategy. Fourth, modelling results evaluating the impact of an HPV vaccination on the screening programme are limited. As such, a model containing HPV type specific health states is necessary. In order to consider immunity and transmission dynamics, population based dynamic models are necessary. Fifth, clinical practice patterns were derived from guidelines and clinical expert estimations in order to consider more realistic health care data. Sixth, only direct medical costs of the health care perspective were considered. Inpatient costs were underestimated, which results in a bias against HPV screening. However, in sensitivity analyses, costs of cancer treatment had no influence on decision results.

## 7. Conclusion/recommendations

Based on our analyses and model assumptions the following conclusions were drawn:

- HPV-based primary screening for cervical cancer is more effective than cytology when considering long-term outcomes such as life expectancy, and the reduction in cervical cancer risk and mortality.
- With the introduction of HPV-based primary screening in Germany, the screening interval could be extended to two years for woman with an average risk.
- For women who undergo regular screening, the screening interval could be extended to more than two years. The same applies if the relative sensitivity increase with HPV testing is higher.
- For women with an average risk, the starting age of screening can be increased to 25 years without a relevant loss in effectiveness.
- In populations with low screening adherence, screening in short intervals is recommended.

In the German screening context and after considering effectiveness and cost-effectiveness issues an optimal

screening strategy would be biennial HPV testing in women aged 30 years and older preceded by biennial cytology between ages 25 and 29 years.

Our results are based on a conservative modelling approach that is biased against HPV screening. Therefore, the incremental effectiveness and cost-effectiveness of HPV screening may be better in reality and the screening interval may be extended to three years for women who are not at high risk. However, prior to encouraging this extended interval, the effect of these longer intervals on screening adherence and attendance at gynaecological checkups should be carefully considered.

The implementation of an organised screening programme for quality-controlled introduction of HPV-screening and -vaccination with continued systematic outcomes evaluation is recommended.

Future research is necessary for gaining evidence-based information on adherence patterns, the impact of screening results on quality-of-life, as well as on decision-analytic evaluation of different integrated screening strategies in mixed vaccinated and non-vaccinated populations, and systematic evaluation of different practice patterns with respect to diagnostic work-up and treatment after initial screening results.

### Corresponding author:

Dipl.-Biol. Gaby Sroczyński, MPH

UMIT – University for Health Sciences, Medical Informatics and Technology, Department of Public Health, Information Systems and Health Technology Assessment, Eduard Wallnoefer Center I, 6060 Hall i. T., Austria, Phone: +43 (0)50/8648-3930  
gaby.sroczyński@umit.at

### Please cite as

Sroczyński G, Schnell-Inderst P, Mühlberger N, Lang K, Aidselburger P, Wasem J, Mittendorf T, Engel J, Hillemanns P, Petry KU, Krämer A, Siebert U. Decision-analytic modeling to evaluate the long-term effectiveness and cost-effectiveness of HPV-DNA testing in primary cervical cancer screening in Germany. *GMS Health Technol Assess.* 2010;6:Doc05.  
DOI: 10.3205/hta000083, URN: urn:nbn:de:0183-hta0000838

### This article is freely available from

<http://www.egms.de/en/journals/hta/2010-6/hta000083.shtml>

Published: 2010-04-27

The complete HTA Report in German language can be found online at: [http://portal.dimdi.de/de/hta/hta\\_berichte/hta265\\_bericht\\_de.pdf](http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta265_bericht_de.pdf)

### Copyright

©2010 Sroczyński et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.en>). You are free: to Share – to copy, distribute and transmit the work, provided the original author and source are credited.

# Entscheidungsanalytische Modellierung zur Evaluation der Langzeit-Effektivität und Kosten-Effektivität des Einsatzes der HPV-DNA-Diagnostik im Rahmen der Zervixkarzinomfrüherkennung in Deutschland

## Zusammenfassung

### Hintergrund

Eine persistente Infektion mit einem Hochrisikotyp des Humanen Papillomavirus (HPV) ist mit der Entwicklung von Zervixkrebs und seinen Vorstufen assoziiert. Die HPV-DNA-Diagnostik (DNA = Desoxyribonukleinsäure) erzielte in Studien eine höhere Sensitivität als die aktuell eingesetzte Zytologie, jedoch eine geringere Spezifität. Ihr Einsatz als Primärscreeningverfahren in der Zervixkarzinomfrüherkennung wird aktuell diskutiert. Eine systematische Evaluation der Langzeit-Effektivität und Kosten-Effektivität der HPV-DNA-Diagnostik allein oder in Kombination mit der Zytologie als Primärscreeningverfahren in der Zervixkarzinomfrüherkennung für den Kontext des deutschen Gesundheitssystems sollte erfolgen.

### Forschungsfragen

Wie sind die medizinische Langzeit-Effektivität (Reduktion des Lebenszeitriskos für Zervixkarzinom und Mortalität durch Zervixkarzinom, gewonnene Lebenserwartung) und Kosten-Effektivität (Euro pro gewonnenes Lebensjahr [LJ]) der HPV-DNA-Diagnostik als Primärscreeningverfahren in der Zervixkarzinomfrüherkennung im Kontext des deutschen Gesundheitssystems zu bewerten? Wie kann die Screeningstrategie bezüglich der Testkombination, oberen und unteren Altersgrenzen und dem Screeningintervall optimiert werden. Welche Empfehlungen sind hieraus für den deutschen Kontext abzuleiten?

### Methodik

Ein für den Kontext des deutschen Gesundheitssystems publiziertes und validiertes entscheidungsanalytisches Modell wird für den natürlichen Krankheitsverlauf der HPV-Infektion und der Zervixkarzinomentwicklung erweitert und adaptiert, um verschiedene Screeningstrategien, die sich hinsichtlich der Screeningintervalle und der Algorithmen der Testverfahren unterscheiden, zu evaluieren. Es werden Zytologie allein, HPV-Screening allein oder in Kombination mit der Zytologie sowie HPV-Screening mit zytologischer Triage von HPV-positiven Frauen evaluiert. Deutsche klinische, epidemiologische und ökonomische Daten gehen in das Modell ein. Mangels individueller Daten zur Teilnehmerate in Deutschland wird diese unabhängig von der Geschichte der Screeninginanspruchnahme modelliert. Daten zur Testgüte werden internationalen Metaanalysen entnommen. Zielparameter der Analysen sind die Reduktion des Lebenszeitriskos für Zervixkrebs und Tod durch Zervixkrebs, Restlebenserwartung, Lebenszeitkosten und das diskontierte inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (IKEV). Es wird die Perspektive des Kostenträgers eingenommen und eine jährliche Diskontierung von 3% gewählt. Zur Untersuchung der Robustheit der Analyse

Gaby Sroczynski<sup>1</sup>

Petra Schnell-Inderst<sup>1</sup>

Nikolai Mühlberger<sup>1</sup>

Katharina Lang<sup>2</sup>

Pamela Aidselberger<sup>2</sup>

Jürgen Wasem<sup>3</sup>

Thomas Mittendorf<sup>4,5</sup>

Jutta Engel<sup>6</sup>

Peter Hillemanns<sup>7</sup>

Karl Ulrich Petry<sup>8</sup>

Alexander Krämer<sup>9</sup>

Uwe Siebert<sup>1,10,11</sup>

- 1 UMIT – Private Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik und Technik, Department für Public Health, Informationssysteme und HTA, Hall i. T., Österreich
- 2 Carem GmbH, München-Sauerlach, Sauerlach, Deutschland
- 3 Lehrstuhl für Medizin-Management, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland
- 4 Herescon gmbh, Hannover, Deutschland
- 5 Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie, Leibniz Universität Hannover, Deutschland
- 6 Tumorregister München (TRM) des Tumorzentrums München (TZM) am Institut für med. Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE), Ludwig-Maximilians-Universität

ergebnisse und zur Identifikation von weiterem Forschungsbedarf werden umfangreiche Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

## Ergebnisse

In der Basisfallanalyse erzielt Screening im Vergleich zu keinem Screening eine Reduktion des Zervixkrebsrisikos von 53% bis 97%. Die diskontierten IKEV liegen zwischen 2.600 Euro/LJ (Zytologie allein alle fünf Jahre) und 155.500 Euro/LJ (für jährliche Zytologie im Alter von 20 bis 29 Jahren und jährliches HPV-Screening ab dem Alter von 30 Jahren). Die jährliche Zytologie, wie derzeit in Deutschland empfohlen, wird von anderen Screeningstrategien dominiert. In Sensitivitätsanalysen zeigt sich ein Einfluss von relativer Sensitivitätserhöhung des HPV-Tests versus Zytologie, HPV-Testkosten, Teilnehmerate, HPV-Inzidenz und der jährlichen Diskontrate auf die Analyseergebnisse. Auch das Alter bei Screeningbeginn beeinflusste die Ergebnisse. In der Szenarioanalyse mit Testgütekriteriendaten aus deutschen Studien (niedrigere relative Sensitivität von Pap- versus HPV-Test) werden alle Zytologiestrategien von HPV-Screeningstrategien dominiert. HPV-Screening im 1-, 2- oder 3-Jahres-Intervall ist effektiver als jährliche Zytologie. Bei höherer Teilnehmerate könnte ein längeres, bei niedriger Teilnehmerate ein kürzeres Screeningintervall sinnvoller und kosteneffektiver sein. Bei einer Reduktion der HPV-Inzidenz um mehr als 70% ist ein dreijährliches HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren und zweijährliche Zytologie im Alter von 20 bis 29 Jahren kosteneffektiv. Mit steigender Diskontrate nimmt das IKEV der verschiedenen Strategien zu. Die Erhöhung des Alters für den Screeningbeginn auf 25 Jahre hat keinen relevanten Effektivitätsverlust zur Folge und reduziert den Ressourcenverbrauch. Mit einem IKEV von 23.400 Euro/LJ könnte das HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren und Zytologie im Alter von 25 bis 29 Jahren jeweils im 2-Jahres-Intervall unter Berücksichtigung von Effektivität und Kosten-Effektivität die optimale Strategie sein.

## Schlussfolgerungen

Auf der Grundlage der Analyseergebnisse dieses HTA-Berichts ist das HPV-basierte Zervixkrebscreening effektiver als die Zytologie und als kosteneffektiv zu bewerten, wenn es je nach gesellschaftlicher Zahlungsbereitschaft mit Screeningintervallen von zwei oder mehr Jahren durchgeführt wird. Die Erhöhung des Alters für den Screeningbeginn auf 25 Jahre hat keinen relevanten Effektivitätsverlust zur Folge, spart aber Ressourcen. Für den deutschen Screeningkontext könnte HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren und Zytologie im Alter von 25 bis 29 Jahren jeweils im 2-Jahres-Screeningintervall eine optimale Strategie sein. Eine Verlängerung des Screeningintervalls auf drei Jahre wäre nur bei einer hohen Screeningteilnehmerate oder einer größeren relativen Sensitivitätserhöhung durch den HPV-Test versus Zytologie sinnvoll. Die Einführung eines organisierten Screeningprogramms für eine qualitätskontrollierte Einführung von HPV-Screening mit kontinuierlicher systematischer Prozessüberwachung und Ergebnisevaluation wird empfohlen.

**Schlüsselwörter:** Zervixkarzinom, Gebärmutterhalskrebs, Zervixtumoren, humaner Papillomavirus, HPV-DNA-Diagnostik, Früherkennung, Primärscreening, entscheidungsanalytische Modellierung, Markov Modell, systematischer Review, Health Technology Assessment, Langzeiteffektivität, Kosteneffektivität, gesundheitsökonomische Evaluation, weiblich, Mensch, Reihenuntersuchung, Papillomaviridae, Papillomavirus-Infektionen, Screening, Zervixkrebs, Karzinom, Krebs, Gebärmutterhalskarzinom, Kollumkarzinom, Zervixtumoren, humanes

(LMU) München,  
Deutschland

- 7 Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Hannover, Deutschland
- 8 Frauenklinik, Klinikum der Stadt Wolfsburg, Akademisches Lehrkrankenhaus der Medizinischen Hochschule Hannover, Wolfsburg, Deutschland
- 9 Fakultät für Gesundheitswissenschaften, School of Public Health, AG2 Bevölkerungsmedizin und biomedizinische Grundlagen, Universität Bielefeld, Deutschland
- 10 Cardiovascular Research Program, Institute for Technology Assessment and Department of Radiology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA
- 11 Program in Health Decision Science, Department of Health Policy and Management, Harvard School of Public Health, Boston, MA, USA



Papillomavirus, HPV, DNA, Diagnostik, Zervix, Gebärmutterhals, Testverfahren, Zytologie, Modellierung, Metaanalyse, Effektivität, Prävention, Genitaltumoren, weiblich, Zervixtumoren, Technikfolgen-Abschätzung, biomedizinische, Kosten und Kostenanalyse

## Kurzfassung

### 1. Gesundheitspolitischer Hintergrund

Durch die Einführung von Früherkennungsuntersuchungen für Gebärmutterhalskrebs konnte in den westlichen Industrienationen der Anteil an Neuerkrankungen und Todesfällen deutlich gesenkt werden. In Deutschland wird aktuell ein jährliches Screening mit dem Papanicolaou-Test (Pap-Test) bei Frauen ab dem 20. Lebensjahr (LJ) empfohlen. Die Entstehung des Zervixkarzinoms steht in ursächlichem Zusammenhang mit einer persistierenden Infektion mit einem der kanzerogenen Hochrisikotypen der Humanen Papillomaviren (HPV). Im Vergleich zum zytologischen Pap-Test erzielt die HPV-DNA-Diagnostik (DNA = Desoxyribonukleinsäure) eine deutlich höhere Sensitivität für die Entdeckung von hochgradigen Krebsvorstufen, jedoch eine etwas geringere Spezifität. Der Einsatz der HPV-DNA-Diagnostik als Primärscreeningverfahren bietet eine Möglichkeit sowohl die Langzeit-Effektivität als auch die Effizienz der Zervixkarzinomfrüherkennung durch ein risikoadaptiertes Screening mit verlängerten Screeningintervallen zu verbessern. Bisher untersuchte keine empirische Studie die Langzeit-Effektivität (Reduktion von Zervixkrebsfällen und -todesfällen, verbesserte Lebenserwartung) der HPV-DNA-Diagnostik im Primärscreening – weder allein noch in Kombination mit der Zytologie. Angesichts knapper Ressourcen im Gesundheitssystem sollte neben dem zusätzlichen Nutzen eines neuen Screeningverfahrens auch dessen Wirtschaftlichkeit bemessen werden. Im vorliegenden HTA-Bericht (HTA = Health Technology Assessment) werden mittels einer entscheidungsanalytischen Modellierung die medizinische Langzeit-Effektivität und Kosten-Effektivität des Einsatzes der HPV-DNA-Diagnostik allein oder in Kombination mit der Zytologie als Primärscreeningverfahren in der Zervixkrebsfrüherkennung systematisch evaluiert. Basierend auf den Ergebnissen werden Empfehlungen für eine Optimierung der Zervixkarzinomfrüherkennung in Deutschland ausgesprochen.

### 2. Wissenschaftlicher Hintergrund

In Deutschland erkranken jährlich etwa 6.200 Frauen neu am Zervixkarzinom. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beim Zervixkarzinom liegt bei 61%. Im europäischen Vergleich liegt die Zervixkarzinominzidenz in Deutschland jedoch trotz der jährlichen Krebsfrüherkennung im oberen Drittel. Derzeit wird in Deutschland ein opportunistisches Zervixkarzinomfrüherkennungsprogramm durchgeführt mit der Empfehlung zum jährlichen zytologischen Pap-

Screening für Frauen ab dem 20. LJ. Eine persistierende Infektion mit einem kanzerogenen HPV-Hochrisikotyp gilt als notwendige, aber nicht hinreichende Bedingung für die Zervixkarzinomentstehung. Es gibt zwei etablierte molekularbiologischen Verfahren zum Nachweis einer HPV-Infektion im Zervixzellabstrich: der Hybrid Capture 2 (HC2) Test und die virale DNA-Vervielfältigung durch die Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse berichtete für beide Verfahren im Vergleich zur Zytologie eine höhere Sensitivität für hochgradige intraepitheliale Neoplasien (IN) und invasiven Zervixkrebs (relative Erhöhung der Sensitivität: 33%; 95%-Konfidenzintervall (KI): 20 bis 47%), aber eine relativ niedrigere Spezifität (relative Reduktion der Spezifität: 6%; 95%-KI: 4 bis 7%). Der Einsatz der HPV-DNA-Diagnostik im Primärscreening auf Zervixkrebs wird als Möglichkeit zur Verbesserung des derzeitigen Zervixkrebscreeningprogramms diskutiert.

### 3. Forschungsfragen

Mittels entscheidungsanalytischer Modellierung soll eine systematische Evaluation der medizinischen und ökonomischen Langzeitkonsequenzen des Einsatzes der HPV-DNA-Diagnostik als Primärscreeningverfahren in der Zervixkarzinomfrüherkennung durchgeführt werden. Die folgenden Forschungsfragen werden untersucht:

1. Wie ist die medizinische Langzeit-Effektivität des Einsatzes der HPV-DNA-Diagnostik im Rahmen der Zervixkarzinomfrüherkennung hinsichtlich der gewonnenen Lebenserwartung und der Verminderung von Zervixkarzinomfällen in Deutschland zu bewerten?
2. Wie verhält sich die gesundheitsökonomische Effizienz der Zervixkarzinomfrüherkennung gemessen in Euro pro zusätzlich gewonnenem LJ durch die HPV-DNA-Diagnostik im Kontext des deutschen Gesundheitssystems?
3. Wie kann die Screeningstrategie bezüglich Testkombination, Altersgrenzen und Screeningintervallen optimiert werden und welche Empfehlungen sind daraus für den deutschen Kontext abzuleiten?

### 4. Methodik

Basierend auf dem für den Kontext des deutschen Gesundheitssystems entwickelten und validierten German Cervical Cancer Screening Model (GCCSM) wird ein entscheidungsanalytisches Markov-Modell entwickelt, das den natürlichen Krankheitsverlauf der HPV-Infektion und Zervixkarzinomentwicklung abbildet und das 18 Screeningstrategien mit unterschiedlichen Testkombinationen und Screeningintervallen miteinander vergleicht: (1) kein Screening, (2 bis 5) Pap-Test allein ab einem Alter von

20 Jahren in Intervallen von einem, zwei, drei oder fünf Jahren, (6 bis 9) HPV-Test ab einem Alter von 30 Jahren in Intervallen von einem, zwei, drei oder fünf Jahren mit jährlichem Pap-Test im Alter von 20 bis 29 Jahren, (10 bis 12) HPV-Test ab einem Alter von 30 Jahren in Intervallen von zwei, drei oder fünf Jahren mit zweijährlichem Pap-Test im Alter von 20 bis 29 Jahren, (13 bis 15) kombinierter HPV- und Pap-Test ab einem Alter von 30 Jahren in Intervallen von zwei, drei oder fünf Jahren mit zweijährlichem Pap-Test im Alter von 20 bis 29 Jahren, (16 bis 18) HPV-Test ab Alter 30 Jahren in Intervallen von zwei, drei oder fünf Jahren für HPV-negativ befundene und Pap-Triage für HPV-positiv befundene Frauen mit zweijährlichem Pap-Test im Alter von 20 bis 29 Jahren. Im Modell durchläuft eine hypothetische Kohorte 15-jähriger Frauen im Verlauf ihres Lebens verschiedene Zustände der HPV-Infektion, der Tumorstufen und des Tumors.

Der lebenslange Zeithorizont der Analyse wird in gleichgroße zeitliche Intervalle (Markov-Zyklen) von einem Jahr unterteilt, in denen die Frauen von einem zum anderen Gesundheitszustand wechseln oder im aktuellen Zustand verweilen können. Der Übergang von einem Zustand zum anderen wird durch Übergangswahrscheinlichkeiten definiert, die aus der internationalen Literatur entnommen wurden. Das Modell wurde so kalibriert, dass es epidemiologische Beobachtungsdaten für eine nichtgescreente Population von einem deutschen Krebsregister (Gemeinsames Krebsregister Berlin/Brandenburg/Mecklenburg-Vorpommern/Sachsen-Anhalt/Sachsen/Thüringen) wiedergibt.

Die Entwicklung eines invasiven Zervixkarzinoms kann nur durch eine Progressionsabfolge über eine persistierende HPV-Infektion und die Entwicklung von zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN) erfolgen. Die Heterogenität der Population bezüglich der Infektion mit unterschiedlichen HPV-Typen wird im Modell nicht berücksichtigt. Die CIN können regredieren, Zervixkarzinome nicht. Die CIN und invasive Zervixkarzinome können durch ein auffälliges Screeningtestergebnis entdeckt und gemäß der deutschen klinischen Praxis kontrolliert bzw. behandelt werden. Unabhängig vom Screening kann ein Zervixkarzinom auch aufgrund von klinischen Symptomen entdeckt werden. CIN behandelte Frauen gehen als geheilt in die Population für das Primärscreening zurück, an Zervixkarzinom erkrankte und behandelte Frauen nicht. Hier wird im Modell die vereinfachte Annahme getroffen, dass eine Hysterektomie erfolgte, was für die meisten Frauen zutrifft. Eine Frau kann zu jeder Zeit eine ausschließlich benigne Hysterektomie erfahren und wird dann nicht mehr auf Zervixkrebs gescreent. Frauen können aufgrund eines invasiven Zervixkarzinoms basierend auf krebsstadien-spezifische Überlebenskurven oder aus anderer Ursache in Abhängigkeit vom Alter sterben.

In das Modell fließen deutsche epidemiologische Daten aus verschiedenen Krebsregistern (München, Saarland, Gemeinsames Krebsregister Berlin/Brandenburg/Mecklenburg-Vorpommern/Sachsen-Anhalt/Sachsen/Thüringen), klinische Daten aus aktuellen Leitlinien ergänzt

durch Expertenschätzungen und Daten zur Inanspruchnahme der Zervixkrebsfrüherkennung aus Abrechnungsdaten von Kassenärztlichen Vereinigungen ein. Die direkten medizinischen Kosten für Screening, Diagnostik und Therapie werden entsprechend der 2007 gültigen Gebührenordnungen und des DRG-Systems aus der Kostenträgerperspektive berechnet.

Zielgrößen der Analysen sind die Restlebenserwartung, die Reduktion des Lebenszeitriskos an Zervixkrebs zu erkranken bzw. zu versterben sowie die Lebenszeitkosten und das diskontierte inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (IKEV). Kosten und Effekte werden im Basisfall mit 3% jährlich diskontiert.

In der Basisfallanalyse wird eine nicht gegen HPV-geimpfte Kohorte von Frauen ab einem Alter von 15 Jahren untersucht. Das Zervixkrebscreening beginnt ab dem 20. LJ. Eine obere Altersgrenze wird nicht gesetzt. Es wird eine altersspezifische durchschnittliche Teilnehmerate am Screening angenommen (durchschnittlich gemittelt 55%). Die Testgütekriterien werden aus internationalen Metaanalysen entnommen. Die Sensitivität beträgt für den Pap-Test 47% (CIN 1) bis 72% (CIN 2 und höher), für den HPV-Test 81% (CIN 1) bis 98% (CIN 2 und höher) und für eine Kombination von HPV- und Pap-Test 82% (CIN 1) bis 99% (CIN 2 und höher). Die Spezifität beträgt für den Pap-Test 95%, für den HPV-Test 92% und für eine Kombination von HPV- und Pap-Test 87%. In der Basisfallanalyse werden die Modellparameterwerte konservativ (zugunsten des Pap- und zuungunsten des HPV-Tests) ausgewählt. Real können die Werte günstiger für das HPV-Screening liegen und somit die Ergebnisse für die Effektivität und Kosten-Effektivität der HPV-Screeningstrategien im Vergleich zum Pap-Screening besser ausfallen. In umfassenden Sensitivitätsanalysen wird durch Variation der Modellparameterwerte die Robustheit der Ergebnisse untersucht und zukünftiger Forschungsbedarf identifiziert.

Das Modell wird in mehreren Schritten validiert. Zunächst erfolgt anhand epidemiologischer Beobachtungsdaten von deutschen Krebsregistern eine interne Validierung. Anschließend wurde eine externe Validierung durchgeführt durch einen Vergleich der Modellprädiktionen (1) mit epidemiologischen Beobachtungsdaten von deutschen Krebsregistern, die nicht für die Modellentwicklung eingesetzt wurden und (2) mit deutschen Literaturdaten. Zielparameter der Validierung sind der Altersgipfel (in Jahren) für die Entwicklung von Zervixkrebs und den intraepithelialen Neoplasien (CIN 1 bis 3/CIS), der Inzidenzgipfel (pro 100.000 Frauen), die Gesamtinzidenz (pro 100.000 Frauen), die Verteilung der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) I bis IV Stadien (in%), das Lebenszeitrisko (in %) für eine benigne Hysterektomie, für Zervixkrebs und für Tod durch Zervixkrebs. Die Modellprädiktionen für eine ungescreente Population stimmen mit den in Deutschland beobachteten Daten vor Screeningeinführung gut überein.

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Langzeit-Effektivität verschiedener Screeningstrategien

In der Basisfallanalyse erzielen die verschiedenen untersuchten Screeningstrategien im Vergleich zu keinem Screening einen durchschnittlichen Gewinn an Lebenserwartung zwischen 56 und 91 Lebenstagen pro Frau und reduzieren das Zervixkrebsrisiko relativ um durchschnittlich 53% bis 97% sowie das Zervixkrebsmortalitätsrisiko um durchschnittlich 61% bis 99%. Im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening erzielen die HPV-Screeningstrategien im 2-Jahres-Intervall eine ähnliche Effektivität (1% bis 1,5% geringere relative Reduktion des Lebenszeitriskos für Zervixkrebs). Unter den HPV-Screeningstrategien im 2-Jahres-Intervall erreichte das HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren mit Pap-Triage für HPV-positive befundene Frauen (und zwei-jährlichem Pap-Test im Alter von 20 bis 29 Jahren) die höchste Langzeit-Effektivität, gefolgt von zweijährlichem Screening mit einer Kombination von HPV- und Pap-Test ab dem Alter von 30 Jahren (und jährlichem Pap-Test im Alter von 20 bis 29 Jahren) sowie einem Screening mit HPV-Test allein ab dem Alter von 30 Jahren (und jährlichem oder zweijährlichem Pap-Test im Alter von 20 bis 29 Jahren). Die Rangfolge bleibt auch für Screeningintervalle von drei oder fünf Jahren dieselbe. Allerdings ist die Reduktion des Zervixkrebsrisikos bei den HPV-Screeningstrategien mit 3- oder 5-Jahres-Intervall im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening um 7,8% bis 8,6% bzw. 20,5% bis 21,4% niedriger. HPV-Screening im 3-Jahres-Intervall ist jedoch effektiver als Pap-Screening im 2-Jahres-Intervall und HPV-Screening im 5-Jahres-Intervall ist effektiver als Pap-Screening im 3-Jahres-Intervall.

In der Basisfallanalyse werden die Modellparameterwerte (z. B. Teilnahmerate, Testgütekriterien) konservativ, d. h. zuungunsten der neuen Screeningtechnologie, ausgewählt. Aus diesem Grund ist die Langzeit-Effektivität des (jährlichen) Pap-Screenings über- und die inkrementelle Effektivität des HPV-Screenings im Vergleich zum Pap-Screening unterschätzt. In einer Szenarioanalyse mit Werten für die Testsensitivität und -spezifität aus einer publizierten deutschen Screeningstudie, in der die Pap-Sensitivität deutlich geringer ist als von internationalen Studien und Metaanalysen berichtet (46% für Diagnose CIN 3+ versus 72% im Basisfall), ist das HPV-Screening im 1-, 2- oder 3-Jahres-Intervall effektiver als die jährliche Pap-Zytologie (relative Risikoreduktion für Zervixkrebs: 97%, 91%, und 84% versus 78% für jährliches Pap-Screening). HPV-Screening im 5-Jahres-Intervall ist effektiver als Pap-Screening im 2-Jahres-Intervall.

### 5.2 Kosten-Effektivität

Für die Entscheidungsträger im deutschen Gesundheitssystem gibt es keinen expliziten Schwellenwert für die gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft, ab dem eine medizinische Maßnahme als kosteneffektiv eingestuft

wird. Aus diesem Grund ist die Kosten-Effektivität einer Technologie anhand der berichteten IKEV von jedem Entscheidungsträger selbst im jeweiligen Kontext zu beurteilen. In der Literatur werden häufig 50.000 bis 100.000 USD oder Euro pro gewonnenes qualitätsadjustiertes Lebensjahr (QALY) oder LJ genannt und das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) in Großbritannien empfiehlt einen Schwellenwert von 20.000 bis 30.000 GBP/QALY (30.000 bis 44.000 Euro/QALY).

In der Basisfallanalyse liegen die IKEV der nichtdominierten Strategien zwischen 2.600 (Pap-Screening ab einem Alter von 20 Jahren, 5-Jahres-Intervall) und 155.500 Euro/LJ (HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren und Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren, jeweils 1-Jahres-Intervall). Die Auswahl einer optimalen Strategie hängt aus gesundheitsökonomischer Sicht von der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft ab.

Das jährliche Pap-Screening ab dem 20. LJ, das in Deutschland aktuell empfohlen wird, ist in der Basisfallanalyse dominiert. Das HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren und Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren jeweils im 2-Jahres-Screeningintervall ist ähnlich effektiv wie jährliches Pap-Screening (91% versus 93% Risikoreduktion für Zervixkrebs) und mit einem diskontierten IKEV von 28.400 Euro/LJ als kosteneffektiv im Vergleich zu anderen akzeptierten medizinischen Technologien in Deutschland einzuschätzen. Ein HPV-Screening ab dem 30. LJ mit Pap-Triage für HPV-positive Frauen und einem zweijährlichem Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren erzielt eine ähnliche Effektivität (92% Risikoreduktion für Zervixkrebs) bei einem diskontierten IKEV von 93.700 Euro/LJ. Das jährliche HPV-Screening ist mit einem relativ geringen Effektivitätszuwachs im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening (97% versus 93% Risikoreduktion für Zervixkrebs) verbunden und hat ein IKEV von 155.500 Euro/LJ. Beide Strategien sollten nur bei einer entsprechend hohen Zahlungsbereitschaft eingesetzt werden. Nur bei einer Zahlungsbereitschaft unter 9.000 Euro/LJ, müsste auf eine der weniger effektiven Strategien mit Screeningintervallen von drei oder fünf Jahren zurückgegriffen werden.

In einer Szenarioanalyse mit Testgütedaten aus einer publizierten deutschen Screeningstudie, in der die Pap-Sensitivität deutlich niedriger war als in internationalen Studien und Metaanalysen (46% für Diagnose CIN 3+ versus 72% im Basisfall), ist das HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren im 2- oder 3-Jahres-Intervall (und einem Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren im 2-Jahres-Screeningintervall) im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening (91% und 83% versus 78% Reduktion des Zervixkrebsrisikos) effektiver und mit einem IKEV von 24.200 Euro/LJ bzw. 5.200 Euro/LJ als kosteneffektiv einzuschätzen. Das HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren im 5-Jahres-Intervall ist mit einem IKEV von 3.500 Euro/LJ zwar kosteneffektiv, aber mit einem Effektivitätsverlust im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening verbunden (71% versus 78% Reduktion des Zervixkrebsrisikos).



### 5.3 Szenario- und Sensitivitätsanalysen

Die Ergebnisse erweisen sich in den Sensitivitätsanalysen für die meisten Parameter als robust. Einen Einfluss auf die Modellberechnungen haben überwiegend die relative Sensitivitätserhöhung durch den HPV- im Vergleich zum Pap-Test, die Höhe der HPV-Testkosten, die Teilnehmerate am Screening, das Alter bei Screeningbeginn, die HPV-Inzidenz und die jährliche Diskontrate.

Bei einer höheren relativen Sensitivitätserhöhung durch den HPV-Test im Vergleich zum Pap-Test (Daten zur Testgüte aus einer deutschen Screeningstudie) sind alle HPV-Strategien im 1-, 2- und 3-Jahres-Screeningintervall effektiver als jährliches Pap-Screening (Reduktion des Zervixkrebsrisikos um 97%, 91% und 84% versus 78%). Alle Pap-Strategien werden dominiert. Das HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren im 2-Jahres-Intervall mit einem Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren im 2-Jahres-Intervall, bleibt mit einem IKEV von 24.200 Euro/LJ die optimale Screeningstrategie.

Bei einer Verdopplung der HPV-Testkosten ist das Screening mit dem HPV-Test in Kombination mit einem Pap-Test im 2-Jahres-Intervall mit einem diskontierten IKEV von 46.800 Euro/LJ die optimale Strategie. Das jährliche Pap-Screening erfordert eine gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft von mindestens 90.200 Euro/LJ. Bei regelmäßig durchschnittlich hohen Teilnehmeraten (> 75%) ist ein längeres, bei regelmäßig durchschnittlich niedrigen Teilnehmeraten (< 45%) ein kürzeres Screeningintervall kosteneffektiv.

Bei einer Reduktion der HPV-Inzidenz um mehr als 70% wird das HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren (und zweijährlicher Pap-Test im Alter von 20 bis 29 Jahren) im 3-Jahres-Intervall die optimale Strategie.

Höhere Diskontraten führen generell zu höheren IKEV-Werten bei allen Strategien. Ab einer jährlichen Diskontrate von mehr als 7% wird ein HPV-Screening im 3-Jahres-Intervall ab einem Alter von 30 Jahren und mit Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren die optimale Strategie.

Eine Anhebung der Altersgrenze für den Screeningbeginn auf 25 Jahre würde bei den verschiedenen Screeningstrategien zu keinem relevanten Effektivitätsverlust führen. Wird das Alter für den Screeningbeginn auf 25 Jahre erhöht, bleibt das HPV-Screening ab dem Alter von 30 Jahren im 2-Jahres-Intervall und Pap-Screening im 2-Jahres-Intervall im Alter von 25 bis 29 Jahren bei einem IKEV von 23.400 Euro/LJ kosteneffektiv. Das HPV-Screening ab 30 Jahren mit einer Pap-Triage für HPV-positiv befundene Frauen und einem 2-Jahres-Screeningintervall und vorherigem Pap-Screening im 2-Jahres-Intervall im Alter von 25 bis 29 Jahren ist bei einer höheren Zahlungsbereitschaft von 87.200 Euro/LJ kosteneffektiv.

## 6. Diskussion

Die HPV-DNA-Diagnostik als Primärscreeningverfahren in der Zervixkrebsfrüherkennung ist deutlich effektiver hinsichtlich der Lebenserwartung, der Reduktion des Ri-

sikos für Zervixkrebs und der Zervixkrebsmortalität als das Pap-Testverfahren. Mit Einführung der HPV-DNA-Diagnostik als Primärscreeningverfahren in der Zervixkrebsfrüherkennung kann das Screeningintervall auf mindestens zwei Jahre erhöht werden. Eine Anhebung der unteren Altersgrenze für den Screeningbeginn auf 25 Jahre ist ohne nennenswerten Effektivitätsverlust möglich. Basierend auf der Basisfallanalyse und unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen stellt ein HPV-Screening ab dem 30. LJ und dem Pap-Test vom 25. bis zum 29. LJ jeweils im 2-Jahres-Screeningintervall mit einem IKEV von 23.400 Euro/LJ eine optimale Strategie dar. Bei hohen Teilnehmeraten am Screening oder einer geringeren Sensitivität des Pap-Test wie es zum Beispiel in HPV-geimpften Populationen oder in Regionen mit relativ schlechter zytologischer Screeningperformance zu erwarten ist, ist eine Verlängerung des Screeningintervalls auf drei Jahre wahrscheinlich als sicher und kosteneffektiv zu bewerten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie decken sich mit denen internationaler Modellierungsstudien. Diese zeigen allgemein auf, dass der alternative oder zusätzliche Einsatz von HPV-Tests im Rahmen des Zervixkarzinomscreenings im Vergleich zum reinen Pap-Screening effektiv und kosteneffektiv ist, sofern Screeningintervalle von zwei oder drei Jahren gewählt werden. Nur eine der Modellierungsstudien evaluierte die gegenwärtig diskutierte Screeningstrategie des HPV-Screenings mit Pap-Triage für HPV-positive Frauen. Jedoch bezog diese Studie zwar HPV- kombiniert mit Pap-Screening, aber nicht HPV-Screening allein in die Analyse ein. HPV-Screening alle drei Jahre bei Frauen ab 30 Jahren mit Pap-Triage bei HPV-positiv befundenen Frauen und Pap-Screening allein im Alter von 21 oder 25 bis 29 Jahren resultierte in diskontierten IKEV von 78.000 oder 53.000 USD/QALY und wurde als kosteneffektiv betrachtet.

Unsere Modellierung besitzt mehrere Limitationen. Insbesondere wenn der Gewinn an Lebenserwartung durch Screeningmaßnahmen relativ gering ist, könnte das Einbeziehen der psychischen Belastung durch bestimmte Screeningergebnisse oder durch Nebenwirkungen der Behandlung von Krebsvorstadien wichtige Auswirkungen auf die IKEV haben. Zweitens wurde aufgrund fehlender detaillierter Daten die Teilnehmerate vereinfacht als durchschnittliche Teilnahmewahrscheinlichkeit bei jeder Screeninguntersuchung angenommen, die unabhängig von der früheren Screeningteilnahme ist. Daten zur Teilnahmemustern sind nicht verfügbar. Die Screeningteilnahme hat in Sensitivitätsanalysen einen starken Effekt auf das IKEV der verschiedenen Screeningstrategien. Drittens ist unser entscheidungsanalytisches HPV-Screeningmodell nur beschränkt einsetzbar für die Prädiktion von epidemiologischen und klinischen Ereignisparametern, da es im Erkrankungsverlauf nicht die Heterogenität der Population hinsichtlich unterschiedlicher HPV-Typen berücksichtigt und keine separaten Markov-Zustände für Frauen, die in der Vergangenheit bereits CIN-behandelt wurden oder abnormale Testergebnisse hatten, berücksichtigt. Der hierdurch verursachte Fehler ist als



konservativ einzuschätzen, d. h. er wirkt gegen die HPV-Screeningstrategie. Viertens ist das vorliegende Modell zur Evaluation des Einflusses einer HPV-Impfung auf ein Screeningprogramm nur beschränkt geeignet. Hierzu ist eine Modellierung von HPV-Typ-spezifischen Gesundheitszuständen erforderlich. Sollen Effekte wie die Herdenimmunität und die Übertragungsdynamik berücksichtigt werden, sind dynamische Populationsmodelle erforderlich. Fünftens musste auf klinische Praxismuster nach Leitlinienvorgaben und auf Expertenschätzungen zurückgegriffen werden, um realistischere Daten der Gesundheitsversorgung zu erhalten. Sechstens werden nur direkte medizinische Kosten aus der Kostenträgerperspektive verwendet. Die stationären Kosten werden insgesamt unterschätzt, was als konservativer Fehler zu bewerten ist. In Sensitivitätsanalysen hatte die Variation der Behandlungskosten für Zervixkrebs allerdings keinen maßgeblichen Einfluss auf die Ergebnisse.

## 7. Schlussfolgerungen/Empfehlungen

Basierend auf den vorliegenden Modellanalysen und den getroffenen Modellannahmen können die folgenden Schlussfolgerungen gezogen werden:

- Gemessen an der Lebenserwartung, der Reduktion des Zervixkrebsrisikos und der Zervixkrebsmortalität ist die HPV-DNA-Diagnostik als Primärscreeningverfahren in der Zervixkrebsfrüherkennung dem zytologischen Screeningtestverfahren nach Papanicolaou deutlich überlegen.
- Durch eine Einführung der HPV-DNA-Diagnostik als Primärscreeningverfahren in der Zervixkrebsfrüherkennung kann das Screeningintervall bei Frauen ohne erhöhtes Risiko für Zervixkrebs auf zwei Jahre erhöht werden.
- Für Frauen mit regelmäßiger Screeningteilnahme kann das Screeningintervall ggf. auf mehr als zwei Jahre erhöht werden. Gleiches gilt im Fall einer größeren relativen Sensitivitätserhöhung durch den HPV-DNA-Test.
- Für Frauen ohne erhöhtes Risiko ist die Anhebung der unteren Altersgrenze für den Screeningbeginn auf 25 Jahre ohne nennenswerten Effektivitätsverlust möglich und zu empfehlen.
- In Populationen mit niedrigen Teilnahmeraten ist ein Screening mit kurzen Intervallen zu empfehlen.

Nach den vorliegenden Modellanalysen könnte die unter Wirksamkeits- und Wirtschaftlichkeitsgesichtspunkten zu empfehlende Screeningstrategie unter Berücksichtigung der oben genannten Bedingungen ein Screening mit dem HPV-Test ab dem 30. LJ und dem Pap-Test vom 25. bis zum 29. LJ jeweils im 2-Jahre-Screeningintervall sein.

Da in der vorliegenden Modellierung ein konservativer Ansatz zuungunsten des HPV-Screenings verfolgt wird, könnten die Ergebnisse für das HPV-Screening in Wirklichkeit vergleichsweise besser ausfallen und das Screeningintervall könnte dann ggf. für Frauen ohne erhöhtes

Risiko, die regelmäßig am Screening teilnehmen, auf drei Jahre verlängert werden.

Vor einer Empfehlung zur Verlängerung des Screeningintervalls sollten jedoch die evtl. negativen Auswirkungen auf das generelle Teilnahmeverhalten sowohl beim Zervixkrebscreening, aber insbesondere auch bei weiteren gynäkologischen Untersuchungen berücksichtigt und entsprechende Maßnahmen getroffen werden.

Eine Umstellung vom opportunistischen Screening auf ein organisiertes Screeningprogramm wäre hier anzustreben, um eine qualitätskontrollierte Einführung von HPV-Screening und HPV-Impfung als Präventionsmaßnahmen für Zervixkrebs mit fortlaufender Outcome-Evaluation zu ermöglichen.

Das optimale medizinische Vorgehen nach einem initialen positiven Testergebnis bei Einführung des HPV-Primärscreenings sollte systematisch und evidenzbasiert untersucht und in Leitlinien fixiert werden. Forschungsbedarf besteht außerdem in der Informationsgewinnung zu detaillierten Daten zur Teilnahme am Screening, wie insbesondere zu bestimmten Algorithmen, zum Einfluss des Screeningergebnisses auf die Lebensqualität, als auch zu entscheidungsanalytischen Evaluationen von unterschiedlichen Screeningstrategien in gemischten HPV-geimpften und nichtgeimpften Populationen.

### Korrespondenzadresse:

Dipl.-Biol. Gaby Sroczyński, MPH  
UMIT – Private Universität für  
Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik  
und Technik, Department für Public Health,  
Informationssysteme und HTA, Eduard-Wallnöfer-Zentrum  
I, 6060 Hall i. T., Österreich, Tel.: +43 (0)50/8648-3930  
gaby.sroczyński@umit.at

### Bitte zitieren als

Sroczyński G, Schnell-Inderst P, Mühlberger N, Lang K, Aidelburger P, Wasem J, Mittendorf T, Engel J, Hillemanns P, Petry KU, Krämer A, Siebert U. Decision-analytic modeling to evaluate the long-term effectiveness and cost-effectiveness of HPV-DNA testing in primary cervical cancer screening in Germany. *GMS Health Technol Assess.* 2010;6:Doc05.

DOI: 10.3205/hta000083, URN: urn:nbn:de:0183-hta0000838

### Artikel online frei zugänglich unter

<http://www.egms.de/en/journals/hta/2010-6/hta000083.shtml>

Veröffentlicht: 27.04.2010

Der vollständige HTA-Bericht in deutscher Sprache steht zum kostenlosen Download zur Verfügung unter:

[http://portal.dimdi.de/de/hta/hta\\_berichte/hta265\\_bericht\\_de.pdf](http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta265_bericht_de.pdf)

### Copyright

©2010 Sroczyński et al. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de>). Er darf vervielfältigt, verbreitet und öffentlich zugänglich gemacht werden, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.