

Gezondheidsraad

Wet op het bevolkingsonderzoek: onderzoek naar ontlastingstests in het bevolkingsonderzoek naar darmkanker



Gezondheidsraad

**Wet op het bevolkingsonderzoek:
onderzoek naar ontlastingstests in het
bevolkingsonderzoek naar darmkanker**



Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : Aanbieding advies *Wet op het bevolkingsonderzoek: onderzoek naar ontlastingsstests in het bevolkingsonderzoek naar darmkanker*

Uw kenmerk : 645517-123949-PG

Ons kenmerk : I-1556/LvR/pm/894-W1

Bijlagen : 1

Datum : 15 april 2015

Geachte minister,

Op 15 juli 2014 vroeg u in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) de Gezondheidsraad advies over een vergunningaanvraag van het Erasmus MC te Rotterdam en het AMC te Amsterdam voor een wetenschappelijk onderzoek binnen het bevolkingsonderzoek naar darmkanker, zoals de Gezondheidsraad op 10 april 2013 adviseerde.

De Commissie Bevolkingsonderzoek van de Gezondheidsraad heeft het onderzoek beoordeeld aan de hand van de wettelijke eisen over de wetenschappelijke deugdelijkheid, het medisch handelen en de nut-risicoverhouding. De commissie adviseert de minister de gevraagde vergunning te verlenen voor het eerste deelonderzoek, maar niet voor het tweede deelonderzoek. Ik kan mij goed vinden in haar argumenten en in haar advies.

Hierbij ontvangt u dan ook het advies van de Commissie Bevolkingsonderzoek.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. W.A. van Gool,
voorzitter

**Wet op het bevolkingsonderzoek:
onderzoek naar ontlastingstests in het
bevolkingsonderzoek naar darmkanker**

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2015/09, Den Haag, 15 april 2015

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids-(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Milieu; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Economische Zaken. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het European Science Advisory Network for Health (EuSANH), een Europees netwerk van wetenschappelijke adviesorganen.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Wet op het bevolkingsonderzoek: onderzoek naar ontlastings-tests in het bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Den Haag: Gezondheidsraad, 2015; publicatienr. 2015/09.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands. Population Screening Act: study of faecal tests within the population based screening programme for colorectal cancer. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2015; publication no. 2015/09.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 978-94-6281-025-9

Inhoud

Samenvatting 7

Executive summary 9

1 Inleiding 11

1.1 Toetsing vergunningplicht 12

1.2 Toetsingscriteria 12

1.3 De vergunningaanvraag en leeswijzer 12

2 Toetsing van het deelonderzoek naar opbrengst 15

2.1 Wetenschappelijke deugdelijkheid 15

2.2 Nut-risicoverhouding 26

2.3 Wettelijke regels voor medisch handelen 28

3 Toetsing van het deelonderzoek naar deelname 30

3.1 Wetenschappelijke deugdelijkheid 30

3.2 Nut-risicoverhouding 33

3.3 Wettelijke regels van medisch handelen 34

3.4 Conclusie 34

4 Conclusie en advies 35

Literatuur 39

Bijlagen 41

A De adviesaanvraag 42

B De commissie 43

Samenvatting

In dit advies beoordeelt de Commissie Bevolkingsonderzoek van de Gezondheidsraad een vergunningaanvraag van het Erasmus MC te Rotterdam en het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam voor een wetenschappelijk onderzoek binnen het reguliere bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Het onderzoek heeft als vraag of de ontlastingsgatest FOB-Gold niet onderdoet voor de ontlastingsgatest OC-Sensor en dus veilig gebruikt te gebruiken is in het bevolkingsonderzoek naar darmkanker.

Het onderzoek in de aanvraag bestaat uit twee delen. Het eerste deelonderzoek betreft de klinische validiteit van de FOB-Gold. De commissie adviseert de minister hiervoor vergunning te verlenen onder enkele voorwaarden. Het afkap-punt van het landelijke bevolkingsonderzoek moet ook in dit wetenschappelijke onderzoek worden gebruikt, zodat de nut-risicoverhouding voor de deelnemers aan de studie in overeenstemming is met de nut-risicoverhouding voor deelname aan het reguliere bevolkingsonderzoek. Volgens de commissie moeten onder andere de non-inferioriteitsmarge en het geschatte percentage discordantie voor de schatting van de relatieve sensitiviteit worden aangepast. Als de relatieve sensitiviteit van de FOB-Gold inderdaad niet onderdoet voor die van de OC-Sensor binnen de gestelde marge, dan moet ook de specificiteit worden beoordeeld. Die mag dan niet lager zijn dan de ondermarge van het 95%-betrouwbaarheidsinterval van de specificiteit van de OC-Sensor. Onder die voorwaarden is het onderzoek wetenschappelijk deugdelijk. Ook komt het totaal aantal van 20.000 uit te

nodigen mensen om deel te nemen aan de studie volgens de aanvrager overeen met het aantal, zoals de commissie dat heeft berekend. De nut-risicoverhouding voor de deelnemers is acceptabel (onder de gestelde voorwaarde over het afkap-punt). Om te voldoen aan de wettelijke eisen voor medisch handelen, moet de informatie-, toestemmings- en klachtenprocedure zo veel mogelijk in overeenstemming gebracht worden met het landelijke bevolkingsonderzoek. Belangrijk is wel dat de mensen die voor deze studie worden uitgenodigd, duidelijk worden geïnformeerd over het verschil tussen deelname aan deze wetenschappelijke studie en aan het reguliere landelijke bevolkingsonderzoek.

Het tweede deelonderzoek betreft de vraag of deelname aan bevolkingsonderzoek met FOB-Goldminstens net zo hoog is als deelname aan bevolkingsonderzoek met de OC-Sensor. Volgens de commissie dient dit onderzoek geen wetenschappelijk belang, omdat zij het niet aannemelijk acht dat er een relevant verschil in deelname zal zijn. Bovendien kunnen de resultaten van dit onderzoek vertekend zijn, zonder dat daarvoor betrouwbaar gecorrigeerd kan worden. Dan zal het onderzoek geen informatie opleveren die kan bijdragen aan de keuze voor de ene of de andere test in het reguliere bevolkingsonderzoek. Daarom adviseert de commissie voor dit deelonderzoek geen vergunning te verlenen.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Population Screening Act: study of faecal tests within the population based screening programme for colorectal cancer. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2015; publication no. 2015/09

In this advisory report the Health Council of the Netherlands' Committee on Population Screening assesses a license application of the Erasmus MC in Rotterdam and the Academic Medical Centre in Amsterdam for a study within the regular population based screening programme for colorectal cancer. The study aims to study if the faecal test FOB-Gold is not inferior to the faecal test OC-Sensor and is therefore safe to use in the national population based screening programme for colorectal cancer in the Netherlands.

The study in the application is divided into two study parts. The first part concerns the clinical validity of the FOB-Gold. The committee advises the minister to grant a license for this study part under some conditions. The cut-off point of the national population based screening programme must be used in this study as well, so that the balance between benefits and harms for the study participants is in agreement with the balance between benefits and harms for participation in the regular population based screening programme. According to the committee the non-inferiority margin and the estimated percentage of discordance for the estimate of the relative sensitivity need to be adapted. If the relative sensitivity of the FOB-Gold indeed proves not to be inferior, within the set margin, to the OC-Sensor, then the specificity must be assessed as well. The specificity must not be lower than the lower level of the 95%-confidence interval of the specificity of the OC-Sensor. Under those conditions the study is

scientifically sound. Also the estimated total number of 20,000 participants for the study sample as calculated by the license applicant, corresponds well with the number as it was calculated by the committee. The balance between benefits and harms for the participants is acceptable (under the recommended condition about the cut-off point). To meet the legal requirements for medical conduct, the information, the informed consent and the complaints procedures should be, as much as possible, in agreement with the population based screening for colorectal cancer. It is important, however, that individuals who are invited for the study are clearly informed about the differences between participation in the scientific study and participation in the regular national population based screening programme.

The second study part concerns the question if participation in population based screening for colorectal cancer with the FOB-Gold is at least as high as participation with the OC-Sensor. According to the committee this research has no scientific significance, because it is not plausible that relevant differences in participation between these two tests will exist. Moreover the results of this study can well be biased without reliable methods to correct for these forms of bias. In that case the study results will not contribute information to the choice between the two tests for the screening programme. Therefore the committee advises not to grant a license for the second study part.

Inleiding

Op 15 juli 2014 vroeg de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) – in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) – de Gezondheidsraad om advies over vergelijkend onderzoek naar twee ontlastings-tests in het bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Deze aanvraag vloeit voort uit een briefadvies van de Gezondheidsraad van 10 april 2013.¹ De Commissie Bevolkingsonderzoek van de raad concludeerde daarin dat er onvoldoende gegevens waren om de klinische validiteit van de ontlastingstest FOB-Gold te kunnen beoordelen. Zij adviseerde daarom om voor de veiligheid in het landelijke bevolkingsonderzoek enige tijd flankerend een klinisch gevalideerde ontlastingstest (OC-Sensor) mee te laten lopen om de resultaten te vergelijken.* De minister heeft het advies overgenomen en vervolgens ZonMw verzocht hiertoe een onderzoeksvraag uit te zetten. Het naar aanleiding daarvan door het Erasmus MC te Rotterdam en het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam ingediende voorstel is door ZonMw gehonoreerd. De vergunningaanvraag voor dit onderzoek is het onderwerp van dit advies.

* Beide tests zijn kwantitatieve immunochemische ontlastingstests op spoortjes (occult) bloed in de ontlasting. Sporen bloed in de ontlasting zijn voorspellend voor de aanwezigheid van darmkanker en voorstadia daarvan (gevorderde adenomen). Dat beide tests werken volgens een zelfde principe wil nog niet zeggen dat ze in de screeningspraktijk exact even goed zullen presteren in het opsporen van darmkanker en voorstadia en in het optreden van foutpositieven (klinische validiteit).

1.1 Toetsing vergunningplicht

De WBO bepaalt dat bepaalde vormen van bevolkingsonderzoek, ook als dit wetenschappelijk onderzoek betreft, alleen zijn toegestaan met een vergunning van de minister van VWS. Dit om mensen te beschermen tegen bevolkingsonderzoek dat een gevaar voor de gezondheid kan vormen. Voordat de minister vergunning verleent, vraagt zij advies aan de Gezondheidsraad.

Bij het beoordelen van een aanvraag is allereerst de vraag of er sprake is van bevolkingsonderzoek en vervolgens of het dan ook vergunningplichtig is. Het onderzoek waarop de aanvraag betrekking heeft, wordt als integraal onderdeel van het landelijke bevolkingsonderzoek naar darmkanker uitgevoerd en is op grond daarvan vergunningplichtig. Tevens krijgen mensen in het onderzoek ongevraagd een andere of een extra ontlastingstest gericht op darmkanker aangeboden ('aanbod') en krijgen zij adviezen op basis van de uitslag van de test of tests ('mede ten behoeve van'). Ook op grond daarvan komt deze aanvraag voor toetsing aan de wettelijke eisen in aanmerking.³

1.2 Toetsingscriteria

Een vergunning wordt geweigerd (artikel 7, eerste en tweede lid, WBO) als:

- het bevolkingsonderzoek naar wetenschappelijke maatstaven ondeugdelijk is
- of als het te verwachten nut van het bevolkingsonderzoek niet opweegt tegen de risico's voor de gezondheid van de te onderzoeken personen
- of als het niet in overeenstemming is met wettelijke regels voor medisch handelen.

Bovendien kan vergunning worden geweigerd voor een bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is (artikel 3, derde lid, WBO), 'indien het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek niet vordert' (artikel 7, tweede lid, WBO).

1.3 De vergunningaanvraag en leeswijzer

Volgens de vergunningaanvraag beoogt het onderzoek aan te tonen dat de immunochemische ontlastingstest FOB-Gold equivalent is aan de OC-Sensor in bevolkingsonderzoek naar darmkanker. De aanvrager heeft dit doel vertaald in twee deelonderzoeken met ieder een eigen primaire doelstelling.

Aan te tonen dat de FOB Gold test binnen het landelijke bevolkingsonderzoek:

- 1 gelijk is aan de OC-Sensor ten aanzien van het percentage positieve uitslagen, opbrengst van de coloscopie en gebruiksvriendelijkheid
- 2 gelijk of beter is dan de OC-Sensor ten aanzien van de deelnamegraad.

1.3.1 *Deelonderzoek één: opbrengst van de ontlastingstests*

Voor de eerste onderzoeksvraag heeft de aanvrager gekozen voor een gepaarde studieopzet waarbij de deelnemers beide ontlastingstests doen. Daarbij kunnen beide tests negatief zijn, beide positief of één van beide positief volgens het gestelde afkappunt. Aan de deelnemers bij wie een van beide tests of beide tests positief zijn, wordt gevraagd een coloscopie te ondergaan om te controleren of er sprake is van darmkanker of gevorderde adenomen. De aanvrager verwacht dat er geen verschil zal zijn in opbrengst van beide ontlastingstests als het gaat om percentage positieven en terechtpositieven. Met het detectiepercentage* van darmkanker en gevorderde adenomen als primaire uitkomstmaat, beoordeelt de aanvrager beide ontlastingstests als even goed (equivalent) indien het detectiepercentage van de FOB-gold binnen een marge van 15 procent van dat van de OC-Sensor blijft. Onder de hypothese dat de FOB-Gold binnen die marge gelijk is aan de OC-Sensor zijn volgens de aanvrager 20.000 deelnemers nodig om dit met voldoende statistische zekerheid** aan te kunnen tonen.

De aanvrager vraagt toestemming om voor de ontlastingstests in dit wetenschappelijk onderzoek een lager afkappunt te mogen hanteren dan in het landelijke bevolkingsonderzoek naar darmkanker, omdat dit meer wetenschappelijke kennis zou opleveren over de ontlastingstests bij lagere afkappunten.

Daarnaast doet de aanvrager vragenlijstonderzoek naar de gebruiksvriendelijkheid van beide tests. De aanvrager verwacht dat er geen verschillen zullen zijn tussen de twee tests in gebruiksvriendelijkheid.

1.3.2 *Deelonderzoek twee: deelname aan de ontlastingstest*

Voor de tweede onderzoeksvraag heeft de aanvrager gekozen voor een gerandomiseerde studieopzet waarbij de potentiële deelnemers door het lot bepaald dan wel de FOB-Gold, dan wel de OC-Sensor krijgen toegestuurd. Door bij te hou-

* In bevolkingsonderzoek wordt het detectiepercentage meestal gedefinieerd als het aantal deelnemers met darmkanker of gevorderde adenomen als percentage van alle deelnemers.

** met een significantieniveau van vijf procent en een power van 90 procent.

den hoeveel mensen de tests gebruikt terugsturen en door te vergelijken of dit voor de FOB-Gold net zo vaak of vaker het geval is als voor de OC-Sensor.

1.3.3 *Leeswijzer*

Vanwege de essentiële verschillen tussen de twee deelonderzoeken, toetst de commissie deze apart aan de wettelijke criteria. In hoofdstuk twee wordt het eerste deelonderzoek getoetst en in hoofdstuk drie het tweede deelonderzoek. In hoofdstuk 4 staan de conclusies en de adviezen aan de minister.

Toetsing van het deelonderzoek naar opbrengst

In dit hoofdstuk toetst de commissie de gepaarde equivalentiestudie naar de opbrengst van de ontlastingstests FOB-Gold en OC-Sensor aan de criteria van de wet.

2.1 Wetenschappelijke deugdelijkheid

2.1.1 Het doel van het onderzoek moet breder

In dit deelonderzoek wil de aanvrager onderzoeken of de FOB-Gold niet onderdoet voor de OC-Sensor als het gaat om het percentage positieve tests, de opbrengst in termen van gevonden darmkanker en gevorderde adenomen en gebruikersvriendelijkheid. Volgens de commissie moet onderzoek naar de klinische validiteit niet beperkt zijn tot de opbrengst, maar moeten de nadelen van de tests evenzeer bestudeerd worden. Een belangrijk nadeel zijn de foutpositieven. Een foutpositieve uitslag betekent immers dat de deelnemer zal worden gevraagd om onnodig een coloscopie te ondergaan, een belastend onderzoek met een klein maar niet te verwaarlozen risico op ernstige complicaties. Daarom moet er naast de verhouding tussen de twee tests in opbrengst (terechtpositieven) ook worden gekeken naar de verhouding tussen de twee tests in foutpositieve uitslagen.

2.1.2 *De studieopzet is adequaat*

Voor het deelonderzoek naar klinische validiteit heeft de aanvrager gekozen voor een gepaarde studieopzet waarin de genodigden worden uitgenodigd beide tests te doen, zodat de uitkomsten van de tests gepaard vergeleken kunnen worden. Dat heeft belangrijke voordelen: (1) er zijn beduidend minder deelnemers nodig dan in een opzet met twee groepen die (random) ieder een van de tests krijgen en (2) met deze opzet kan naast de positief voorspellende waarde (PVW) ook de relatieve sensitiviteit en specificiteit en de concordantie tussen de twee ontlastings-tests worden geschat. In een ongepaarde opzet zouden slechts de positief voorspellende waarde en de specificiteit kunnen worden geschat, omdat alleen deelnemers met een positieve ontlastingstest worden verwezen voor een coloscopie.⁴ De commissie concludeert dat de studieopzet voldoet om te onderzoeken of de ontlastingstest FOB-Gold niet onderdoet voor de OC-Sensor.

2.1.3 *De onderzoekspopulatie voldoet*

De potentiële deelnemers voor het onderzoek in de aanvraag zijn mensen die worden uitgenodigd voor het bevolkingsonderzoek naar darmkanker gedurende de onderzoeksperiode. Het gaat om mensen tussen de 55 en 75 jaar, maar niet iedereen kan al worden uitgenodigd. In de zogenoemde uitroloffase, die een jaar of zes zal duren, worden gaandeweg steeds meer geboortecohorten uitgenodigd. In het onderzoek nemen dus alleen de geboortecohorten deel, die tijdens de inclusieperiode van het reguliere bevolkingsonderzoek worden uitgenodigd.

Zowel voor de interne als de externe validiteit van het onderzoek maakt het niet uit dat de onderzoekspopulatie niet overeenkomt met de gehele doelpopulatie van het bevolkingsonderzoek. Voor de interne validiteit gaat het alleen om de vergelijking tussen de twee tests onderling. Voor de externe validiteit (generaliseerbaarheid) valt niet te verwachten dat de testkwaliteiten afhankelijk zijn van de leeftijd. Daarbij worden er zowel jongere als oudere geboortecohorten uitgenodigd en zouden relevante leeftijdsverschillen dan toch wel naar voren komen.

De commissie concludeert dat de onderzoekspopulatie voldoet om de onderzoeksvraag te beantwoorden.

2.1.4 *Landelijk afkappunt voor de ontlastingstests*

Zowel de OC-Sensor als de FOB-Gold zijn zogenoemde kwantitatieve immunochemische ontlastingstests. Kwantitatief betekent dat de hoeveelheid bloed in de

ontlasting kwantitatief wordt gemeten in nanogram hemoglobine opgelost in een milliliter (ng/ml) bufferoplossing met ontlasting. De Gezondheidsraad adviseerde voor het bevolkingsonderzoek een afkappunt van 75 ng/ml op basis van de OC-Sensor test. Maar omdat de tests onderling verschillen in de hoeveelheid buffervloeistof en hoeveelheid ontlasting per monster, is een omrekening naar microgram hemoglobine per gram ontlasting ($\mu\text{g/g}$) nodig om het corresponderende afkappunt voor de FOB-Gold te bepalen.⁵ Voor de OC-Sensor komt een afkappunt van 75 ng/ml overeen met $15 \mu\text{g/g}$ en voor de FOB-Gold correspondeert die waarde met een afkappunt van 88 ng/ml.

Met dit afkappunt van $15 \mu\text{g/g}$ werd gestart in het bevolkingsonderzoek en daar is ook deze aanvraag voor aanvullend onderzoek op gebaseerd. Echter, op grond van de eerste resultaten van het landelijke bevolkingsonderzoek bleken er veel meer positieve ontlastingsstests te zijn met de FOB-Gold dan verwacht en was ook de nut-risicoverhouding uitgedrukt als de verhouding tussen terecht- en foutpositieven minder gunstig dan vooraf werd verwacht. Omdat ook met de OC-Sensor in andere landen het verwijscijfers hoger is dan mocht worden verwacht op basis van de proefbevolkingsonderzoeken in het vorige decennium, was dit nog niet direct voldoende reden om aan te nemen dat dit aan de FOB-Gold zou liggen.^{4,6} Na nadere analyse in opdracht van het RIVM is vastgesteld dat de nut-risicoverhouding weer zou overeenkomen met het advies van de Gezondheidsraad als het afkappunt van de FOB-Gold zou worden verhoogd naar 275 ng/ml, oftewel $(275/88) * 15 \approx 47 \mu\text{g/g}$ en naar schatting* dus $47 * 75/15 \approx 235 \text{ ng/ml}$ voor de OC-Sensor.² In overleg met het RIVM en de screeningsorganisaties heeft het ministerie van VWS toen besloten dat dit het nieuwe afkappunt voor de FOB-Gold zou zijn in het lopende bevolkingsonderzoek.**

De waarde van een lager afkappunt in het wetenschappelijk onderzoek

Deze wijziging van het afkappunt in het lopende bevolkingsonderzoek vond plaats na de toekenning van de subsidie door ZonMw aan de onderzoeker en de aanvrager. De aanvrager vroeg daarna toestemming om voor het onderzoek het oorspronkelijke lagere afkappunt van $15 \mu\text{g/g}$ te handhaven, met als argument dat dit bruikbare gegevens op zou kunnen leveren indien later weer een ander afkappunt zou worden overwogen. De commissie vindt echter dat het lage afkappunt leidt tot een te ongunstige nut-risicoverhouding voor de deelnemers. Er zijn

* Een goede vergelijking tussen de twee tests is essentieel; daarom moet het corresponderende afkappunt voor de OC-Sensor zo nauwkeurig mogelijk worden bepaald.

** http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:252899&type=org&disposition=inline&ns_nc=1.

vooral nadelen, omdat veel meer deelnemers een foutpositieve uitslag zouden krijgen en dus onnodig een coloscopie – een belastend onderzoek met kans op ernstige complicaties. Met het lage afkappunt wijzen de eerste gegevens uit het landelijke bevolkingsonderzoek op gemiddeld negen procent foutpositieven in plaats van minder dan drie procent, zoals de bedoeling was, oftewel ruim drie keer zo hoog.² Een ander nadeel van meer foutpositieven, zowel in relatieve als absolute zin, is dat de studie veel langer zou duren, omdat er veel meer en verhoudingsgewijs ook veel meer onnodige coloscopieën moeten worden gedaan en de coloscopiecapaciteit een bepalende factor is voor de studieduur.

De commissie vindt dat er onvoldoende aanleiding is om in het wetenschappelijk onderzoek van de aanvraag een ander, lager afkappunt te hanteren dan in het landelijke bevolkingsonderzoek. In het laatste hoofdstuk (conclusie) komt zij hierop nog terug.

2.1.5 *De steekproefgrootte*

Met een zogenoemde poweranalyse kan worden berekend hoeveel deelnemers nodig zijn om de onderzoeksvraag te beantwoorden, dat wil zeggen hoe groot de steekproef uit de bevolking moet zijn. In het kader van de WBO is het belangrijk dat mensen niet onnodig deelnemen aan bevolkingsonderzoek. In verband met de studieomvang moeten er niet meer en niet minder mensen worden uitgenodigd dan er nodig zijn om de onderzoeksvraag (met voldoende zekerheid) te kunnen beantwoorden. In bevolkingsonderzoek gaat het dan al snel om duizenden mensen.

Primaire uitkomstmaat: relatieve sensitiviteit en specificiteit

De aanvrager neemt als primaire uitkomstmaat het detectiepercentage, dat in een screeningsonderzoek veelal wordt gedefinieerd als het aantal terechtpositieven als proportie van alle deelnemers (keer 100 procent). De commissie vindt de sensitiviteit als testkwaliteit, in deze studieopzet de relatieve sensitiviteit, een krachtiger uitkomstmaat om de werking van twee tests naast elkaar in de praktijk te vergelijken. De relatieve sensitiviteit van de FOB-Gold wordt berekend als het aantal terechtpositieven met een positieve FOB-Gold als proportie van alle terechtpositieven van de FOB-Gold en de OC-Sensor opgeteld. De relatieve sensitiviteit van de OC-Sensor kan als referentie op dezelfde manier worden berekend. Uiteraard is de relatieve sensitiviteit niet gelijk aan de totale sensitiviteit omdat alleen de testpositieven worden geverifieerd met een coloscopie, maar dat is voor de onderlinge vergelijking tussen de tests geen probleem.

De commissie vindt voor de gepaarde vergelijking tussen de FOB-Gold en de OC-Sensor de relatieve sensitiviteit als primaire uitkomstmaat te prefereren boven het detectiepercentage.

Terechtpositief: darmkanker en gevorderde adenomen

De aanvrager beoogt zowel de detectie van darmkanker als de detectie van gevorderde adenomen als terechtpositieven te tellen. Gevorderde adenomen kunnen op den duur ontaarden in darmkanker en darmkanker zonder het voorstadium van een (gevorderd) adenoom is zeldzaam. Een samengestelde uitkomstmaat met darmkanker en gevorderde adenomen (*significant neoplasia*) is gebruikelijk in proefbevolkingsonderzoek naar darmkanker. Het belangrijkste voordeel is dat de studie meer power krijgt doordat in de doelpopulatie gevorderde adenomen veel vaker voorkomen (6,7 procent) dan darmkanker (0,8 procent).² Daardoor kan de studiepopulatie kleiner blijven, duurt het onderzoek minder lang en zal de studie veelal goedkoper zijn. Het belangrijkste nadeel is dat niet alle gevorderde adenomen zullen ontaarden in darmkanker met als gevolg dat er overschatting optreedt van het effect van bevolkingsonderzoek naar darmkanker op darmkankersterfte.

Er is een duidelijke link tussen gevorderde adenomen en darmkanker en het doel van het onderzoek is een onderlinge vergelijking van de bevindingen van de ontlastingstests. Theoretisch zou de ene test beter kunnen zijn in het ontdekken van gevorderde adenomen en de andere test juist beter in het ontdekken van darmkanker, waardoor – door het verschil in prevalentie – de eerste test ten onrechte als de betere test zou kunnen worden gekwalificeerd. Bij twee kwantitatieve ontlastingstests op de hoeveelheid occult bloed, waarbij meer bloed is gelinkt aan een grotere afwijking, zijn dergelijke verschillen niet aannemelijk.⁷ Voor het onderzoek in de aanvraag met deze opzet, vindt de commissie daarom de intermediaire uitkomstmaat van *significant neoplasia* (darmkanker inclusief gevorderde adenomen) adequaat.

Non-inferioriteit of equivalentie

Volgens het briefadvies van de Gezondheidsraad van 10 april 2013 zijn er onvoldoende gegevens om vast te stellen dat de FOB-Gold niet onderdoet voor de OC-Sensor.¹ De aanvrager richt zijn onderzoeksaanvraag op de hypothese dat de FOB-Gold en de OC-Sensor equivalent zijn, oftewel dat de FOB-Gold niet significant slechter, maar ook niet significant beter is dan de OC-Sensor.

Een studie gericht op non-inferioriteit (*non-inferiority*) bestudeert eenzijdig of de FOB-Gold niet significant slechter presteert dan de OC-Sensor. In verband met de achtergrond van de studie vindt de commissie een studie gericht op non-inferioriteit van de FOB-Gold geschikter dan een equivalentiestudie, omdat het immers geen probleem zou zijn als de FOB-Gold beter zou blijken te zijn dan de referentie OC-Sensor. Voor het aantal benodigde deelnemers hoeft dat overigens niet uit te maken, aangenomen dat het significantieniveau vanwege de eenzijdige toets overeenkomstig wordt gehalveerd.

Non-inferioriteitsmarge: maximaal 10 procent

Verschillende tests kunnen onmogelijk volledig gelijk presteren, kleine verschillen in sensitiviteit en specificiteit zijn niet uit te sluiten. Het is daarom gebruikelijk om een marge te accepteren waarbinnen men de tests niet voor elkaar vindt onderdoen (non-inferioriteitsmarge). De alternatieve hypothese van non-inferioriteit wordt verworpen als de relatieve sensitiviteit van de FOB-Gold buiten de gestelde marge valt ten opzichte van de OC-Sensor als referentie.

De non-inferioriteitsmarge is contextafhankelijk en dus zijn afspraken daarover op statistische gronden niet volledig mogelijk. De marge moet immers zodanig worden gesteld dat eventuele verschillen zowel wetenschappelijk als maatschappelijk acceptabel zijn. De aanvrager gebruikt een marge van 15 procent. De commissie vindt deze te ruim. In lijn met internationaal geaccepteerde criteria voor de validatie van HPV-tests voor baarmoederhalskanker zou volgens de commissie de relatieve sensitiviteit van de FOB-Gold niet lager mogen zijn dan 90 procent van de relatieve sensitiviteit van de OC-Sensor, oftewel een non-inferioriteitsmarge van maximaal 10 procent.⁸

Op basis van kennis over de sensitiviteit van de OC-Sensor en de percentages positieve testen in de proefbevolkingsonderzoeken in Nederland kan een schatting worden gemaakt van de sensitiviteit van de OC-sensor voor darmkanker en gevorderde adenomen: 65 procent voor darmkanker en 27 procent voor gevorderde adenomen en 31 procent voor *significant neoplasia*.² De relatieve sensitiviteit van de OC-Sensor voor *significant neoplasia* zou dan worden geschat op 61 procent. Met een non-inferioriteitsmarge van 10 procent zou de relatieve sensitiviteit van de FOB-Gold niet lager mogen zijn dan 55 procent ($61 * 0,9$).

Het percentage discordantie

In een gepaarde studieopzet worden eventuele verschillen in relatieve sensitiviteit tussen de ontlastingstests bepaald door de discordante paren. In verband met

de relatieve sensitiviteit is sprake van een discordant paar als de ene test terechtopositief is en de andere test foutnegatief. Het voordeel is dat kan worden volstaan met de partiële verificatie van de testparen waarvan er in ieder geval een positief is. Als beide tests negatief zijn hoeft er geen coloscopie te worden gedaan.

Hiervoor werd al de relatieve sensitiviteit van de OC-Sensor geschat. Onder de aanname van non-inferioriteit, kan zo ook het percentage discordantie worden geschat op 40 procent.² Waarschijnlijk betreft 40 procent een overschatting, omdat de twee tests op hetzelfde ontlastingsmonster worden gedaan. Dan kunnen alleen zogenoemde *sampling errors* (fouten in de bemonstering) leiden tot extra detectie en worden gevallen van intermitterend bloedverlies* gemist. De commissie vond één Italiaanse studie waarin het percentage discordante paren door fouten in de bemonstering van de ontlasting is geschat op 14 procent.⁹ Dit is veel lager dan het bovenstaande *worst case scenario*. Hierbij moet worden opgemerkt dat het gaat om een subanalyse in de studie, dat in het Italiaanse bevolkingsonderzoek een hoger afkappunt wordt gehanteerd dan in Nederland en dat de resultaten in (dit deel van) Italië mogelijk wijzen op een lagere prevalentie van darmkanker en gevorderde adenomen dan in Nederland. Al die factoren kunnen leiden tot onderschatting van het percentage discordante paren. Het werkelijke percentage discordantie zal waarschijnlijk dichterbij 40 procent liggen dan bij 14 procent. Aangezien de steekproefomvang groter moet zijn naarmate het percentage discordantie hoger is, is het verstandig om voor de studie uit te gaan van de *worst case* oftewel 40 procent.

Cumulatieve detectie van twee tests op één dag

Om van de relatieve sensitiviteit terug te rekenen naar het benodigde aantal deelnemers is het cumulatieve detectiepercentage van de twee ontlastingstests nodig. Uitgaande van de maximale sensitiviteit, zoals hiervoor, en op basis van de aannames over de prevalentie van darmkanker en gevorderde adenomen kan het (maximale) cumulatieve detectiepercentage worden geschat op 3,8 procent.² Evenals het percentage discordantie is dat waarschijnlijk een overschatting en is het werkelijke percentage een stuk lager. De commissie verwacht dat het cumulatieve detectiepercentage tussen de 3,1 en 3,8 procent zal liggen. Gezien de directe link tussen het cumulatieve detectiepercentage en het percentage discordantie, zal de steekproefomvang niet veel veranderen door onzekerheid over het cumulatieve detectiepercentage.

* Naar verwachting bloedt een deel van de darmtumoren en gevorderde adenomen op de ene dag wel genoeg om te detecteren en de andere dag niet.

De benodigde studieomvang voor de relatieve sensitiviteit

Na verwerking van de bovengenoemde waarden in een poweranalyse kan het benodigde aantal deelnemers worden berekend. Voor dit deelonderzoek over non-inferioriteit van de relatieve sensitiviteit van de FOB-gold vergeleken met de OC-Sensor, met 90 procent power* en een eenzijdig significantieniveau van 2,5 procent zijn 15.107 deelnemers nodig.** Dat aantal is behoorlijk onzeker door de verschillende (statistische) onzekerheden in de schattingen die elkaar kunnen versterken en de benodigde omrekeningen. Volgens een sensitiviteitsanalyse van de steekproefomvang zouden er even goed 25 procent meer deelnemers nodig kunnen zijn om met voldoende zekerheid te kunnen vaststellen of de FOB-Gold in relatieve sensitiviteit niet onderdoet voor de OC-Sensor. De commissie vindt dat de kans dat een eventueel bestaand relevant verschil tussen de twee tests wordt gemist geminimaliseerd moet worden. Wordt er 25 procent opgeteld bij het oorspronkelijke aantal van 15.107 dan zouden er $(15.107 + 0,25 \cdot 15.107)$ bijna 19.000 deelnemers nodig zijn.

De benodigde studieomvang voor de specificiteit

Als de FOB-Gold in relatieve sensitiviteit minder presteert dan de OC-Sensor maar wel binnen de gestelde marge, dan is het belangrijk om na te gaan of de specificiteit acceptabel is. In bevolkingsonderzoek kan een marginaal lagere specificiteit al grote consequenties hebben voor alle deelnemers, omdat het hier gaat om het percentage foutpositieven (gedefinieerd als 100 procent minus de specificiteit). Een lagere specificiteit betekent dat meer mensen ten onrechte een coloscopie moeten laten doen. En volgens het non-inferioriteitsscenario voor de relatieve sensitiviteit zou dat nadeel gepaard kunnen gaan met het nadeel van een – tot tien procent – lager percentage terecht gedetecteerde gevallen. Ten tweede zijn de sensitiviteit en specificiteit van een test aan elkaar gekoppeld, zodat een hogere sensitiviteit normaliter gepaard gaat met een lagere specificiteit en omgekeerd. Volgens de commissie mag daarom een lagere relatieve sensitiviteit van de FOB-Gold in ieder geval niet gepaard gaan met een lagere specificiteit dan de specificiteit van de referentie, de OC-Sensor.

Op basis van de *rare disease assumption* kan in een screeningstrial de specificiteit vrij nauwkeurig geschat worden, in ieder geval binnen het betrouwbaarheidsinterval van de schatting van de specificiteit zonder partiële verificatie.^{4,10}

* Gebruikelijke percentages voor de power van een studie liggen tussen de 80 en 95 procent.

** Hierbij is aangenomen dat 90 procent van de testpositieven een coloscopie zal ondergaan.

Op basis van de literatuur is bij dit afkappunt de specificiteit geschat op 97,1 procent.¹¹ De specificiteit van de FOB-Gold zou niet lager moeten zijn dan de ondergrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval (96,7 procent) rond de schatting om gelijkwaardig genoemd te kunnen worden aan de specificiteit van de OC-Sensor. De studie heeft met 20.000 deelnemers voldoende power (geschat op 89 procent*) om aan te kunnen tonen dat de specificiteit van de FOB-Gold minstens net zo hoog is als de specificiteit van de OC-Sensor met als marge 96,7 procent (als geschatte ondergrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval).¹¹

2.1.6 *De positief voorspellende waarde*

Voor de deelnemers zijn de sensitiviteit en de specificiteit niet zo veelzeggend, voor hen is de PVW informatiever, dat wil zeggen de kans dat zij inderdaad darmkanker of gevorderde adenomen hebben, gegeven dat hun testuitslag positief is. Het is niet uitgesloten dat gevonden zou worden dat de FOB-Gold niet onderdoet voor de OC-Sensor, terwijl zowel de relatieve sensitiviteit als de specificiteit toch lager zijn. In het meest ongunstige geval zou de PVW van de FOB-Gold ongeveer vijf procentpunt lager zijn dan de PVW van de OC-Sensor, terwijl volgens de gestelde marges dan toch zou worden geconcludeerd dat de tests niet voor elkaar onderdoen. Daarom zal na het onderzoek, onafhankelijk van de wetenschappelijke evaluatie, nog een aparte evaluatie moeten plaatsvinden van de aanvaardbaarheid van de resultaten in het licht van het belang van de volksgezondheid.

2.1.7 *Secundaire onderzoeksvraag: gebruikersvriendelijkheid van de tests*

Als secundaire onderzoeksvraag wil de aanvrager bestuderen of er sprake is van equivalentie van de gebruikersvriendelijkheid van de twee tests. Op het eerste gezicht lijken er nauwelijks verschillen tussen de twee tests, maar schijn kan bedriegen. Met vragenlijsten wil de onderzoeker dat meten met vragen als “Hoe makkelijk of moeilijk was het om het staafje met de ontlasting in de buis te plaatsen?” en met antwoordmogelijkheden als “erg makkelijk, makkelijk, moeilijk, erg moeilijk”.

In een *cluster randomized trial* bleek dat testfalen met de FOB-Gold (statisch significant) vaker voorkwam dan met de OC-Sensor (2,3 versus 0,2 procent).¹²

* Als de specificiteit van de OC-Sensor in de praktijk wat lager moet worden geschat dan in de simulatie, dan is de power hoger dan 90 procent.

De onderzoekers* zagen daar twee redenen voor. De eerste en belangrijkste reden was, dat de FOB-Gold aan beide zijden open kon waardoor de buffer uit het testbuisje liep. Daarbij konden de deelnemers vaker dan één keer ontlasting in het testbuisje doen en deden zij dat ook vrij vaak, waarschijnlijk omdat ze bang waren dat het monster anders niet groot genoeg was. Sinds die tijd is het testbuisje van de FOB-Gold aangepast, zodat het maar aan één kant open kan. Dit onderzoek laat zien dat er relevante verschillen in gebruikersvriendelijkheid kunnen bestaan tussen op het oog vrijwel identieke tests en dat onderzoek daarnaar verbeterpunten op kan leveren.

De commissie merkt op dat de meeste gebruikersverschillen tussen zulke sterk vergelijkbare tests, als ze er al zijn, niet zo groot zullen zijn als in de studie die hiervoor is beschreven. Daarbij kan een negatief verschil op een aspect teniet worden gedaan door een positief verschil op een ander aspect. Een kwantitatieve benadering van verschillen in gebruikersvriendelijkheid tussen de tests zou daardoor gemakkelijk ten onrechte kunnen leiden tot de aanname dat er geen verschillen zijn en dus ook geen verbeterpunten.

Onderzoek naar gebruikersvriendelijkheid van de ontlastingstests kan wel van belang zijn in dit deelonderzoek. De deelnemers doen immers beide ontlastingstests en kunnen dus de tests onderling vergelijken en aangeven wat ze goed en minder goed vinden en wat beter kan. Voor dit soort onderzoek wordt vaak gebruik gemaakt van methodes als interviews en panelgesprekken, maar ook met vragenlijsten, zoals de aanvrager beoogt, kan hierover informatie worden verzameld. Hieruit kunnen verbeterpunten komen voor een of beide tests, die van belang kunnen zijn voor de effectiviteit van de tests in het bevolkingsonderzoek. De commissie heeft daarom geen bezwaar tegen het afnemen van vragenlijsten over de gebruikersvriendelijkheid van de tests, mede omdat de belasting daarvan voor de deelnemers minimaal is. Daarbij kan een deelnemer ook meedoen aan het onderzoek met de tests zonder de vragenlijsten in te vullen.

Voor dit soort (kwalitatieve) studies zijn over het algemeen niet veel deelnemers nodig. De commissie raadt de onderzoekers daarom aan om uit het oogpunt van efficiëntie het aantal deelnemers te beperken. Een paar honderd deelnemers zou al genoeg kunnen zijn. Hooguit een factor extra als aspecten als geslacht, leeftijd, opleiding en sociaal-culturele achtergrond van invloed kunnen zijn op het beantwoorden van de vragen.

* Op basis van persoonlijke communicatie.

2.1.8 Conclusie

De commissie concludeert dat het gepaarde deelonderzoek naar de klinische validiteit van de FOB-Gold wetenschappelijk deugdelijk is onder de volgende voorwaarden:

- Relatieve sensitiviteit wordt als primaire uitkomstmaat genomen.
- Er wordt gekozen voor een non-inferioriteitsmarge van 10 procent. De relatieve sensitiviteit van de OC-Sensor wordt geschat op 61 procent en dus mag de relatieve sensitiviteit van de FOB-Gold niet lager zijn dan 55 procent
- Als er geen statistisch significante verschillen worden aangetoond in relatieve sensitiviteit, moet ook de specificiteit bij de evaluatie worden betrokken. Onder de aanname dat de sensitiviteit van de FOB-Gold niet hoger zal zijn dan de sensitiviteit van de OC-Sensor, mag de specificiteit van de FOB-Gold niet lager zijn dan de onderkant van het 95%-betrouwbaarheidsinterval van de specificiteit van de OC-Sensor (96,7 procent). Om dit met voldoende zeggingskracht aan te kunnen tonen zijn ongeveer 20.000 deelnemers nodig.
- Het huidige afkappunt van het landelijke bevolkingsonderzoek wordt gehanteerd, dat wil zeggen 275 ng/ml voor de FOB-Gold en een corresponderend afkappunt voor de OC-Sensor. Eventuele tussentijdse aanpassingen van het afkappunt in het landelijke bevolkingsonderzoek worden door dit wetenschappelijk onderzoek gevolgd. Alleen als dit onwenselijke gevolgen heeft voor het onderzoek, dan kan de onderzoeker VWS om ontheffing vragen.

Hoewel de aanvrager andere uitgangspunten en berekeningen gebruikt, correspondeert de steekproefgrootte die de aanvrager heeft berekend goed met het aantal dat de commissie heeft berekend. Een aantal van 20.000 deelnemers vindt de commissie voor dit deelonderzoek gerechtvaardigd: dat moet voldoende zijn voor de analyse van de relatieve sensitiviteit en de specificiteit.

Na het onderzoek en onafhankelijk van de wetenschappelijke evaluatie zullen de resultaten van de opbrengst en de nadelen, zoals foutpositieven, nog moeten worden geëvalueerd op aanvaardbaarheid in het licht van het belang van de volksgezondheid. Het is aan te bevelen de Commissie Bevolkingsonderzoek te vragen deze evaluatie te doen. Zij zal immers toch de aanvaardbaarheid van aanpassingen in het bevolkingsonderzoek moeten toetsen aan de WBO.

Ook vindt de commissie dat vragenlijstonderzoek naar gebruikersvriendelijkheid nuttig kan zijn. Hoewel het nut van kwantitatief vergelijkend onderzoek naar ver-

schillen in gebruikersvriendelijkheid tussen de tests haar ontgaat, vindt zij het wel van belang om eventuele verbeterpunten boven tafel te krijgen. Zij vindt dat er geen noemenswaardige nadelen zitten aan het invullen van een vragenlijst over gebruikersvriendelijkheid. Wel raadt zij aan, uit oogpunt van efficiency, het aantal deelnemers hiervoor sterk te beperken: een paar honderd deelnemers zou ruim voldoende moeten zijn.

2.2 Nut-risicoverhouding

2.2.1 Het belang voor de volksgezondheid van het onderzoek

Volgens het briefadvies van de Gezondheidsraad van 10 april 2013 zijn er onvoldoende gegevens over de FOB-Gold als veilige keuze voor het bevolkingsonderzoek naar darmkanker.¹ Zij adviseerde de minister om dat voor de veiligheid alsnog te onderzoeken. Deze aanvraag is daar een gevolg van en komt volgens de commissie voldoende tegemoet aan deze behoefte aan aanvullend onderzoek uit het oogpunt van veiligheid. De commissie concludeert daarom dat (onder de hiervoor gestelde voorwaarden) het belang van de volksgezondheid is gediend met het onderzoek in deze aanvraag, Volgens haar is er dan ook geen reden om op die grond een vergunning te weigeren.

De mensen die uitgenodigd worden om deel te nemen kunnen zelf bepalen of zij het nuttig vinden om aan dit onderzoek deel te nemen en er zijn geen negatieve consequenties verbonden aan niet-deelnemen. Als zij van deelname afzien worden ze alsnog uitgenodigd voor het reguliere bevolkingsonderzoek.

2.2.2 De individuele nut-risicoverhouding voor de deelnemers

De Gezondheidsraad concludeerde in 2009 dat de nut-risicoverhouding van bevolkingsonderzoek naar darmkanker met een immunochemische ontlastings-test gemiddeld gunstig is.² In dat advies werd uitgegaan van iedere twee jaar één klinisch gevalideerde ontlastingstest op één dag met ontlasting. In het onderzoek in de aanvraag gaat het om één dag met ontlasting met monsters van twee verschillende ontlastingstests, waarvan een ontlastingstest klinisch voldoende is gevalideerd en de andere nog niet.¹ Naast het hiervoor beschreven wetenschappelijk belang van onderzoeksdeelname, kan deelname individuele voor- en nadelen hebben.

Deelnemers aan dit deelonderzoek krijgen twee ontlastingstests om op één dag met ontlasting te doen, die ieder positief kunnen zijn. Dat leidt in ieder geval tot een hoger percentage positieven en een hogere cumulatieve detectie van

darmkanker en gevorderde adenomen. Wat de exacte verhouding zal zijn tussen terecht- en foutpositieven valt vooraf niet goed te voorspellen, omdat dit juist deel uitmaakt van het onderzoeksdoel. De PVW van twee ontlastingstests samen is in ieder geval lager dan van één ontlastingstest. In een Nederlandse studie met de OC-Sensor (met alleen de OC-Sensor en een afkappunt van 50 ng/ml) was het percentage positieven op één dag 8,1 procent en op twee verschillende dagen met ontlasting in totaal 12,8 procent, de PVW's voor *signifiant neoplasia* van één testdag was 41 procent en van twee testdagen 34 procent en van darmkanker 7 en 5 procent. De detectiepercentages voor darmkanker en gevorderde adenomen waren 3,1 en 4,1 procent en voor darmkanker alleen 0,5 en 0,6 procent.¹³ In deze studie ging twee dagen testen ten opzichte van één dag testen ruwweg gepaard met 32 procent stijging in nut* (4,1/3,1) of met 20 procent (0,6/0,5) als alleen detectie van darmkanker wordt geteld en 21 procent stijging in risico op een foutpositieve coloscopie** (41/34). In een Italiaanse studie kregen de deelnemers zowel de FOB-Gold als de OC-Sensor, net als in deze aanvraag maar wel met een ander afkappunt voor de tests.⁹ De PVW voor darmkanker en gevorderde adenomen van de OC-Sensor alleen was 34,9 procent en van beide tests samen 31,4 procent, oftewel het risico op een foutpositieve coloscopie was ongeveer 11 procent hoger (34,9/31,4). Tegelijk werden er met de OC-Sensor alleen 7 gevallen van darmkanker en 37 gevallen van gevorderde adenomen gevonden en met beide tests samen 7 gevallen van darmkanker en 48 gevorderde adenomen. De cumulatieve detectie van darmkanker en gevorderde adenomen was daarmee 25 procent hoger dan met de OC-Sensor alleen (55/44). Op basis van deze studie (overigens zonder statistisch significante verschillen tussen de tests) zouden 11 procent meer coloscopieën moeten worden gedaan om een extra geval van darmkanker of gevorderde adenomen te vinden, maar werden er wel 25 procent meer gevallen van darmkanker en gevorderde adenomen gevonden. Wel werden er met de FOB-Gold geen extra gevallen van darmkanker gevonden, alleen extra gevallen van gevorderde adenomen en die zouden niet allemaal darmkanker zijn geworden. Hoewel op voorhand niet is uit te sluiten dat de FOB-Gold significant minder goed presteert dan de OC-Sensor, dat wordt immers juist onderzocht, lijkt het nadeel van een grotere kans op een foutpositieve uitslag door deelname aan het onderzoek beperkt te zijn. Er staat immers ook een relevant kleinere kans op een foutnegatieve uitslag tegenover.

* Als nut wordt gedefinieerd als detectie van darmkanker en gevorderde adenomen.

** Als extra risico wordt gedefinieerd als afname in PVW van darmkanker en gevorderde adenomen.

2.2.3 *Conclusie over de nut-risicoverhouding*

Het wetenschappelijk onderzoek is van belang voor de volksgezondheid om uit te zoeken of de FOB-Gold inderdaad veilig is te gebruiken in het bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Een deelnemer kan het nuttig vinden om daaraan mee te doen. De risico's van deelname aan het onderzoek blijven beperkt tot een vrij gering extra risico op een foutpositieve coloscopie. Daar staat een lagere kans op een foutnegatieve uitslag tegenover, doordat twee tests meer vinden dan een.

Onder de eerder gestelde voorwaarden, oordeelt de commissie positief over de nut-risicoverhouding van dit deelonderzoek in de aanvraag.

2.3 **Wettelijke regels voor medisch handelen**

Het vereiste dat in deze paragraaf aan de orde komt heeft betrekking op regels die in diverse wetten te vinden zijn. De commissie concentreert zich op concrete eisen ter bescherming van proefpersonen.¹⁴ De informatie moet onder meer betrekking hebben op het doel, de aard en de duur van het onderzoek. Deze informatie moet zo verstrekt worden dat redelijkerwijs zeker is dat de betrokkene deze heeft begrepen. Het kunnen geven van weloverwogen toestemming vraagt verder om bedenktijd. Zonder schriftelijke toestemming is deelname aan wetenschappelijk onderzoek verboden. Verder moet er mogelijkheid zijn tot klagen.

De commissie heeft de informatie beoordeeld voor zover die was voltooid. Zij stelt enkele voorwaarden aan de informatievoorziening. De informatiematerialen moeten zo goed mogelijk aansluiten bij het reguliere landelijke bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Tegelijk mag er geen misverstand over bestaan dat het gaat om een wetenschappelijke studie, het moet duidelijk zijn wat de verschillen zijn met het reguliere bevolkingsonderzoek naar darmkanker en dat deelname geheel vrijwillig is. De informatie moet uitleg bevatten over het belang van het wetenschappelijk onderzoek en wat ermee wordt beoogd. Daarnaast is het van belang dat goed duidelijk is wat voor de deelnemer persoonlijk de voor- en nadelen kunnen zijn van deelname. Verder mag in de informatie niet de indruk worden gewekt dat de non-inferioriteit van de FOB-Gold al vaststaat, dat moet immers juist bewezen worden.

2.3.1 *Conclusie*

De commissie stelt als voorwaarde dat de informatie-, toestemmings- en klachtenprocedure zoveel mogelijk in overeenstemming worden gebracht met het

reguliere landelijke bevolkingsonderzoek. Essentieel is daarbij dat duidelijk is dat deelname wordt gevraagd aan wetenschappelijk onderzoek, wat het doel daarvan is, wat de verschillen zijn met het reguliere bevolkingsonderzoek en wat de voor- en nadelen kunnen zijn van deelname aan dit deelonderzoek.

Toetsing van het deelonderzoek naar deelname

In dit hoofdstuk toetst de commissie de gerandomiseerde *non-inferiority* studie naar deelname aan de criteria van de wet.

3.1 Wetenschappelijke deugdelijkheid

3.1.1 *Het doel van dit deelonderzoek*

De aanvrager wil als tweede vraag onderzoeken of de deelname aan de FOB-Gold minstens net zo goed is als die aan de OC-Sensor. Voor de deelnemers zijn er op het oog hoegenaamd geen verschillen tussen de twee ontlastingstests. De commissie acht het daarom niet aannemelijk dat er verschillen zouden zijn in deelname tussen de twee tests. Bovendien ligt de hypothese dat de FOB-Gold minstens zo goed scoort in deelname als de OC-Sensor niet voor de hand, omdat, als er al verschil is, dit eerder in het voordeel van de OC-Sensor uitpakt.

In de *cluster randomized study* met de ontlastingstests FOB-Gold en OC-Sensor waarnaar in hoofdstuk 2 al werd verwezen, werd een klein verschil in deelname gezien van 2,7 procent in het voordeel van de OC-Sensor.¹² Dit verschil was statistisch niet significant en kan mogelijk (deels) verklaard worden doordat bij de FOB-Gold ook vaker testfalen optrad: met de FOB-Gold ging in 2,3 procent van de gevallen wat mis en met de OC-Sensor in 0,2 procent van de gevallen. Testfalen kan van invloed zijn op de deelname, als dit kan worden geïnterpreteerd als proxy voor onzekerheid over het uitvoeren van de test. Inmiddels

is de FOB-Gold op sommige punten verbeterd en laten de eerste gegevens in Nederland met de FOB-Gold in het reguliere landelijke bevolkingsonderzoek een redelijk gunstig beeld zien over het percentage niet te beoordelen tests (gemiddeld één procent).

De commissie vindt dat er onvoldoende aanleiding is voor onderzoek naar verschillen in deelname aan het bevolkingsonderzoek afhankelijk van de twee ontlastingstests.

In dit deelonderzoek wil de aanvrager (secundair) eveneens mogelijke verschillen in opbrengst tussen de twee ontlastingstests en in gebruikersvriendelijkheid onderzoeken. De redenen daarvoor ontgaan de commissie, mede omdat deze verschillen al worden onderzocht in het eerste deelonderzoek dat daar zeker zo geschikt voor is vanwege de gepaarde vergelijkingen.

Concluderend ziet de commissie geen aanleiding voor het deelonderzoek naar deelname in de aanvraag. Voor de volledigheid toetst de commissie de aanvraag desondanks aan de overige voorwaarden voor wetenschappelijke deugdelijkheid en de andere wettelijke voorwaarden.

3.1.2 *De studieopzet is adequaat*

Om verschil in deelname te kunnen meten moet mensen gevraagd worden om of de ene of de andere test te doen, bij voorkeur na willekeurige toewijzing. De commissie vindt de onderzoeksopzet adequaat om onderzoek te doen naar eventuele verschillen in deelname tussen twee tests voor bevolkingsonderzoek naar darmkanker.

3.1.3 *De onderzoekspopulatie voldoet*

Zowel voor de interne als de externe validiteit van het onderzoek maakt het niet uit dat de onderzoekspopulatie ook in dit deelonderzoek niet alle geboortecohorten van de gehele doelpopulatie van het bevolkingsonderzoek zal bevatten. Er zijn voldoende jongere en oudere geboortecohorten om een beeld te krijgen of leeftijd een rol zou kunnen spelen bij eventuele verschillen in deelname. De commissie concludeert dat de onderzoekspopulatie voldoet.

3.1.4 *Landelijk afkappunt voor de ontlastingstests*

In dit deelonderzoek gaat het over verschil in deelname tussen de twee tests en niet over verschil in deelname op grond van het afkappunt. De commissie ziet daarom ook voor dit deelonderzoek geen reden om een lager afkappunt te hantieren dan het landelijke bevolkingsonderzoek.

3.1.5 *De steekproefgrootte*

Zoals hiervoor beschreven ziet de commissie geen reden voor dit deelonderzoek en daarom is het feitelijk onmogelijk de deugdelijkheid van de voorgestelde steekproefgrootte te toetsen.

Als er al reden zou zijn voor onderzoek naar deelname, dan zou dit moeten toetsen of deelname aan de FOB-Gold niet onderdoet voor deelname aan de OC-Sensor binnen een redelijke marge. Het gaat dan om een verschil in deelname dat zou kunnen bijdragen aan beslissingen over de geschiktheid van een test voor het bevolkingsonderzoek (een aspect van klinische utiliteit). In internationaal onderzoek lijken verschillen in deelname van vijf procentpunt of meer pas aanleiding om interventies te overwegen of om een test of methode af te wijzen dan wel juist te prefereren. Uitgaande van een deelnamepercentage van 60 procent en een non-inferioriteitsmarge van vijf procentpunt zouden, voor 90 procent power en een eenzijdig significantieniveau van 2,5 procent, in elke groep 2.018 mensen moeten worden uitgenodigd. Als de deelname tegen zou vallen en 50 procent zou bedragen voor de OC-Sensor, dan zouden er 2.102 mensen moeten worden uitgenodigd in elke groep. Als er rekening wordt gehouden met 10 procent ‘onvoorzien’, dan zouden er in totaal 4.624 mensen moeten worden uitgenodigd. De aanvrager wil voor dit deelonderzoek 8.076 mensen uitnodigen, oftewel bijna twee keer zo veel als nodig zou zijn.

3.1.6 *Verstoring van de resultaten is niet uit te sluiten*

Zou dit deelonderzoek toch worden gedaan en verschillen in deelname aantonen, dan kan niet goed worden onderscheiden waardoor die verschillen zijn ontstaan. Het valt niet uit te sluiten dat dit niet ligt aan daadwerkelijke verschillen tussen de test, maar aan achtergrondeffecten die tot selectieve verschillen in deelname kunnen leiden. Zo is het mogelijk dat de berichtgeving in de media over de FOB-Gold (in het verleden) nadelig kunnen uitwerken voor deelname aan de FOB-Gold. Maar andersom kan juist weer in het voordeel van de FOB-Gold werken

dat die test is gekozen voor het landelijke bevolkingsonderzoek en de OC-Sensor niet. Hoewel het niet waarschijnlijk is dat een groot deel van de onderzoekspopulatie zich door dit soort aspecten zal laten beïnvloeden om wel of niet deel te nemen, kan het toch een probleem zijn. Het gaat immers maar om redelijk kleine verschillen in deelname (als ze er al zijn) en dan kunnen dit soort factoren al snel een zekere invloed hebben.¹² Daarbij werken de twee genoemde achtergrondfactoren precies in tegenovergestelde richting en valt niet te voorspellen hoe groot de invloed is van de ene en van de andere factor. De resultaten van het onderzoek kunnen hiervoor dus onmogelijk betrouwbaar gecorrigeerd worden.

Niet uitgesloten is dus dat eventueel gevonden verschillen in deelname (of juist de afwezigheid daarvan) verklaard kunnen worden uit andere oorzaken dan daadwerkelijke verschillen tussen de tests. De commissie concludeert daarom dat het niet mogelijk zal zijn conclusies te trekken die daadwerkelijk bijdragen aan de keuze voor een van de twee tests voor het bevolkingsonderzoek naar darmkanker.

3.2 Nut-risicoverhouding

Belang van de volksgezondheid van het wetenschappelijk onderzoek

In 3.1 heeft de commissie beschreven dat zij het doel van dit deelonderzoek niet onderschrijft en dat er geen goede conclusies uitgetrokken zouden kunnen worden. De commissie vindt dit deelonderzoek daarom van geen wetenschappelijk belang voor de volksgezondheid.

Nut-risicoverhouding voor de deelnemers aan dit deelonderzoek

Onder de voorwaarde dat ook voor dit deelonderzoek het afkappunt van het reguliere landelijke bevolkingsonderzoek wordt gehanteerd, zouden de risico's van deelname aan dit deelonderzoek minimaal zijn ten opzichte van deelname aan het reguliere bevolkingsonderzoek. Het enige wat deelnemers wordt gevraagd (extra) te doen, is het invullen van een paar vragenlijsten. In zekere zin hebben de deelnemers in de controlegroep zelfs een voordeel, omdat zij de klinische gevalideerde OC-Sensor krijgen in plaats van de vooralsnog onvoldoende klinisch gevalideerde FOB-Gold.¹

Afzien van deelname aan dit deelonderzoek heeft geen nadelige gevolgen voor de mensen die worden uitgenodigd, want die mensen worden dan immers alsnog uitgenodigd voor het reguliere bevolkingsonderzoek naar darmkanker (met de FOB-Gold).

3.3 Wettelijke regels van medisch handelen

Het vereiste dat in deze paragraaf aan de orde komt heeft betrekking op regels die in diverse wetten te vinden zijn. De commissie concentreert zich op concrete eisen ter bescherming van proefpersonen.¹⁴ De informatie moet onder meer betrekking hebben op het doel, de aard en de duur van het onderzoek. Deze informatie moet zo verstrekt worden dat redelijkerwijs zeker is dat de betrokkene deze heeft begrepen. Het kunnen geven van weloverwogen toestemming vraagt verder om bedenktijd. Zonder schriftelijke toestemming is deelname aan wetenschappelijk onderzoek verboden. Verder moet er mogelijkheid zijn tot klagen.

De commissie heeft de informatie beoordeeld voor zover die was voltooid. Zij stelt enkele voorwaarden aan de informatievoorziening. De informatiematerialen moeten zo goed mogelijk aansluiten bij het reguliere bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Tegelijk mag er geen misverstand over bestaan dat de mensen worden uitgenodigd voor een vrijwillig wetenschappelijk proefbevolkingsonderzoek en moet duidelijk zijn wat de verschillen zijn met het reguliere bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Daarbij mag niet gesuggereerd worden dat er daadwerkelijk aanleiding is voor een vergelijkend onderzoek naar deelname, aangezien er geen (relevante) verschillen te verwachten zijn. Daarnaast is het van belang dat goed duidelijk wordt gemaakt wat de voor- en nadelen kunnen zijn van deelname.

3.4 Conclusie

De commissie adviseert negatief over het deelonderzoek naar deelname met de twee ontlastingstests FOB-Gold en OC-Sensor in de aanvraag en beveelt aan de gevraagde vergunning voor dit deelonderzoek niet te verlenen. Het wetenschappelijk belang ontbreekt, omdat er geen of nauwelijks verschil in deelname wordt verwacht en het daarom ook niet nuttig is dit aan te tonen, zoals de aanvrager beoogt. Bovendien zouden de resultaten kunnen worden verstoord door achtergrondeffecten waarvan de richting onbekend is en waarvoor niet gecorrigeerd kan worden. Ook ziet de commissie geen aanleiding voor de secundaire onderzoeksvragen in dit deelonderzoek naar de opbrengst van de ontlastingstests en de gebruikersvriendelijkheid: die worden al onderzocht in het eerste deelonderzoek met de gepaarde opzet.

Conclusie en advies

Op verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, toetste de Commissie Bevolkingsonderzoek een vergunningaanvraag van het Erasmus MC voor wetenschappelijk onderzoek binnen het lopende landelijke bevolkingsonderzoek naar darmkanker aan de vereisten van de WBO. De aanvraag bestaat uit twee deelonderzoeken, waarmee de aanvrager wil onderzoeken of de immunochemische ontlastingstest FOB-Gold veilig gebruikt kan worden in het bevolkingsonderzoek. Na toetsing aan de wettelijke criteria van de in hoofdstuk 1 beschreven aanvraag in hoofdstuk 2 (het gepaarde deelonderzoek) en in hoofdstuk 3 (het ongepaarde deelonderzoek) komt de commissie tot de volgende conclusies en adviezen.

Over het belang van een lager afkappunt

De commissie ziet onvoldoende aanleiding om in dit wetenschappelijk onderzoek binnen het reguliere landelijke bevolkingsonderzoek een lager afkappunt te gebruiken dan in het reguliere landelijke bevolkingsonderzoek. Zij stelt dan ook als voorwaarde dat de aanvrager het geldende afkappunt hanteert voor de ontlastingstest FOB-Gold van het reguliere landelijke bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Momenteel gaat het dan om 275 ng/ml voor de FOB-Gold. Voor de OC-Sensor moet, mogelijk na nadere klinisch chemische analyse, een afkappunt worden gekozen dat overeenkomt met dezelfde hoeveelheid μg hemoglobine per gram ontlasting.

Het valt niet uit te sluiten dat de organisatie van het landelijke bevolkingsonderzoek aanleiding ziet om het afkappunt opnieuw aan te passen. In dat geval volgt de aanvrager in principe die aanpassing, behalve als hierdoor de evaluatie van de onderzoeksgegevens in gevaar zou komen. Doet dit zich voor, dan kan de aanvrager een voorstel voor een amendement indienen bij de minister van VWS zodat dit kan worden getoetst aan de criteria van de wet.

Over het gepaarde deelonderzoek naar klinische validiteit

De commissie adviseert de minister vergunning te verlenen voor het deelonderzoek naar de klinische validiteit van de FOB-Gold in een gepaarde opzet. De commissie vindt de studie wetenschappelijk deugdelijk onder de volgende voorwaarden:

- 1 In het onderzoek wordt het reguliere afkappunt van het bevolkingsonderzoek naar darmkanker gehanteerd.
- 2 Relatieve sensitiviteit wordt als primaire uitkomstmaat genomen.
- 3 Er wordt gekozen voor een non-inferioriteitsmarge van 10 procent. De relatieve sensitiviteit van de OC-Sensor wordt geschat op 61 procent en dus mag de relatieve sensitiviteit van de FOB-Gold niet lager zijn dan 55 procent.
- 4 Als er geen statistisch significante verschillen worden aangetoond in relatieve sensitiviteit, zal de specificiteit bij de evaluatie worden betrokken. Onder de aanname dat de sensitiviteit van de FOB-Gold niet hoger zal blijven dan de sensitiviteit van de OC-Sensor, mag de specificiteit van de FOB-Gold niet lager zijn dan de onderkant van het 95%-betrouwbaarheidsinterval van de specificiteit van de OC-Sensor (op basis van de huidige schattingen 96,7 procent). Om dit met voldoende zeggingskracht aan te kunnen tonen zijn ongeveer 20.000 deelnemers nodig. Dat is gelijk aan het aantal dat de aanvrager had berekend (met andere aannames en berekeningen).

Naast het primaire onderzoek wil de aanvrager met behulp van vragenlijsten secundair onderzoek doen naar de gebruikersvriendelijkheid van de twee tests. De commissie vindt kwantitatief vergelijkend onderzoek naar verschillen tussen de twee tests onvoldoende relevant en niet goed haalbaar. Kwalitatief vergelijkend onderzoek vindt zij echter wel van belang, om boven tafel te krijgen op welke punten beide tests nog verbeterd zouden kunnen worden. Wel geeft zij de onderzoeker ter overweging dat hiervoor hooguit een paar honderd deelnemers nodig zijn.

De commissie vindt het gepaarde deelonderzoek naar de klinische validiteit van de FOB-Gold van belang voor de volksgezondheid, omdat daarmee wordt onderzocht of de FOB-Gold veilig is om in te zetten in het bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Deelnemers kunnen het nuttig vinden daaraan een bijdrage te leveren. De individuele risico's van deelname zijn beperkt tot risico op een foutpositieve coloscopie. Dat risico is volgens de commissie acceptabel, mede omdat daar een lager risico op een foutnegatieve uitslag tegenover staat. De commissie oordeelt dan ook positief over de nut-risicoverhouding van dit deelonderzoek (onder de hiervoor gestelde voorwaarden).

De commissie oordeelt ook positief over het onderzoek voor wat betreft het criterium dat de aanvraag moet voldoen aan de wettelijke regels van medisch handelen. Zij stelt als voorwaarden:

- 1 De informatie-, toestemmings- en klachtenprocedure worden zoveel mogelijk in overeenstemming gebracht met het reguliere bevolkingsonderzoek.
- 2 Duidelijk wordt gemaakt dat het om deelname aan wetenschappelijk onderzoek gaat, wat het doel daarvan is, wat de verschillen zijn met het reguliere bevolkingsonderzoek en wat de individuele voor- en nadelen kunnen zijn van deelname.

Na het onderzoek en onafhankelijk van de wetenschappelijke evaluatie zullen de resultaten van de opbrengst en de nadelen, zoals foutpositieven, nog moeten worden geëvalueerd op aanvaardbaarheid in het licht van het belang van de volksgezondheid. Het is aan te bevelen de Commissie Bevolkingsonderzoek te vragen deze evaluatie te doen. Zij zal immers toch de aanvaardbaarheid van aanpassingen in het bevolkingsonderzoek moeten toetsen aan de WBO.

Over het ongepaarde deelonderzoek naar deelname

De commissie adviseert de minister geen vergunning te verlenen voor het gerandomiseerde deelonderzoek naar deelname aan de ontlastingstests FOB-Gold en OC-Sensor. Het wetenschappelijk belang ontbreekt omdat er geen verschil in deelname wordt verwacht. Bovendien kunnen de resultaten worden verstoord door achtergrondeffecten waarvan de richting onbekend is en waarvoor niet gecorrigeerd kan worden. Ook ziet de commissie geen aanleiding voor de secundaire onderzoeksvragen in dit deelonderzoek naar de opbrengst van de ontlastingstests en de gebruikersvriendelijkheid: die worden al onderzocht in het andere deelonderzoek.

Tot slot

Zoals uit dit advies blijkt, ziet de commissie onvoldoende aanleiding voor een lager afkappunt voor de ontlastingstests (voor beide deelonderzoeken) en geen aanleiding voor gerandomiseerd onderzoek naar een eventueel verschil in deelname tussen deze tests. Het onderzoek zou er onnodig ingewikkeld van worden en het zou tot vertraging kunnen leiden. Bovendien is er in het lopende proefbevolkingsonderzoek naar darmkanker van het Erasmus MC te Rotterdam en het AMC te Amsterdam een gerandomiseerde vergelijking tussen de twee ontlastingstests FOB-Gold en OC-Sensor opgenomen, waarbij gewerkt wordt met een bredere doelpopulatie en een lager afkappunt dan in het landelijke bevolkingsonderzoek (50-75 jaar i.p.v. 55-75 jaar en 10 $\mu\text{g/g}$). Mocht er aanleiding zijn voor additionele vragen, dan zal daarvoor waarschijnlijk een aanvullende vergunning in het kader van de WBO vereist zijn.

Literatuur

-
- 1 Gezondheidsraad. Briefadvies Wet op het bevolkingsonderzoek: tussentijds advies over een pilot bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Den Haag: Gezondheidsraad; 2013: publicatienr. 2013/06.
 - 2 Gezondheidsraad. Bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Den Haag: Gezondheidsraad; 2009: publicatienr. 2009/13.
 - 3 Gezondheidsraad: Commissie WBO. Wet bevolkingsonderzoek: de toetsing van vergunning-aanvragen. Rijswijk: Gezondheidsraad; 1996: publicatienr. 1996/09.
 - 4 Rossum LG van, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P, van Krieken HH e.a. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008; 135(1): 82-90.
 - 5 Fraser CG, Allison JE, Halloran SP, Young GP. A proposal to standardize reporting units for fecal immunochemical tests for hemoglobin. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104(11): 810-814.
 - 6 Hol L, van Leerdam ME, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, van Dekken H, Reijerink JCIY e.a. Screening for colorectal cancer; randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and sigmoidoscopy. *Gut* 2010; 59(1): 62-68.
 - 7 Rossum LG van, van Rijn AF, van Oijen MG, Fockens P, Laheij RJ, Verbeek AL e.a. False negative faecal occult blood tests due to delayed sample return in colorectal cancer screening. *Int J Cancer* 2009; 125(4): 746-750.
 - 8 Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G e.a. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009; 124(3): 516-520.
-

- 9 Rubeca T, Rapi S, Confortini M, Brogioni M, Grazzini G, Zappa M e.a. Evaluation of diagnostic accuracy of screening by fecal occult blood testing (FOBT). Comparison of FOB Gold and OC Sensor assays in a consecutive prospective screening series. *Int J Biol Markers* 2006; 21(3): 157-161.
- 10 Brecht JG, Robra BP. A graphic method of estimating the specificity of screening programmes from incomplete follow-up data. *Methods Inf Med* 1987; 26(1): 53-58.
- 11 Rossum LG van, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P, Verbeek AL e.a. Cutoff value determines colorectal cancer screening performance with a semi-quantitative immunochemical faecal occult blood test. *Br J Cancer* 2008; 101(8): 1274-1281.
- 12 Zubero MB, Arana-Arri E, Pijoan JI, Portillo I, Idigoras I, Lopez-Urrutia A e.a. Population-based colorectal cancer screening: comparison of two fecal occult blood test. *Front Pharmacol* 2014; 4: 1-8.
- 13 Roon AH van, Wilschut JA, Hol L, van BM, Reijerink JC, 't MH e.a. Diagnostic yield improves with collection of 2 samples in fecal immunochemical test screening without affecting attendance. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9(4): 333-339.
- 14 Besluit van 5 juni 1996 tot vaststelling van het tijdstip van inwerkingtreding van de Wet op het bevolkingsonderzoek alsmede van het Besluit bevolkingsonderzoek. *Staatsblad* 1996; nr 335.

A De adviesaanvraag

B De commissie

Bijlagen

De adviesaanvraag

In verband met de Wet op het bevolkingsonderzoek ontving de voorzitter van de Gezondheidsraad op 15 juli 2014 de onderstaande adviesaanvraag (kenmerk 6455 17-123949-PG) van de minister van VWS over een wetenschappelijke onderzoek binnen het landelijke bevolkingsonderzoek naar darmkanker:

Op 11 juni 2014 ontving ik een aanvraag namens Erasmus MC te Rotterdam en AMC te Amsterdam in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek voor een vergunning. Het betreft een onderzoek tussen twee fecale immunochemische testen (FIT) in het landelijke bevolkingsonderzoek darmkanker regio Zuid-West in de leeftijdscategorieën 60, 62-68 en 74-76 jaar. Het betreft het vergelijkend onderzoek dat u in uw advies van 10 april 2013 heeft aanbevolen en waarvoor ZonMw een onderzoeksvraag heeft uitgezet.

Ik ben van oordeel dat er sprake is van een vergunning plichtig bevolkingsonderzoek en acht de aanvraag voldoende gedocumenteerd. Ik leg u de aanvraag hierbij daarom voor ter toetsing aan de wettelijke criteria. De complete set is digitaal aangeboden aan de secretaris van de commissie WBO.

Gehoord uw beoordeling besluit ik over vergunningverlening.

Met vriendelijke groet,
de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,
namens deze, (w.g.)
de directeur Publieke Gezondheid,
mw. dr. M.C.H. Donker

De commissie

-
- prof. dr. J. Gussekloo, *voorzitter*
hoogleraar huisartsgeneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum
 - prof. dr. J.J.M. van Delden, (*voorzitter tot 1 april 2015*)
hoogleraar medische ethiek, Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - dr. E.M.M. Adang
hoofddocent gezondheidseconomie, Radboudumc, Nijmegen
 - dr. M.M. Boere-Boonekamp
hoofddocent Health Technology Services Research, Universiteit Twente
 - prof. dr. M.C. Cornel
hoogleraar community genetics en public health genomics, VU Medisch Centrum, Amsterdam
 - dr. W.J. Dondorp
ethicus, Universiteit Maastricht
 - prof. mr. J.C.J. Dute
hoogleraar gezondheidrecht, Radboud Universiteit Nijmegen
 - dr. C.H. van Gils
hoofddocent epidemiologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - prof. dr. I.M. van Langen
hoogleraar klinische genetica, Universitair Medisch Centrum Groningen
 - prof. dr. B.J.C. Middelkoop
hoogleraar public health, Leids Universitair Medisch Centrum
-

- mr. dr. M.C. Ploem
gezondheidsjurist, Acamemisch Medisch Centrum, Amsterdam
- prof. dr. A.M. Stiggelbout
hoogleraar medische besliskunde, Leids Universitair Medisch Centrum
- prof. dr. A.L.M. Verbeek (*tot 1 november 2014*)
hoogleraar klinische epidemiologie, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. G.J. van der Wilt
hoogleraar Health Technology Assessment, Radboudumc, Nijmegen
- drs. M.S. Prins, *waarnemer(tot 1 november 2014)*
ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag
- mr. A. Rendering, *waarnemer (tot 1 september 2014)*
ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag
- drs. M.K. Berkhout-van der Meulen, *waarnemer (vanaf 1 december 2014)*
ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag
- mr. M.G. Kleefkens, *waarnemer (vanaf 1 oktober 2014)*
ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag
- dr. J.E. Baars, *secretaris (vanaf 1 januari 2015)*
Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. S.J.W. Kunst, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. L.G.M. van Rossum, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleeden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseurschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats

van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.

Gezondheidsraad

Adviezen

De taak van de Gezondheidsraad is ministers en parlement te adviseren over vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid. De meeste adviezen die de Gezondheidsraad jaarlijks uitbrengt worden geschreven op verzoek van een van de bewinds-

lieden. Met enige regelmaat brengt de Gezondheidsraad ook ongevraagde adviezen uit, die een signalerende functie hebben. In sommige gevallen leidt een signalerend advies tot het verzoek van een minister om over dit onderwerp verder te adviseren.

Aandachtsgebieden



Optimale gezondheidszorg
Wat is het optimale resultaat van zorg (cure en care) gezien de risico's en kansen?



Preventie
Met welke vormen van preventie valt er een aanzienlijke gezondheidswinst te behalen?



Gezonde voeding
Welke voedingsmiddelen bevorderen een goede gezondheid en welke brengen bepaalde gezondheidsrisico's met zich mee?



Gezonde leefomgeving
Welke invloeden uit het milieu kunnen een positief of negatief effect hebben op de gezondheid?



Gezonde arbeidsomstandigheden
Hoe kunnen werknemers beschermd worden tegen arbeidsomstandigheden die hun gezondheid mogelijk schaden?



Innovatie en kennisinfrastructuur
Om kennis te kunnen oogsten op het gebied van de gezondheidszorg moet er eerst gezaaid worden.

