

Vlaamse werkgroep Bevolkingsonderzoek

ADVIES nr. 22-02

Betreft: aanvraag toestemming onderzoek 'Photoelectrochemische technologie voor de vroegtijdige opsporing en kwantificatie van klinisch relevante DNA cancer biomarkers in liquid biopsies (PhotoCan) – Horizon Miss 2021 Cancer – Projectnummer 101096879'.

Inleiding

Voor Bevolkingsonderzoek op initiatief of voorstel van derden is, zoals bepaald in het besluit van de Vlaamse Regering van 12 december 2008 betreffende Bevolkingsonderzoek in het kader van ziektepreventie (verder het besluit over Bevolkingsonderzoek te noemen), een toestemming van de minister vereist. De minister baseert zich bij zijn beslissing over die toestemming op een advies van de Vlaamse werkgroep Bevolkingsonderzoek.

Initiatieven of voorstellen worden in twee fasen beoordeeld door de werkgroep Bevolkingsonderzoek:

- (1) in een eerste stap wordt nagegaan of het voorstel Bevolkingsonderzoek betreft - en dus onder het toepassingsgebied van het besluit over Bevolkingsonderzoek valt;
- (2) in een tweede fase wordt nagegaan in hoeverre het voorstel of het initiatief aan de (kwaliteits)criteria voor Bevolkingsonderzoek (vermeld in het besluit over Bevolkingsonderzoek) voldoet.

Als in de eerste stap blijkt dat het initiatief geen Bevolkingsonderzoek is, is beoordeling door de werkgroep Bevolkingsonderzoek aan de hand van de criteria niet nodig.

Procedure adviesverlening

De procedure om tot een geldig advies te komen is beschreven in het besluit over Bevolkingsonderzoek en het huishoudelijk reglement van de werkgroep.

Situering

Op 9 mei 2022 werd door het Centrum Voor Kanker Opsporing (CvKO) een aanvraag tot toestemming voor onderzoek ingediend voor 'Photoelectrochemische technologie voor de vroegtijdige opsporing en kwantificatie van klinisch relevante DNA cancer biomarkers in liquid biopsies (PhotoCan) – Horizon Miss 2021 Cancer – Projectnummer 101096879'.

De werkgroep is van mening dat dit initiatief onder de toepassing valt van het besluit over Bevolkingsonderzoek omdat het een onderzoek betreft dat wordt uitgevoerd om na te gaan of een bestaand bevolkingsonderzoek namens de Vlaamse Regering moet of kan worden aangepast op het vlak van op te sporen parameters en het screeningsinstrument. Omdat het zich richt tot een doelgroep die reeds wordt uitgenodigd om deel te nemen aan het Bevolkingsonderzoek Dikkedarmkanker, is ook het advies nodig van de Vlaamse werkgroep die dit Bevolkingsonderzoek begeleidt. De aanvraag is besproken in de vergadering van de werkgroep Bevolkingsonderzoek op 17/05/2022 en werd toegelicht door Sarah Hoeck (CvKO) en Laura Mariën (Universiteit Antwerpen).

Dit initiatief betreft een exploratief onderzoek dat zich richt tot mannen en vrouwen tussen 50 en 74 jaar, woonachtig in Vlaanderen, asymptomatisch en zonder verhoogd risico op darmkanker, die in aanmerking komen voor een deelname aan het Bevolkingsonderzoek naar dikkedarmkanker en regelmatige deelnemers zijn aan dit Bevolkingsonderzoek.

In dit onderzoek zal gebruik gemaakt worden van PhotoCan technologie waarbij de afgenomen stalen gescreend worden op de aanwezigheid van circulerende tumor-DNA biomerkers. Dit onderzoek heeft als primaire doelstelling het bekijken of gebruik van Photocan kan leiden tot het vermijden van de circa 50% negatieve coloscopieën na een afwijkende stoelgangtest uit het lopende Bevolkingsonderzoek (en dus verlagen van bijhorende kosten, angsten en eventuele complicaties), met als secundaire uitkomst het verkorten van het interval tussen een afwijkende iFOBT (immunochemische faeces occult bloed-test) en diagnostische resultaten.

Noot: Sarah Hoeck heeft met uitdrukkelijke goedkeuring van de andere leden van de werkgroep Bevolkingsonderzoek deelgenomen aan de discussie over deze aanvraag, maar heeft niet deelgenomen aan de besluitvorming van dit advies om een potentieel belangenconflict m.b.t. dit thema te vermijden.

Advies

Doelgroep

- In dit onderzoek wordt geopteerd om enkel ‘regelmatige’ deelnemers van het Bevolkingsonderzoek Dikkedarmkanker uit te nodigen (term regelmatig dient men nog te definiëren) via een aangepaste uitnodigingsbrief. De initiële reden hiervoor was om de negatieve invloed van deze aangepaste uitnodiging op de deelnamegraad bij personen die nog niet eerder deelnamen aan het lopende Bevolkingsonderzoek te beperken. De werkgroep doet de aanbeveling om deze doelgroep uit te breiden.
 - Zo wordt intrinsieke bias zoveel mogelijk vermeden in de opzet van dit onderzoek. Door enkel regelmatige deelnemers te includeren, wordt o.a. de jongste leeftijdsgroep uitgesloten, wat leidt tot een systematische vertekening;
 - Het uitbreiden van de doelgroep vergroot ook de power van dit onderzoek om conclusies te trekken over de het effect van deze technologie op de resultaten in bepaalde subdoelgroepen van de populatie;
 - Als Photocan technologie later geïmplementeerd zou worden in het Bevolkingsonderzoek Dikkedarmkanker, dient dit voorafgegaan te worden door een proefproject dat als doelgroep een representatief staal omvat van de volledige bevolking die zou worden blootgesteld aan de voor- en nadelen van Photocan technologie;

Screeningsinstrument

- Het type test dat gebruikt zal worden om de verzamelde stalen te analyseren, genaamd Photocan, is een test die fotoelektrochemie gebruikt voor de detectie van nieuwe biomerkers in vloeibare biopsieën.
 - De werkgroep merkt op dat het nog niet duidelijk is of de gekozen biomerkers (mutationele en gemethyleerde biomerkers) voor het opsporen van dikkedarmkanker voldoende sensitief zijn. Enkel als uit dit onderzoek blijkt dat de gekozen biomerkers voldoende sensitiviteit bieden, kan verder nagedacht worden over implementatie van Photocan in het lopende Bevolkingsonderzoek
- De werkgroep raadt aan om bij start van dit onderzoek ook te starten met het opvolgen van de testeigenschappen (sensitiviteit, specificiteit,...) van Photocan op langere termijn (5-10 jaar).
- Als het doel van dit onderzoek uiteindelijk is om het aantal onnodige coloscopieën te reduceren, zal het slechts een kwestie van tijd zijn voor de Photocan vergeleken zal worden met de iFOBT (die een relatief hoog aantal vals negatieve resultaten genereert), i.p.v. met de coloscopie, wat de opzet van dit onderzoek is.
 - De werkgroep raadt tevens aan om in dit onderzoek zelf al te vergelijken met iFOBT stalen. Op die manier kunnen de resultaten van Photocan vergeleken worden met deze van de iFOBT, en niet enkel met deze van de coloscopie. De technologie en infrastructuur hiervoor zijn aanwezig.
- De werkgroep wijst er op dat CvKO en Universiteit Antwerpen duidelijkheid moeten verschaffen over:
 - de commerciële belangen van partners in de uitvoering van dit onderzoek
 - het eigenaarschap over de ontwikkelde testen

- de wijze waarop verzamelde data in dit onderzoek opgeslagen zal worden

De diagnose, behandeling of zinvolle handelingen

- In Vlaanderen is er geen zicht op de kwaliteit waarmee coloscopieën worden uitgevoerd (ontbreken coloscopieregister).
 - De werkgroep erkent deze tekortkoming en gaat akkoord met de voorgestelde werkwijze van het CvKO, namelijk om het aantal intervalkankers te gebruiken als indicator voor de kwaliteit van de coloscopieën.
- De werkgroep merkt op dat in het kankerregister enkel biopsies weerhouden worden van de ergste diagnoses en vraagt zich af of dit geen vertekend beeld zal geven in het resultaat.
 - De werkgroep gaat akkoord met de voorgestelde werkwijze van het CvKO, om bij de analyse van de verzamelde stalen (pas in jaar 3 na verzameling), bijkomende resultaten te verzamelen over de coloscopieën dan deze die nu al opgenomen zijn in het kankerregister (gebeurt reeds in jaar 1 en 2).

Het Bevolkingsonderzoek in het algemeen

- De doelgroep van dit onderzoek zal uitgenodigd worden om in te stappen in dit onderzoek aan de hand van een aangepaste uitnodigingsbrief met een aangepast deelnameformulier (informed consent). De werkgroep wijst op het belang om in de informed consent, evenals in het protocol van de studie volgende aspecten op te nemen:
 - Uitleg over het DNA-materiaal dat verzameld en geanalyseerd wordt tijdens dit onderzoek.
 - Een vrijblijvende, aparte opt-in optie voor opslag van het verzamelde staal in een biobank, gepaard met een duidelijke uitleg van welke implicaties het heeft als het staal wordt bewaard in een biobank voor gelijkaardig verder onderzoek.
 - Expliciteren dat de deelnemer aan dit onderzoek geen informatie zal ontvangen over de resultaten van de Photocan test.
- De werkgroep wijst op het belang om duidelijke eindpunten te formuleren bij het opstellen van dit onderzoek.
- De werkgroep merkt op dat voor dit onderzoek nog enkele noodzakelijke goedkeuringen ontbreken. Meer bepaald een gunstig advies bij een ethisch comité en een gunstig advies van de Vlaamse werkgroep Bevolkingsonderzoek Dikkedarmkanker.

Besluit:

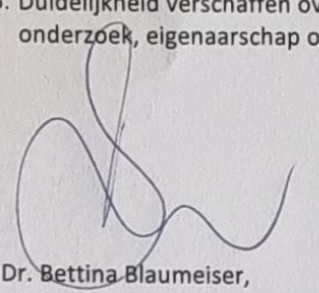
De werkgroep is het eens met de opportuniteit die dit onderzoek biedt om te bekijken of het huidige aanbod van Bevolkingsonderzoek Dikkedarmkanker aangevuld kan worden met het gebruik van Photocan technologie om verzamelde stalen te analyseren, om op die manier het aantal overbodige coloscopieën te verkleinen. Daarnaast ziet de werkgroep ook de noodzaak om dit onderzoek te organiseren binnen het bestaande Bevolkingsonderzoek.

De werkgroep adviseert gunstig over het verlenen van een toestemming voor dit wetenschappelijk onderzoek, onder volgende voorwaarden:

1. De aanvrager verkrijgt een goedkeuring van dit onderzoek bij een ethisch comité.
2. De aanvrager verkrijgt naast dit gunstig advies van de Vlaamse werkgroep Bevolkingsonderzoek ook een gunstig advies van de Vlaamse werkgroep Bevolkingsonderzoek dikkedarmkanker.
3. De aanvrager stelt een informed consent op, evenals een protocol voor dit onderzoek, met daarin zeker volgende aspecten:
 - a. Uitleg over het DNA-materiaal dat verzameld en geanalyseerd wordt tijdens dit onderzoek
 - b. Een vrijblijvende, aparte opt-in optie voor opslag van het verzamelde staal in een biobank, gepaard met een duidelijke uitleg van welke implicaties het heeft als het staal wordt bewaard in een biobank voor gelijkaardig verder onderzoek.
 - c. Expliciteren dat de deelnemer aan dit onderzoek geen informatie zal ontvangen over de resultaten van de Photocan test
4. De aanvrager toont aan dat er geen ethische en commerciële bezwaren zijn, ook bij de partners, die nadelig kunnen zijn voor het Bevolkingsonderzoek dikkedarmkanker
5. Bij het niet weerhouden van de aanbevelingen van artikel 3, de werkgroep Bevolkingsonderzoek informeren over de motieven hiertoe. Op basis hiervan kan de werkgroep besluiten bijkomende voorwaarden op te leggen.

Daarnaast formuleert de werkgroep ook volgende aanbevelingen:

1. Uitbreiden van de doelgroep voor dit onderzoek.
2. In het voorgestelde onderzoek Photocan resultaten vergelijken met iFOBT resultaten, en niet enkel met coloscopie resultaten.
3. Duidelijk vastleggen van de eindpunten van dit onderzoek.
4. Bijkomende relevante gegevens verzamelen over de coloscopieën dan deze die al bekend zijn in het kankerregister
5. Duidelijkheid verschaffen over commerciële belangen van andere partners in de uitvoering van dit onderzoek, eigenaarschap ontwikkelde testen en wijze waarop data wordt opgeslagen.



Prof. Dr. Bettina Blaumeiser,

Voorzitter Vlaamse werkgroep Bevolkingsonderzoek