

# FÆLLES ANSØGNINGSSKEMA TIL KVALITETS- OG UDVIKLINGSMIDLERNE UNDER KEU

REGION: Midtjylland	DATO:11-10-2017	LØBENR.: (udfyldes af regionen)

STAMOPLYSNINGER
ANSØGERS NAVN, MAIL, TLF mm. Cathrine Wildenschild Nielsen, projektleder Center for Forskning i Cancerdiagnostik i Praksis (CaP) Forskningsenheden for Almen Praksis, Institut for Folkesundhed Aarhus Universitet Bartholins Allé 2, 8000 Aarhus C Mail: <a href="mailto:cwni@ph.au.dk">cwni@ph.au.dk</a> Telefon: 2552 4923
PROJEKTANSVARLIG: Peter Vedsted, professor, forskningsleder Center for Forskning i Cancerdiagnostik i Praksis (CaP) Forskningsenheden for Almen Praksis, Institut for Folkesundhed Aarhus Universitet Bartholins Allé 2, 8000 Aarhus C Mail: <a href="mailto:p.vedsted@ph.au.dk">p.vedsted@ph.au.dk</a> Telefon: 8716 7905
ØVRIGE DELTAGERE (samarbejdspartnere eller tilknytning til forskningsinst. el.lign):  Jakob Søgaard Juul, læge, Forskningsenheden for Almen Praksis, Aarhus Universitet Martin Valand Eivindson, læge, forskningsansvarlig overlæge, Hospitalsenhed Horsens Thomas Møller Jensen, læge, klinikchef, Hospitalsenhed Horsens Nete Hornung, læge, chef for kvalitets- og forskningsafdelingen, Regionshospitalet Randers og Grenaa

PROJEKTBEKRIVELSE
PROJEKTETS TITEL: Test for usynlig blødning hos patienter henvist til koloskopi i pakkeforløb for tyk- og endetarmskræft.
PROJEKTETS (ANSØGNINGENS) EMNE: Diagnostik af tyk- og endetarmskræft i almen praksis.

OPDATERING VEDR. TIDLIGERE AFHOLDT PROJEKT (sæt x):
NYOPRETTET PROJEKT (sæt x): X
<p><b>FORMÅL:</b> Formålet med dette projekt er at undersøge den diagnostiske værdi af iFOBT hos patienter med alarmsymptomer på tyk- og endetarmskræft, med henblik på at få indsigt i, om iFOBT kan bidrage til egen læges visitation til kræftpakke (koloskopi) for tyk- og endetarmskræft.</p>
<p><b>PROJEKTBEKRIVELSE</b> (kort resumé) – selve projektbeskrivelsen vedlægges som bilag, der kan linkes til.</p> <p><u>Baggrund:</u> Tyk- og endetarmskræft er blandt de hyppigste kræftformer i Danmark og har en høj dødelighed. Ved symptomer, som giver mistanke om tyk- og endetarmskræft (alarmsymptomer), henvises patienten til udredning med koloskopi i et kræftpakkeforløb. Andelen af patienter med alarmsymptomer, som viser sig at have kræft, er dog under 10% og behovet for koloskopier er stærkt stigende.</p> <p>Med en iFOBT (<i>immunochemical faecal occult blood test</i>) kan det måles, om patienten har usynligt blod i afføringen, hvilket kan være et tegn på kræft eller forstadier hertil. Testen anvendes allerede i screeningsprogrammet for tyk- og endetarmskræft, og et unikt studie fra Region Midtjylland har vist, at iFOBT også med fordel ser ud til at kunne anvendes i almen praksis.</p> <p>Enkelte studier fra udlandet har vist, at iFOBT har en tilfredsstillende diagnostisk værdi hos patienter med symptomer, dvs. evne til at skelne mellem syge og ikke-syge. Dog er den eksisterende viden præget af at stamme fra forskellige patientgrupper og at have anvendt forskellige definitioner på et positivt testsvar. Der mangler fortsat viden om, hvorvidt brug af iFOBT kan bidrage til målrettet diagnostik hos patienter med alarmsymptomer, når de henvises til kræftpakke.</p> <p><u>Formål:</u> Formålet er at undersøge den diagnostiske værdi af iFOBT blandt patienter med alarmsymptomer på tyk- og endetarmskræft, når de henvises til kræftpakke.</p> <p><u>Materiale og metode:</u> Patienter, som er indkaldt til koloskopi i kræftpakkeforløb på Hospitalsenhed Horsens, vil blive inviteret til at lave en afføringsprøve, og sende den til analyse på Regionshospitalet Randers. Her vil prøven blive analyseret for indhold af blod, og resultatet registreret i det elektroniske laboratoriesystem. Alle patienter får herefter lavet koloskopi, og resultatet registreres. Med resultatet af koloskopi som reference, vil vi beregne sensitivitet, specificitet, negativ og positiv prædiktiv værdi af iFOBT, som mål for testens evne til at skelne mellem patienter med og uden kræft.</p> <p><u>Perspektiver:</u> Vores projekt vil vise, om brug af iFOBT kan medvirke til at forbedre det diagnostiske forløb for patienter, som mistænkes for at have tyk- og endetarmskræft. Herunder vil projektet bidrage med indsigt i, om et negativt testsvar (fravær af blod i afføringen) er et validt mål for, at patienten ikke behøver henvisning til kræftpakke. Viser det sig, at det er meget usandsynligt, at symptomatiske patienter med negativt testsvar har tyk- og endetarmskræft, kan henvisning til kræftpakke potentielt undlades som førstevalg i den diagnostiske udredning af patienten.</p>

Projektet er delvist finansieret via Region Midtjyllands udmøntning af Kræftplan IV midler og via Kræftens Bekæmpelse.

## EVALUERING (metode og tidsramme samt plan for implementering og formidling) (1)

### Design, inklusionskriterier og dataindsamling:

Projektet er et diagnostisk studie. Mænd og kvinder  $\geq 40$  år, som har alarmsymptomer på tyk- og endetarmskræft og er blevet henvist til koloskopi i pakkeforløb, vil blive inviteret til at deltage. Patienter, som allerede har fået lavet en iFOBT i det aktuelle udredningsforløb (i forbindelse med screening eller hos egen læge), vil ikke blive inviteret.

Deltagerne vil blive identificeret via henvisningen sendt fra den praktiserende læge til koloskopi på Hospitalsenheden Horsens. Med det vanlige brev til patienten sender vi et informationsbrev, samtykkeerklæring samt prøvesæt bestående af et opsamlingsrør til afføringsprøve, vejledning til prøvetagning samt returkuvert. Hvis patienten ønsker at deltage i projektet, laves afføringsprøve ved brug af prøvesættet. Prøven sendes til iFOBT analyse på Klinisk Biokemisk afdeling på Regionshospitalet Randers. Resultat af iFOBT registreres i det elektroniske laboratoriesystem LABKA.

Alle patienter får udført koloskopi som planlagt, uanset om de vælger at deltage i projektet. Resultatet af koloskopi registreres i Landspatientregisteret og maligne fund registreres desuden i Landsregisteret for Patologi.

For at undersøge den diagnostiske værdi af iFOBT i forhold til type af alarmsymptom, vil vi bede patientens praktiserende læge om at udfylde et kort spørgeskema om, hvilke alarmsymptomer patienten havde på tidspunktet for henvisningen. Den praktiserende læge vil kun blive kontaktet, hvis patienten har givet sit skriftlige samtykke hertil.

Projektet udføres i et samarbejde mellem Center for Forskning i Cancerdiagnostik i Praksis (CaP), Endoskopisk afsnit på Hospitalsenhed Horsens samt Klinisk Biokemisk afdeling på Regionshospitalet Randers.

### Dataanalyser:

Med koloskopien som reference vil vi beregne sensitivitet, specificitet, negativ og positiv prædiktiv værdi som mål for iFOBTs evne til at skelne mellem patienter med eller uden kræft.

### Tidsramme:

Vi vil invitere deltagere til studiet fra januar 2018 og indtil der er opnået det ønskede antal deltagere, som både har lavet iFOBT og gennemført koloskopi ( $n=1000$ ). Baseret på deltagerprocent og frafald i lignende studier estimerer vi, at inklusionsperioden vil vare omtrent 14 måneder, og forløbe til marts 2019. Vi vil løbende gøre status på antal returnerede, analyserbare prøver og fuldførte koloskopier.

Detaljeret tidsplan:

2017:

- Udarbejdelse af informationsmateriale til patienter og praktiserende læger
- Udvikling af lægespørgeskema, inklusiv pilotstudie
- Opsætning af projektdatabase
- Opsætning af LABKA-modul til registrering af prøveresultater
- Udarbejde aftale med PostNord om forsendelse af prøver

2018:

- Invitation af patienter og indsamling af iFOBT resultater
- Invitation af praktiserende læger og indsamling af svar fra spørgeskemaer
- Løbende dataudtræk mhp. status for antal analyserbare prøver og fuldførte koloskopier
- Honorering af praktiserende læger (januar og juli 2018)

2019:

- Honorering af praktiserende læger (januar og juli 2019)
- Afslutte dataindsamling (cirka marts 2019)
- Dataudtræk (resultater af iFOBT og koloskopi samt spørgeskemadata)
- Dataanalyser
- Artikelskrivning

Plan for implementering:

Projektets resultater vil være et vigtigt bidrag til planlægning og kvalitetsudvikling af udredningsforløb for patienter med alarmsymptomer på tyk- og endetarmskræft i Region Midtjylland og Danmark. Resultaterne vil blive præsenteret for relevante grupper i regionen med henblik på, at de kan indgå i beslutningsgrundlaget for planlægningen af den diagnostiske udredning.

Formidling:

Projektets resultater planlægges publiceret som en artikel i et internationalt peer-reviewed tidsskrift, samt formidlet ved nationale og internationale møder og konferencer.

***Vurdering/overvejelse om efterfølgende udbredelse og implementering i almen praksis***

Se venligst ovenfor under punktet "Plan for implementering"

START- OG SLUTTIDSPUNKT (evt. forventet):

Projektet forventes at forløbe i perioden januar 2018 til november 2019.

**BUDGET**

ANSØGT BELØB (2):168.770 kr.

BEVILLING (indeværende år og evt. efterfølgende år):

Praktiserende læger vil blive bedt om at udfylde et meget kort spørgeskema om patientens symptomer. Det forventede tidsforbrug per spørgeskema anslås at være

<p>maksimalt 1 modul på 10 minutter, svarende til et honorar på 138,94 kr.</p> <p>Der søges om bevilling til finansiering af denne honorering til de praktiserende læger, samt til porto til fremsendelse og returnering af spørgeskemaer.</p>
<p><b>ANSØGT MIDLER SPONSERET FRA ANDRE SIDER:</b>  Regionsrådet i Region Midtjylland har bevilget 500.000 kr. til dækning af driftsudgifter for projektsekretær på Hospitalsenhed Horsens, iFOBT-prøvesæt og forsendelse af prøver (se venligst bilag 3).</p>
<p><b>BUDGET FORDELT PÅ ÅR:</b>  2017: 302.252 kr.  2018: 818.113 kr.  2019: 732.094 kr.</p>
<p><b>TOTALBUDGET: 1.963.607 kr.</b></p>

<p><b>AFSLUTTENDE RAPPORT/ARTIKEL SENDES TIL DET REGIONALE SEKRETARIAT:</b>  Peer-reviewed artikel om resultaterne af studiet vil blive tilsendt det regionale sekretariat ved publicering.</p>
<p><b>SUPPLERENDE OPLYSNINGER: Nej</b></p>
<p><b>BILAGSFORTEGNELSE:</b>  Bilag 1: Projektbeskrivelse  Bilag 2: Lægmandsresumé  Bilag 3: Detaljeret budget  Bilag 4: Budget med de poster, som søges bevilget af KEU</p>

- (1) I forbindelse med evaluering skal projektet forholde sig til mulighederne for at anvende Triple Aim .
- (2) Et udspecificeret budget vedlægges, hvor det er markeret præcist, hvilke midler der ansøges om hos KEU.

# Lægmandsresumé af projekt "Test for usynlig blødning hos patienter henvist til koloskopi i pakkeforløb for tyk- og endetarmskræft"

## Baggrund:

Tyk- og endetarmskræft er blandt de hyppigste kræftformer i Danmark, og har en høj dødelighed. Patienter, som har alarmsymptomer, der giver mistanke om tyk- og endetarmskræft, bliver af deres praktiserende læge henvist til koloskopi (kikkertundersøgelse af tyktarmen) i kræftpakkeforløb. Andelen af patienter med alarmsymptomer, som viser sig at have kræft, er dog under 10%.

Med en iFOBT (immunochemical faecal occult blood test) kan påvises usynligt blod i afføringen, hvilket kan være et tegn på kræft eller forstadier hertil. Testen anvendes allerede i screeningsprogrammet for tyk- og endetarmskræft. Der er sparsom viden om den diagnostiske værdi af iFOBT hos patienter med alarmsymptomer, dvs. testens evne til at skelne mellem syge og ikke-syge. På den baggrund er det relevant at undersøge, om iFOBT kan medvirke til forbedret diagnostik af tyk- og endetarmskræft hos patienter med alarmsymptomer, når de henvises til kræftpakke.

## Formål:

At undersøge den diagnostiske værdi af iFOBT hos patienter med alarmsymptomer på tyk- og endetarmskræft, når de henvises til kræftpakke.

## Metode:

Patienter, som er indkaldt til kikkertundersøgelse i kræftpakkeforløb på Hospitalsenheden Horsens, inviteres til at lave en afføringsprøve og sende den til Regionshospitalet Randers. Her vil prøven blive analyseret for indhold af blod, og resultatet registreret i det elektroniske laboratoriesystem LABKA. Alle patienter får herefter lavet kikkertundersøgelse, og resultatet registreres i nationale registre. Med resultatet af koloskopi som referencestandard vil vi beregne sensitivitet, specificitet, positiv og negativ prædiktiv værdi som mål for den diagnostiske værdi af iFOBT. Vi vil også beregne disse mål i forhold til type af alarmsymptom. Til det formål vil vi bede den praktiserende læge om at udfylde et kort spørgeskema om, hvilke alarmsymptomer patienten har.

Projektet er delvist finansieret via Region Midtjyllands udmøntning af Kræftplan IV midler og via Kræftens Bekæmpelse.

## Perspektiver:

Projektet vil bidrage med ny og vigtig viden om, hvorvidt brug af iFOBT kan medvirke til at forbedre det diagnostiske forløb for patienter, som mistænkes for at have tyk- og endetarmskræft. Herunder vil projektet bidrage med indsigt i, om negativ iFOBT (fravær af blod i afføringen) er et validt mål for, at patienten ikke behøver henvisning til kræftpakke. Studiets resultater vil derfor være et vigtigt bidrag til den fremtidige planlægning af udredningsforløb for denne gruppe af patienter.

## Projektgruppe:

Projektet udføres i et samarbejde mellem Center for Forskning i Cancerdiagnostik i Praksis (CaP) ved Aarhus Universitet, Endoskopisk Afsnit ved Hospitalsenheden Horsens og Klinisk Biokemisk Afdeling ved Regionshospitalet Randers.

Projektgruppen består af postdoc Cathrine Wildenschild Nielsen, professor Peter Vedsted, læge Jakob Sjøgaard Juul, forskningschef Martin Valand Eivindson, klinikchef Thomas Møller Jensen, ledende overlæge Nete Hornung og biostatistikere Anders Helles Carlsen.

## Testing for invisible bleeding among patients referred to colonoscopy in the cancer patient pathway for colorectal cancer

### Background

Colorectal cancer (CRC) is among the most frequent types of cancer in Denmark with 5,015 incident cases in 2015 (3,455 colon cancer and 1,560 rectal cancer) (1) and an average annual number of deaths of 1900 persons in the period 2010-2014, implying that CRC is the third most common cause of cancer death (2). Around 20% of patients are diagnosed in the most advanced stage of disease (UICC stage IV (3)) (1), contributing to high mortality, as an advanced stage of cancer is associated with a poor prognosis. Although a national screening programme for CRC was implemented in 2014 to ensure detection at early stages (4), it is estimated that 75% of patients will still be diagnosed after consulting their general practitioner (GP) with symptoms (5).

In 2008, the cancer patient pathway for CRC was implemented with the aim of assuring fast and efficient diagnosing and treatment of cancer patients (6). Patients are referred by their GP to colonoscopy, as part of the cancer patient pathway, if they present alarm symptoms such as rectal bleeding, change in bowel habits for more than four weeks, iron deficiency anaemia, and/or substantial general symptoms (e.g., weight loss or abdominal pain) (6). Thus, referral to colonoscopy is solely based on a clinical evaluation by the GP of the patient's symptoms, still, the positive predictive value (PPV) of these criteria (i.e., the proportion of patients with symptoms who have CRC) is only 3%-8% (7, 8).

*Immunochemical faecal occult blood tests (iFOBT)* detect occult haemoglobin in the faeces, indicative of bleeding from the lower gastrointestinal tract, which may be caused by precancerous lesions or CRC (9). The iFOBT employed in the Danish national screening programme for CRC is quantitative, and analysed by the OC-Sensor DIANA (Eiken Chemical Company, Ltd, Japan) which generates a numerical result for faecal haemoglobin concentration in the range of 35-1000 µg haemoglobin/l (10). The clinical value of using iFOBT in patients presenting with non-alarm symptoms in general practice is currently being investigated (11). However, at present the test is not routinely used in the diagnostic work-up of symptomatic patients in primary care.

International studies evaluating quantitative iFOBT to detect CRC in patients presenting with alarm symptoms, referred from primary care, report sensitivities ranging from 88% to 100%, specificities from 77% to 94%, PPV from 7% to 35%, and NPV from 98% to 100% (12-14). Overall, the existing evidence of the accuracy of iFOBT in primary care populations presenting with alarm symptoms is limited and characterised by heterogeneous results, which is attributable to e.g., use of different cut-off values. Setting the cut-off at the lower limit of detection of 35 µg haemoglobin/l will entail high sensitivity and NPV of the test (15), ensuring identification of patients in need of further investigation.

Measuring faecal occult haemoglobin in patients with alarm symptoms may be a valuable tool for GPs deciding whether to refer the patient to fast-track colonoscopy, thus, it is essential to study the diagnostic properties of this test in a Danish setting. Not least, assessing the diagnostic accuracy of the iFOBT by type of alarm symptom and combinations of symptoms will provide insight into characteristics of patients that are likely to benefit from colonoscopy.

## **Aim**

The aim of this study is to evaluate the diagnostic accuracy of iFOBT among patients with alarm symptoms referred to colonoscopy in the cancer patient pathway for CRC, at a cut-off level of 35 µg haemoglobin/l.

## **Materials and methods**

### *Design*

The study will be conducted as a diagnostic accuracy study in accordance with the STARD guidelines (16). Potential participants in the study are patients referred to the Regional Hospital in Horsens for colonoscopy as part of the cancer patient pathway for CRC. A project secretary at the coordinating department in Horsens will register and invite eligible patients to participate in the study. Potential participants will be invited by mail to collect a single faecal sample for haemoglobin measurement. The invitation will include a test kit with instructions, information about the study, and a consent form. Participants will be asked to collect the faeces sample before the laxative administration prior to colonoscopy, and immediately submit the sample for analysis at the Regional Hospital in Randers in a pre-paid envelope.

Faecal haemoglobin measurement will be performed at the Clinical Biochemical Department at the Regional Hospital in Randers, using the OC-Sensor DIANA analyser. Test results will be registered in the clinical laboratory information system (LABKA) (17) as continuous values (<35, individual values between 35 and 1000, and >1000 µg/l).

Colonoscopies will be conducted in accordance with existing guidelines by colonoscopists blinded to the result of the iFOBT test. Likewise, laboratory technicians will be blinded to the result of colonoscopy.

To obtain information on criteria for referral (alarm symptoms), the general practitioner responsible for referring the patient to colonoscopy will be asked to fill out a short questionnaire. The questionnaire will consider which type of alarm symptoms the patient presented at the time of referral.

### *Inclusion criteria*

Consecutive patients  $\geq 40$  years old, referred to colonoscopy at the Regional Hospital in Horsens as part of the diagnostic work-up in the cancer patient pathway for CRC.

Patients who have already conducted an iFOBT in the current diagnostic work-up (as a screening test or on request from the GP) will not be considered eligible for the study.

### *Data sources and measures*

The outcomes in this study are 1) the iFOBT result, and 2) the result from colonoscopy. The iFOBT will be considered the index test, and colonoscopy is considered the reference standard (16).

We will define a positive iFOBT result (i.e., presence of occult blood in the faeces) as  $\geq 35$  µg haemoglobin/l. Data on iFOBT results will be retrieved from the LABKA system, a computer-based laboratory information system containing test results of e.g., blood or faeces samples analysed at hospital laboratories in the Northern and Central Denmark Region (17).

Data on incident CRC will be retrieved from the Danish National Patient Registry (18) and the Danish National Pathology Registry (19). The Danish National Patient Registry contains records of all admissions to



somatic hospitals and outpatient contacts. Inpatient and outpatient contacts to private hospitals and clinics are registered since 2003. Records include the date of admission and discharge, treatments and procedures performed, and the discharge diagnosis, coded according to the International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> edition (ICD-10) since 1994 (18). The Danish National Pathology Registry contains data on pathology specimens, including diagnoses based on Systematized Nomenclature of Medicine (SNOMED) codes (19).

We will consider patients to have been diagnosed with CRC by colonoscopy if they are registered by a relevant ICD-10 diagnosis code and a relevant procedure code for colonoscopy in the Danish National Patient Registry *and/or* a relevant SNOMED code in the Danish National Pathology Registry. Patients with no CRC will be identified by a relevant procedure code for colonoscopy, and absence of a diagnosis code for CRC in the Danish National Patient Registry *and* absence of a relevant SNOMED code in the Danish National Pathology Registry.

Data on symptoms at the time of referral to colonoscopy, reported by GPs in questionnaires, will be scanned into a project database using the TeleForm system.

All data will be linked using the unique 10-digit Central Personal Registration (CPR) number assigned to every Danish citizen at birth or immigration, maintained by the Danish Civil Registration System (20).

#### *Statistical analyses*

We will present descriptive statistics in accordance with the STARD guidelines (16). To evaluate the diagnostic accuracy of the iFOBT, we will calculate the sensitivity, specificity, PPV and NPV. *Sensitivity* is a measure of the proportion of patients with CRC, who have a positive iFOBT result, and *specificity* is a measure of the proportion of patients without CRC, who have a negative iFOBT result. The *PPV* is the probability of CRC in a patient with a positive iFOBT result, and the *NPV* is the probability of absence of CRC in a patient with a negative iFOBT result (15).

Measures of diagnostic accuracy will be calculated for the total study population, and in strata of sex, age and type of alarm symptom (i.e., rectal bleeding, change in bowel habits for more than four weeks, iron deficiency anaemia, and/or substantial general symptoms, as well as combinations of symptoms). We will exclude from these analyses participants with missing iFOBT results, incomplete colonoscopy, and history of colonoscopy or history of diagnostic work-up due to anaemia within the last 5 years. Furthermore, we will exclude participants with a history of CRC.

#### *Power calculations*

Assuming a sensitivity of the iFOBT of 0.90, and a prevalence of CRC among symptomatic patients of 5%, we will need to include 980 patients in our study to obtain a 95% confidence interval with an absolute precision of 0.08 (21).

#### **Perspectives**

This study will provide knowledge on the diagnostic value of the iFOBT among patients presenting with alarm symptoms of CRC in general practice. Specifically, our data will illustrate whether iFOBT can be used

as a rule-out test for CRC in individuals with alarm symptoms. Our study thus will contribute new and valuable data that may be used to evaluate the existing referral criteria for the cancer patient pathway.

### **Timeline**

We aim to begin enrolling study participants by January 1, 2018. Around 2290 patients are referred to colonoscopy in the cancer patient pathway at the Regional Hospital in Horsens annually. Based on participation rates in similar studies (13, 14), we expect to be able to obtain iFOBT and colonoscopy results from 1000 patients over the course of approximately 14 months until March 1, 2019. The following 8 months until November 1, 2019 will be allotted to data management and data analyses and reporting of study results in a scientific paper.

### **Project team and execution**

The project will be carried out by Cathrine Wildenschild Nielsen, postdoc at the Research Centre for Cancer Diagnosis in Primary Care (CaP), in collaboration with a project group including:

- Peter Vedsted, GP and professor at CaP
- Jakob Søgaard Juul, MD
- Martin Valand Eivindson, chief physician, head of research at the Regional Hospital in Horsens
- Thomas Møller Jensen, head of clinic at the Regional Hospital in Horsens
- Nete Hornung, chief physician at the Regional Hospital in Randers
- Anders Helles Carlsen, biostatistician at CaP

Cathrine Wildenschild Nielsen and Peter Vedsted will be responsible for the progress and completion of the study. The role of Jakob Søgaard Juul will be as a scientific advisor, and Anders Helles Carlsen will act as a statistician advisor. The remaining project group will act as general and scientific advisors.

The project will be hosted by CaP, at the Research Unit for General Practice, Department of Public Health, Aarhus University. CaP will offer an academic research environment, including office space and facilities, statistical assistance, computing hardware and administrative support. Data analyses will be conducted on the servers of Statistics Denmark.

### **Budget**

Funding for the operating costs concerning iFOBT testing has been obtained from the Central Denmark Region. Administrative costs for the project and salary for Peter Vedsted, Jakob Søgaard Juul, Anders Helles Carlsen, and Cathrine Wildenschild Nielsen will be held by CaP. Costs related to printing and handling of returned questionnaires will also be held by CaP.

We apply “Kvalitets- og Efteruddannelsesudvalget” in the Central Denmark Region for funding for compensation of the GPs’ participation, and funding of postage for sending and returning questionnaires. In total, we apply for an amount of 168.770 DKK.

Project administration will be based at the Research Unit for General Practice, Aarhus University and at the Endoscopy Unit at the Regional Hospital in Horsens. The Research Unit will hold the budgetary responsibilities for the project.

### **Ethical considerations**

Permission to conduct the study has been obtained from the Danish Data Protection Agency (journal number 2015-41-3913). The Committee on Health Research Ethics in the Central Denmark Region has stated that the project does not require their consent.

Participants will be required to provide their written consent to conducting the test, and to the disclosing of data from their medical records and from registries. Participants will be informed that consent is voluntary and may be withdrawn at any time. Furthermore, they will be assured that diagnosing and potential treatment will proceed according to the usual guidelines and deadlines in the cancer patient pathway, regardless of participation in this study. There are no known risks or adverse effects of the iFOBT, however, some participants may find it unpleasant preparing the faeces sample.

The OC-Sensor DIANA method for analysing iFOBTs is routinely used at the Clinical Biochemical Department at the Regional Hospital in Randers, ensuring expertise in the handling and analyses of tests. The faeces samples obtained in this project will be analysed and then destroyed in accordance with existing guidelines; no samples will be stored for analyses in future projects.

### **Publication**

We plan to publish the study results in an international peer-reviewed journal, and to present the study at national and international conferences. Conclusions of the study will be conveyed to the Central Denmark Region with a view to implementing in the remaining Danish regions.

### **References**

1. Landsdækkende database for kræft i tyk- og endetarm. National årsrapport 2015. DCCG og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram; 2016.
2. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 7.3 (08.07.2016). Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society. [Internet]. [cited 05/23 2017]. Available from: <http://www.ancr.nu>.
3. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer-Verlag; 2006.
4. Gandrup P. Anbefalinger vedrørende screening for tyk- og endetarmskræft. København: Sundhedsstyrelsen; 2012.
5. Hamilton W. Five misconceptions in cancer diagnosis. Br J Gen Pract. 2009 June 01;59(563):441-5, 447; discussion 446.
6. Pakkeforløb for kræft i tyk- og endetarm. København: Sundhedsstyrelsen; 2016.

7. Astin M, Griffin T, Neal RD, Rose P, Hamilton W. The diagnostic value of symptoms for colorectal cancer in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract.* 2011 May 01;61(586):e231-43.
8. Hamilton W. The CAPER studies: five case-control studies aimed at identifying and quantifying the risk of cancer in symptomatic primary care patients. *Br J Cancer.* 2009 December 03;101 Suppl 2:S80-6.
9. Iannone A, Losurdo G, Pricci M, Girardi B, Massaro A, Principi M, et al. Stool Investigations for Colorectal Cancer Screening: From Occult Blood Test to DNA Analysis. *J Gastrointest Cancer.* 2016 June 01;47(2):143-51.
10. Manual for implementering og drift af tværregional tarmkræftscreening. Danske Regioner; 2014.
11. Juul JS, Bro F, Hornung N, Andersen BS, Laurberg S, Olesen F, et al. Implementation of immunochemical faecal occult blood test in general practice: a study protocol using a cluster-randomised stepped-wedge design. *BMC Cancer.* 2016 July 11;16:445-016.
12. Cubiella J, Salve M, Diaz-Ondina M, Vega P, Alves MT, Iglesias F, et al. Diagnostic accuracy of the faecal immunochemical test for colorectal cancer in symptomatic patients: comparison with NICE and SIGN referral criteria. *Colorectal Dis.* 2014 August 01;16(8):O273-82.
13. McDonald PJ, Digby J, Innes C, Strachan JA, Carey FA, Steele RJ, et al. Low faecal haemoglobin concentration potentially rules out significant colorectal disease. *Colorectal Dis.* 2013 March 01;15(3):e151-9.
14. Mowat C, Digby J, Strachan JA, Wilson R, Carey FA, Fraser CG, et al. Faecal haemoglobin and faecal calprotectin as indicators of bowel disease in patients presenting to primary care with bowel symptoms. *Gut.* 2016 September 01;65(9):1463-9.
15. Fletcher RH, Fletcher SW. Diagnosis. In: *Clinical Epidemiology. The Essentials.* 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 35-58.
16. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, et al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ.* 2015 October 28;351:h5527.
17. Grann AF, Erichsen R, Nielsen AG, Froslev T, Thomsen RW. Existing data sources for clinical epidemiology: the clinical laboratory information system (LABKA) research database at Aarhus University, Denmark. *Clin Epidemiol.* 2011 April 01;3:133-8.
18. Lynge E, Sandegaard JL, Rebolj M. The Danish National Patient Register. *Scand J Public Health.* 2011 July 01;39(7 Suppl):30-3.
19. Erichsen R, Lash TL, Hamilton-Dutoit SJ, Bjerregaard B, Vyberg M, Pedersen L. Existing data sources for clinical epidemiology: the Danish National Pathology Registry and Data Bank. *Clin Epidemiol.* 2010 August 09;2:51-6.
20. Schmidt M, Pedersen L, Sorensen HT. The Danish Civil Registration System as a tool in epidemiology. *Eur J Epidemiol.* 2014 August 01;29(8):541-9.
21. Malhotra RK, Indrayan A. A simple nomogram for sample size for estimating sensitivity and specificity of medical tests. *Indian J Ophthalmol.* 2010 December 01;58(6):519-22.

## Budget for projekt "Test for usynlig blødning hos patienter henvist til koloskopi i pakkeforløb for tyk- og endetarmskræft"

År	Post	Måneder /Antal	Pris pr. antal	Totalbudget	Ansøges hos KEU	Bidrag fra Forskningsenheden/CaP	Udmøntning af Kræftplan IV midler	
2017	Videnskabeligt personale	Løn, Cathrine Wildenschild Nielsen	3	45.777	137.331		137.331	
		Løn, Peter Vedsted	1	72.921	72.921		72.921	
		Løn, Jakob Søgaard Juul	1	47.000	47.000		47.000	
	Drift	Kurser og bøger	1	10.000	10.000		10.000	
		Computer hard- og software	1	20.000	20.000		20.000	
		Driftsbidrag, Forskningsenheden (CaP)	3	5.000	15.000		15.000	
	<b>Total 2017</b>				<b>302.252</b>	<b>0</b>	<b>302.252</b>	<b>0</b>
2018	Videnskabeligt personale	Løn, Cathrine Wildenschild Nielsen	1	46.372	46.372		46.372	
		Løn, Peter Vedsted	1	73.869	73.869		73.869	
		Løn, Jakob Søgaard Juul	1	47.611	47.611		47.611	
	Drift	Porto til spørgeskema, fremsendelse <sup>a</sup>	1.092	16	17.472	17.472		
		Porto til spørgeskema, returnering	1.092	8	8.736	8.736		
		Porto til spørgeskema, påmindelse, fremsendelse (50%)	546	16	8.736	8.736		
		Porto til spørgeskema, påmindelse, returnering (50%)	546	8	4.368	4.368		
		Kuverter, fremsendelse og returnering	2.184	1,2	2.621		2.621	
		Kuverter, påmindelse (50%) <sup>b</sup>	1.092	1,2	1.310		1.310	
		Tryk af spørgeskema	1.092	5,125	5.597		5.597	
		Tryk af spørgeskema, påmindelse (50%)	546	5,125	2.798		2.798	
		Tryk af følgebrev	1.092	1	1.092		1.092	
		Tryk af følgebrev, påmindelse (50%)	546	1	546		546	
		Pakning af lægespørgeskema og følgebrev, timer <sup>c</sup>	20	130	2.600		2.600	
		Kodning af returnerede lægespørgeskemaer, timer <sup>d</sup>	20	130	2.600		2.600	
		Scanning og verificering af lægespørgeskema, timer <sup>e</sup>	40	130	5.200		5.200	
		Honorering af praktiserende læger (1 modul) <sup>f</sup>	740	138,94	102.816	102.816		
		Løn, projektsekretær	6	29.792	178.752			178.752
		iFOBT prøvesæt <sup>g</sup>	2.639	48	126.672			126.672
		Porto til iFOBT prøvesæt, fremsendelse	2.639	27	71.253			71.253
		Porto til iFOBT prøvesæt, returnering	1.692	8	13.536			13.536
		Projektdatabase, Hospitalsenhed Horsens	1	30.000	30.000			30.000
	Biokemisk analyse af iFOBT prøver	1.692	17	28.764			28.764	
Løn, bioanalytiker	1	29.792	29.792			29.792		
Driftsbidrag, Forskningsenheden (CaP)	1	5.000	5.000		5.000			
<b>Total 2018</b>				<b>818.113</b>	<b>142.128</b>	<b>197.216</b>	<b>478.769</b>	
2019	Videnskabeligt personale	Løn, Cathrine Wildenschild Nielsen	8	46.975	375.800		375.800	
		Løn, Peter Vedsted	1	74.829	74.829		74.829	
		Løn, Jakob Søgaard Juul	1	48.230	48.230		48.230	
	Teknisk og administrativt personale	Løn, datamanager	1	48.073	48.073		48.073	
		Løn, statistiker	1	48.073	48.073		48.073	
	Drift	Honorering af praktiserende læger (1 modul)	123	138,94	17.090	17.090		
		Dataudtræk	1	30.000	30.000			30.000
		Driftsudgifter, server hos Danmarks Statistik	1	10.000	10.000		10.000	
		Sprogrevision (1 artikel)	1	5.000	5.000		5.000	
		Publikationsafgifter (1 artikel)	1	15.000	15.000		15.000	
		Konferencedeltagelse/formidling	1	20.000	20.000		20.000	
Driftsbidrag, Forskningsenheden (CaP)	8	5.000	40.000		40.000			
<b>Total 2019</b>				<b>732.094</b>	<b>17.090</b>	<b>685.005</b>	<b>30.000</b>	
<b>Total</b>				<b>1.852.459</b>	<b>159.217</b>	<b>1.184.473</b>	<b>508.769</b>	
Administration 6%				111.148	9.553	71.068	30.526	
<b>Total</b>				<b>1.963.607</b>	<b>168.770</b>	<b>1.255.541</b>	<b>539.295</b>	

<sup>a</sup> Det er estimeret, at der skal udsendes 1092 spørgeskemaer til de praktiserende læger, og 546 skemaer som påmindelse.

<sup>b</sup> 1 kuvert til påmindelsen med 1 ny returkuvert.

<sup>c</sup> Pakning og udsendelse af i alt 1638 spørgeskemaer: 100 skemaer/time af studentermedhjælper = 16,38 timer.

<sup>d</sup> Ved forventet svarprocent på 79 skal der kodes 863 returnerede spørgeskemaer: 50 skemaer/time af studentermedhjælper = 17,26 timer.

<sup>e</sup> Scanning og verificering af 863 returnerede spørgeskemaer: 25 skemaer/time af studentermedhjælper = 34,52 timer.

<sup>f</sup> Honorering for 863 returnerede skemaer, fordelt på 740 skemaer returneret i 2018 og 163 skemaer returneret i 2019.

<sup>g</sup> Det er estimeret, at der skal udsendes 2639 iFOBT-prøvesæt for at få 1000 deltagere, som laver analyserbar prøve og får komplet koloskopi.

## Uddrag af budget for projekt "Test for usynlig blødning hos patienter henvist til koloskopi i pakkeforløb for tyk- og endetarmskræft"

Tabellen viser de budgetposter og beløb, som søges bevilget af Kvalitets- og Efteruddannelsesudvalget (KEU) i Region Midtjylland.

Post	Antal	Pris pr. antal i kr.	Samlet pris
<b>Porto</b>			
Porto, fremsendelse af spørgeskema	1.092	16,00	17.472
Porto, returnering af spørgeskema	1.092	8,00	8.736
Porto, fremsendelse af påmindelse	546	16,00	8.736
Porto, returnering af påmindelse	546	8,00	4.368
<b>Honorering</b>			
Honorering af læger (1 modul) – 2018 <sup>a</sup>	740	138,94	102.816
Honorering af læger (1 modul) - 2019	123	138,94	17.090
<b>Samlede udgifter</b>			
Subtotal			159.217
Administration (6%)			9.553
<b>Total</b>			<b>168.770</b>

<sup>a</sup> Der forventes returneret i alt 863 spørgeskemaer, fordelt på 740 skemaer i 2018 og 123 skemaer i 2019. De forventede 740 returnerede skemaer i 2018 vil blive honoreret i perioden januar 2018 – januar 2019. Der vil derfor skulle udbetales honorering for mere end 123 skemaer i 2019.