

Van: (10)(2e)
Aan: (10)(2e)
 (10)(2e)
CC.: (10)(2e) | (10)(2e)
 (10)(2e)
Datum: 12 mei 2020
Re.; Stappenplan eNose – Covid-19

Beste (10)(2e) en (10)(2e)

Zoals afgesproken hierbij de antwoorden op de gestelde vragen in jouw mail van vrijdag jl.
 Vanzelfsprekend ben ik bereikbaar voor aanvullende vragen en nadere toelichting. Morgenochtend
 (10.30 uur) zullen (10)(2e) (eNose Company) en ik een nadere toelichting geven aan (10)(2e) over
 het Aeonose concept. Ik zag dat (10)(2e) de presentatie reeds ook aan jullie verzonden heeft.

Technische validatie:

1. *Hoe ver ben je met de huidige validatie (wat is reeds afgerond en wat zijn de grote stappen nog te zetten)?*

Technische validatie: het product (Aeonose) is technisch gevalideerd en heeft CE-markering sinds 2014. De eNose Company is ISO 13485 gecertificeerd.

Validatie voor Covid-19: we zijn momenteel halverwege de haalbaarheidsfase om Covid-19 te detecteren met de Aeonose en verwachten dit einde van deze maand (mei) afgerond te hebben. Na mei volgt dan de validatiefase (die tot eind augustus loopt).

2. *Wanneer verwacht je de validatie af te ronden?*

Wanneer gestart kan worden met de Covid-19 validatiefase in 8-10 centra zijn er ongeveer 2 maanden (afhankelijk van prevalentie) nodig (voor inclusie van 800 patiënten en bouwen van robuust algoritme).

3. *Welke specificiteit en sensitiviteit verwacht je in klinische setting ?*

De sensitiviteit (85%) en specificiteit (50%) van de ademtest wordt momenteel gelimiteerd door de kwaliteit van de "gouden" standaard (met name de sensitiviteit van de PCR (80%) veroorzaakt "ruis" in de trainingsfase).

De Aeonose kan een hoge sensitiviteit genereren, naarmate er meer personen getest hebben. De sensitiviteit kan zo worden ingesteld, dat deze hoog is, en daarmee vormt deze ademtest een prima triage middel samen met de Swab-PCR (die immers juist een *hoge* specificiteit en een *lage* sensitiviteit heeft), waardoor negatief geteste personen geruster naar huis gestuurd kunnen worden, en positieve gevallen nader onderzoek behoeven middels Swab-PCR (en daarmee minder PCR testen nodig zijn)

4. Zijn er referenties waaruit de inzetbaarheid voor Covid blijkt (i.e. gebruik in andere landen, gebruik voor andere diagnoses, publicaties) ?

Nee, maar er zijn wel veel publicaties over de toepassing van de Aeonose bij andere ziektebeelden, zoals detectie van tumoren, infecties en andere ziektes. Voorbeelden zijn alvleesklierkanker, darmkanker, schildklierkanker, maagkanker, tuberculose, longembolieën, etc.

Publicaties: <https://www.enose.nl/clinical-results/>

Praktische haalbaarheid

1. Hoe realistisch is het dat dit initiatief op 1 sept meer dan 5k capaciteit **online** kan hebben?

Om 5.000 personen per dag te testen moeten de volgende mijlpalen bereikt worden:

- a) Na de trainingsfase (einde: mei) moet in een multicenter validatiestudie (einde: augustus) voldaan worden aan de vooraf gestelde klinische resultaten qua sensitiviteit en specificiteit
 - b) Acceptatie van de "ademtest" door medisch specialisten. Dit blijkt in de praktijk soms een struikelblok, omdat de uitslag van de Aeonose is gebaseerd op een artificieel neurale netwerk, waarbij de onderliggende moleculaire samenstelling of onderbouwing niet zichtbaar is.
 - c) Opschaling van de huidige capaciteit: de huidige capaciteit bedraagt 1.000-1.500 testen per dag. Er zijn momenteel 50 Aeonose devices en 10.000 disposable mondstukjes op voorraad.
2. Wat zijn de belangrijkste hobbels die nog genomen moeten worden om dit te bereiken op de volgende dimensies plus een indicatie hoe realistisch het is dat dit tijdig lukt:
- a) Medisch
 - Op iedere locatie waar de Aeonose wordt ingezet zal een infectiepreventie-commissie goedkeuring moeten geven voor het gebruik.
 - Aangezien het SARS-CoV-2 virus meldingsplicht kent, zal verplicht worden gesteld dat een uitslag direct aan GGD/Huisarts/EPD etc. wordt doorgegeven. Dat is op zich geen probleem.
 - De sensitiviteit en specificiteit van de Aeonose wordt bepaald door de sensitiviteit en specificiteit van de 'gouden standaard'. Aangezien de sensitiviteit van de PCR test slechts 80% is, wordt gewerkt aan een algoritme van andere parameters die deze sensitiviteit kunnen vergroten, waardoor de neus ook beter getraind kan worden.
 - b) Operationeel
 - Productiecapaciteit: device (Aeonose)
 - Minnetronix, regulier ½ jaar voorbereiding
 - Alternatieve productiecapaciteit voor het Aeonose device is aanwezig in Nederland, bijvoorbeeld Benchmark Almelo
 - Productiecapaciteit: disposables
 - Vanuit China kunnen (MGC Guangzhou) binnen drie maanden mondstukjes geleverd worden, voldoende voor 30.000 testen per dag

- In het mondstuk zit een elektrostatisch HEPA filter, dat geleverd wordt door 3M of een alternatieve leverancier in Duitsland. Dit dient nader onderzocht te worden, maar lijkt haalbaar.
- In het mondstuk zit ook een disposable koolstoffilter. Dit wordt geleverd vanuit de UK en opschaling naar 30.000 stuks per dag lijkt geen probleem, maar dient te worden bevestigd.
- Grondstoffen:
 - In de Aeonose device zit een relatief complexe printplaat. Het opbouwen van de printplaat is technisch lastig. Opschalen nader te onderzoeken maar naar verwachting mogelijk.
 - Hetzelfde geldt voor de MOS (Metaaloxide Sensor); thans beschikt het bedrijf nog over een voorraad voor ± 500 devices.
 - Beschikbaarheid en snelle levering componenten is aandachtspunt

Capaciteit:

1. *Welke capaciteit kan dit initiatief realistischerwijs leveren per 1 sept (maw hoeveel capaciteit kan operationeel online zijn op dat moment – idealiter incl. de aannames voor deze berekening)?*

Op dit moment bedraagt de capaciteit met 50 Aeonose devices 1.800 testen per dag (50 x 3 testen per uur x 12 uur).

Om op 1 september aanstaande de capaciteit op te schalen richting 30.000 tests per dag zouden nu de eerste bestellingen moeten worden gedaan (i.v.m. levertijden). Naar verwachting is het mogelijk om binnen 4 maanden na opdracht met 800 extra apparaten 30.000 testen per dag geheel te kunnen uitvoeren.

In verband met de mogelijk beperkte beschikbaarheid van grondstoffen is de hulp van VWS hierbij gewenst.

2. *Wat bepaalt het plafond van deze techniek op dat moment (i.e. Grondstoffen, productiecapaciteit, lab/machinecapaciteit)?*
 - Grondstoffen van de disposables: filters 3M of alternatief Duitsland, koolstoffilters UK
 - De levertijden van de componenten van het Aeonose device
3. *Wat zijn bij deze capaciteit de kosten per test (inclusief handen) en welke investeringen zou dit vereisen?*

Indien per september 850 Aeonose devices operationeel zijn (en uitgaande van een eerste bestelling van 1 miljoen mondstukjes):

- Kosten per test Euro 10,- (inclusief disposable en alle handelingen eNose, exclusief handen zorgmedewerker)
- Aeonose device: Euro 3.000,-

Het financieel risico van de lange levertijden kan worden verkleind door in stappen te bestellen:

- Componenten met langste levertijd nu bestellen (mondstukjes, sensoren). De cash out is relatief beperkt (€ 1-2m)

- Bij positieve tussentijdse resultaten: over 1-2 maanden starten met assemblage devices; de geschatte incrementele kosten hiervoor bedragen ca. € 2-3m
- Per 1 september definitieve go/no-go inzet. Indien positief kan vanaf september verder worden opgeschaald naar 850 devices met een capaciteit van 30.000 testen per dag en 1 miljoen mondstukken op voorraad.
De *totale* kosten bedragen aldus € 12.5m (dus inclusief de kosten die al gemaakt zijn).

Mocht uiteindelijk besloten worden de Aeonose niet in te zetten, dan is in dat geval de downside max € 5m, waarbij overigens de onderdelen niet weggegooid hoeven te worden, maar voor het vervolg van de eNose company kunnen worden ingezet.

Ondersteuning:

1. Met welke partijen zou je willen samenwerken om dit te realiseren?

a. Validatiefase

Vanwege de afnemende prevalentie op dit moment bestaat het risico dat er nog meer tijd verloren gaat om met name positieve patiënten te includeren. Dit is oplosbaar maar vereist hulp vanuit RIVM. Snelle besluitvorming is essentieel, evenals de actieve inzet van ziekenhuizen en toegang tot corona patiënten in ziekenhuizen.

Voor maximaal draagvlak, invloed en snelheid is de ondersteuning en coördinatie van een "Taskforce eNose – Covid-19" essentieel. Voorstel:

- Chirurgie (PI):
- Microbiologie:
- Epidemiologie:
- Klin. chemie:
- Global Health:
- Longgeneeskunde
- Afvaardiging van elk deelnemend centrum multicenter validatiestudie
- Afvaardiging VWS
- The eNose Company

(10)(2e)

b. Opschalingsfase

In de opschalingsfase is het van belang om samen te werken met partijen die bottlenecks en eventuele blokkades kunnen wegnemen. Dit kan gelden voor:

- levering componenten en materialen
- het verzorgen van voldoende assemblagecapaciteit
- communicatie richting professionals en specialisten (vertraging in de besluitvorming moet voorkomen worden)

Overig/Conclusie

De Aeonose vormt in potentie een unieke aanvulling op de testcapaciteit van Nederland:

- Simpel, niet invasief, geen expertise vereist
- Instant resultaat
- Mobiel inzetbaar op locatie (ziekenhuis, verpleeghuis, airport)
- Goedkoop

Op basis van eerste resultaten is er vertrouwen dat met name een hoge sensitiviteit mogelijk is (95%+) met in eerste instantie wellicht nog iets lagere specificiteit (70%+), wat voor veel toepassingen heel nuttig is:

- (Mobiel) inzetbaar op plekken waar false negative risico het hoogste is (bv bezoek verpleeghuis) maar geen probleem als additionele PCR test nodig is.
- Inzet van de (goedkope) Aeonose maakt het mogelijk om de (dure) PCR-capaciteit effectiever in te zetten.

Met vriendelijke groet,

(10)(2e)

06- (10)(2e)
(10)(2e) DMUMC.nl