

eNose informatie VWS

Teleconferentie, 13 mei 2020





Agenda

- Welkom
- The eNose Company
- Point of Care breath analysis
- Ademtest als triage middel
- Corona activiteiten overzicht
 - Resultaten na dag 1 (6 april)
 - Overwegingen
 - Resultaten van eerste 200 personen (7 mei)
 - Aandachtspunten voor validatiestudie
- Behoeftes (template van VWS)
 - Technische Validatie
 - Praktische haalbaarheid
 - Capaciteit
 - Ondersteuning
 - Overig
- Conclusies

Dedicated and experienced team



Supervisory board



(10)(2e) (chairman of the board) Partner in Disruptive Technologies Ventures. Previously member of the board of Fox-IT (2012-2015), Chairman of the Supervisory Board of Havenbedrijf Rotterdam N.V (2005-2011), and CEO of KPN Telecom (2001-2011).



(10)(2e) Professor Gastro-Intestinal Oncology Amsterdam Medical Center, Medical Director Bergman IZA, a center of expertise for colonoscopy. Advisory Board member of Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. Chair for implementation of accreditation and quality-assurance for colonoscopy for the Dutch CRC-screening program.

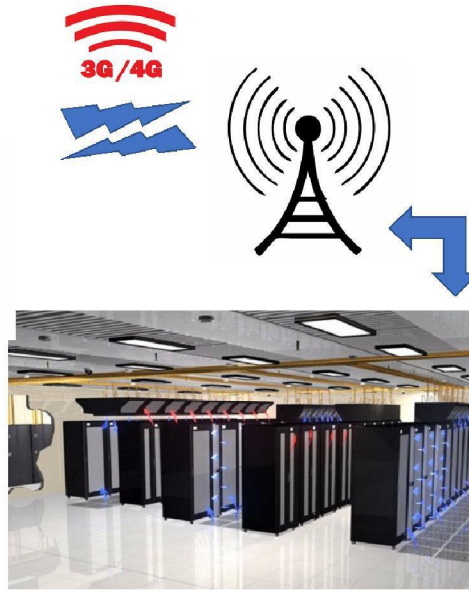


(10)(2e) Healthcare entrepreneur, launched new care concepts such as the "Zotel" or "Care Hotel" and VieCuriVitaal at the VieCuri Medical Center. Director at Achmea Zorgparticipaties BV, stimulating new initiatives in healthcare.



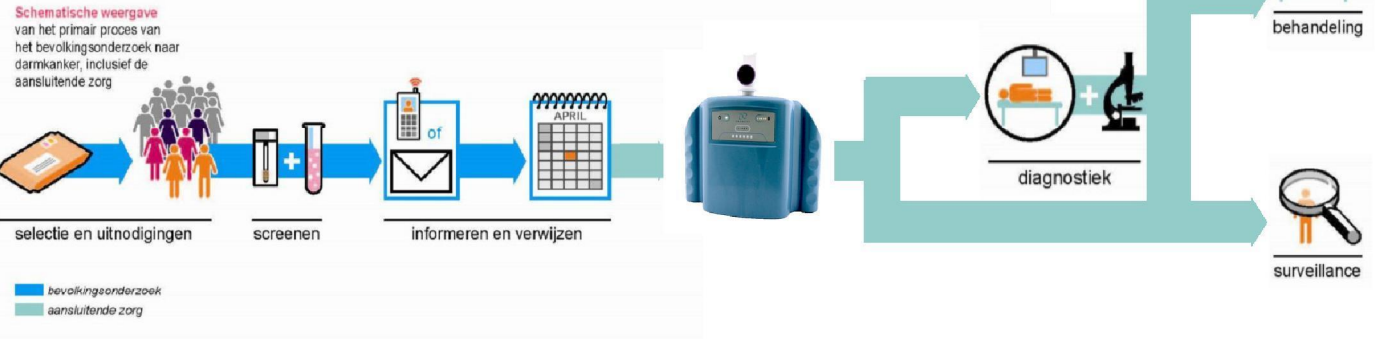
Point-Of-Care Breath Analysis

- 5 minutes breath sampling
- Data transmission
iPhone / iPad to central database
- Data analysis / prediction
- Immediate results (15 min)





Zorgpad Darmkanker met Aeonose: Triage !!



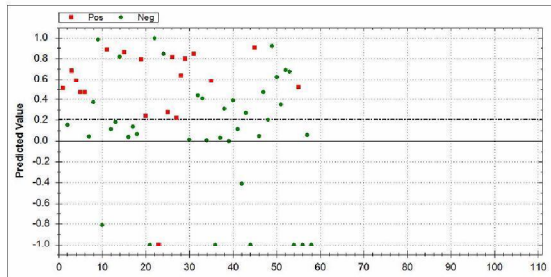
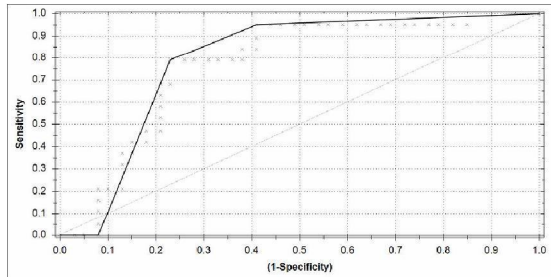
Corona activiteiten overzicht

- Verzoek van Ministerie van VWS ((10)(2e)) op 15 maart
- Vraag uitgezet bij diverse ziekenhuizen op 16 maart
- Start Aeonose ademtest op 6 April bij medewerkers MUMC
 - Goedkeuring protocol METc
 - Goedkeuring RvB MUMC
 - Goedkeuring infectiepreventie -> Micro-biologie





Resultaten van de eerste dag (6 april) meten bij ziekenhuismedewerkers in MUMC



AUC: 0.77
Threshold: 0.21

Observations: **Corona sensitief** 58 (19 pos + 39 neg)

TN=22; TP=18; FP=17; FN=1

Prevalence: 0.21<**0.33**>0.46

Sensitivity: 0.72<**0.95**>1.00

Specificity: 0.40<**0.56**>0.72

PPV: 0.34<**0.51**>0.68

NPV: 0.76<**0.96**>1.00

Opm.1: aantallen te klein om statistisch verantwoorde conclusies te trekken. Data NIET opgeschoond

Opm.2: 4 Aeonose devices gebruikt

Opm.3: Swab-PCR methode -> "gouden" standaard ?

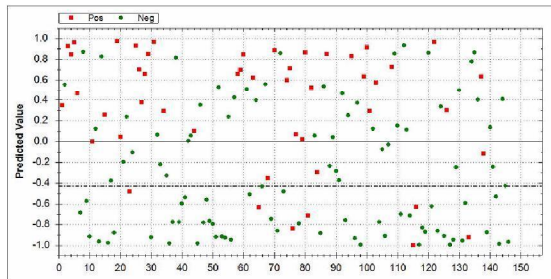
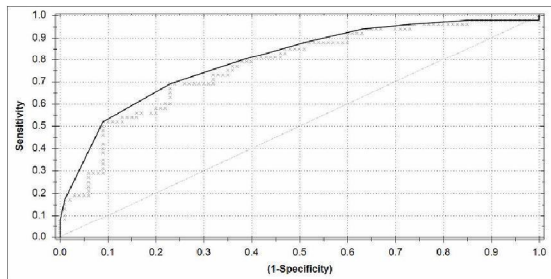


Corona activiteiten in 2020 vervolg

- 23 April: definitieve goedkeuring voor vervolg Pilot studie = Haalbaarheid
 - 400 personen: uitslag kan zijn positief, negatief en doorgemaakt
 - ❖ Medewerkers MUMC
 - ❖ SEH
 - ❖
 - Uitbreiden haalbaarheid studie in (10)(2e) in Den Bosch ?
- Protocol voor validatie studie
 - Infectiepreventie statement gebruik Aeonose device en disposabel mondstukjes
 - 800-1000 patienten (afhankelijk van Prevalentie, Sensitiviteit en specificiteit pilot studie)
 - Mimimaal 100 personen per Aeonose device (minimum van 50 per groep)
 - Maximaal 10 centra in Nederland (Jeroen Bosch, Bernhoven, Catharina, Isala en MST, MUMC, Erasmus MC, Radboud UMC, UMCU / AUMC)
 - Publicatie in



Corona activiteiten in 2020 vervolg: 7 mei



AUC: 0.77
Threshold: -0.43

Observations **Corona Sensitief**: 146 (48 pos + 98 neg)

TN=48; TP=41; FP=50; FN=7

Prevalence: $0.25 < \mathbf{0.33} > 0.41$

Sensitivity: $0.72 < \mathbf{0.85} > 0.93$

Specificity: $0.39 < \mathbf{0.49} > 0.59$

PPV: $0.35 < \mathbf{0.45} > 0.56$

NPV: $0.75 < \mathbf{0.87} > 0.94$

Opm.1: aantallen te klein om statisch verantwoorde conclusies te trekken. Data NIET opgeschoond

Opm.2: 4 Aeonose devices gebruikt

Opm.3: Swab-PCR methode -> "gouden" standaard ?



Aandachtspunten voor validatiestudie corona

- Resultaten worden minder
 - Prevalentie neemt af !!!!
 - Negatieven zijn te vaak "vals" negatief, mogelijke aanpassingen:
 - ❖ Aanvullend testen op de negatieve groep en opvolgen
 - ❖ Andere testen toevoegen (Prof. Ron Kusters) en opvolgen
 - ❖ Vragenlijst om negatieven "door te selecteren" en opvolgen
- Gebalanceerde "taskforce" -> aangesteld door VWS
 - Huidige onderzoeker(s)
 - Epidemioloog
 - Klinisch chemicus
 - Microbioloog / viroloog
 - Internist / Longarts of beide ?



In kaart brengen behoeften voor opschalen (template VWS)

Technische validatie:

1. Hoe ver ben je met de huidige validatie (wat is reeds afgerond en wat zijn de grote stappen nog te zetten)? Product is technisch gevalideerd, heeft CE-markering sinds 2014 en eNose Company is ISO 13485 gecertificeerd. Klinisch halverwege haalbaarheidsfase, eind mei afgerond
2. Wanneer verwacht je de validatie af te ronden? Als er in juni gestart kan worden met validatie studie in 8-10 centra zijn er ongeveer 2 maanden (afhankelijk van prevalentie) nodig voor inclusie en bouwen 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 matige kwaliteit van de "gouden" standaard. (m.n. sensitiviteit, deze veroorzaakt veel "ruis" in onze training). De ademtest met een hoge ingestelde sensitiviteit vormt een prima triage middel samen met de Swab-PCR met een hoge specificiteit (en juist lage sensitiviteit), 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 goede resultaten bereikt zijn op gebied van Tuberculose en Longembolieën



In kaart brengen behoeften voor opschalen (template VWS)

Practische haalbaarheid I:

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

Daarvoor moeten er diverse mijlpalen bereikt worden:

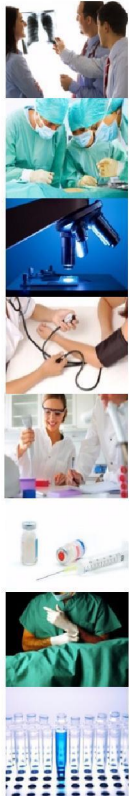
- a) Na de haalbaarheid studie moet in de multicenter validatiestudie voldaan worden aan de vooraf gestelde klinische resultaten qua sensitiviteit en specificiteit
- b) Acceptatie van de "ademtest" door medisch specialisten
- c) Huidige eNose capaciteit 1000-1500 testen per dag (voorraad 50 Aeonose device en disposables 10.000 stuks) moet worden opgeschaald



In kaart brengen behoeften voor opschalen (template VWS)

Practische haalbaarheid II:

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 (i.e. patiëntveiligheid, contaminatierisico, certificering e.d.) **Goedkeuring Infectiepreventie protocol, sterk verbeteren van sensitiviteit van de "gouden" standaard -> Swab-PCR -> "wasstraat"**
 - b) Operationeel (i.e. productiecapaciteit, grondstoffen/materialen inkopen, lab capaciteit, laboranten trainen e.d.)
 - Productiecapaciteit Aeonose device (Minnetronix), regulier ½ jaar voorbereiding
 - Alternatieve productiecapaciteit Aeonose device in NL bijv. Benchmark Almelo
 - Productiecapaciteit disposables 30.000 per dag MGC Guangzhou < 3 mnd
 - Beschikbaarheid van elektrostatisch HEPA filter 3M of alternatief Duitsland
 - Beschikbaarheid van koolstoffilter (UK)
 - Grondstoffen Aeonose device -> bottleneck opbouwen van de printplaat
 - MOS sensoren (voor max. 500 devices op voorraad)
 - Beschikbaarheid en snelle levering componenten is aandachtspunt



In kaart brengen behoeften voor opschalen (template VWS)

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)? 50 Aeonose devices x 3 testen per uur x 12 uur = 1800 per dag, opschalen productie zal niet voor 1 september gereed zijn. Inschatting spoedlevering 4 mnd na opdracht met beschikbaarheid onderdelen en grondstoffen (hulp VWS ?) dan met 800 extra apparaten 30.000 testen per dag mogelijk
2. Wat bepaalt het plafond van deze techniek op dat moment (i.e. Grondstoffen, productiecapaciteit, lab/machinecapaciteit?)
 - Grondstoffen disposables: filters 3M of alternatief Duitsland, koolstoffilters UK
 - Levertijden componenten Aeonose device
3. Wat zijn bij deze capaciteit de kosten per test (inclusief handen) en welke investeringen zou dit vereisen?

Bij bestelling van 850 Aeonose devices en minimaal 1 miljoen testen (excl. BTW):

 - Kosten per test Euro 10,- (inclusief disposable en alle handelingen eNose, exclusief handen zorgmedewerker)
 - Eenmalig productievoorbereiding t.b.v. 30.000 stuks per dag (levertijd 3mnd)
 - Aeonose device: Euro 3000,- operationele lease per jaar



In kaart brengen behoeften voor opschalen (template VWS)

Ondersteuning:

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

1. Validatie studie -> Taskforce eNose – Covid-19

- Microbioloog: Prof.dr.dr. (10)(2e) (Research director Biomerieux)
- Epidemioloog: Prof. (10)(2e), klinisch epidemioloog MST Enschede / UTwente
- Klinisch chemicus: Prof. (10)(2e), hoofd lab. Jeroen Bosch ziekenhuis / UTwente
- Innovatie chirurg (PI): Prof. (10)(2e) MUMC Maastricht
- Global Health: Prof. (10)(2e) AIGHD (Amsterdam Instituut Global Health & Development)
- Longarts / Internist / infectioloog
- Afvaardiging van elk deelnemend centrum multicenter validatiestudie
- Afvaardiging VWS
- Afvaardiging The eNose Company

2. Opschalen

- Eventueel verordeningen voor levering componenten / materialen / productie NL



In kaart brengen behoeften voor opschalen (template VWS)

Overig:

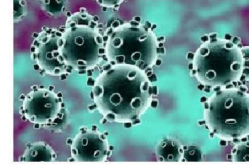
Als je dit project wilt laten slagen, om de eNose een belangrijke rol te laten spelen in het opsporen van Covid-19 nu, en vele andere ziektes in de (nabije) toekomst, dan moet je alles uit "kast" halen en niet schromen om de beste mensen bij elkaar te zetten, die er allemaal van overtuigd zijn dat de eNose de oplossing is. De hoogste drempel wordt opgeworpen door de medisch specialisten zelf, die alleen door het beste team genomen kan worden.

Het zou o.i. (wij kennen hem en hij heeft ervaring met onze eNose technologie) een goede zet zijn om vanuit VWS / regering de onderstaande persoon te benaderen als voorzitter van de Taskforce eNose–Covid-19:

Professor (10)(2e), PhD PhD, fellow of the American Academy of Microbiology, born 1959, father of three daughters, grandfather to four, has been primarily involved in research on molecular epidemiology, molecular and culture-based diagnostics and antimicrobial resistance testing in the domain of clinical microbiology. A scientific director of microbiology research at bioMérieux, a diagnostics company based in the South of France, he is also the editor-in-chief of European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, which 2016 impact factor is 2.7. He is the author of more than 520 PubMed-cited papers, with an H index of about 86. He has worked at the Universities of Leiden and Rotterdam, both in The Netherlands, and at the latter institute he still holds a honorary professorship in molecular microbiology. He moved to industry 7 years ago where he is a microbiologist in the Data Analytics Unit with a prime interest in next generation sequencing and the use of other data-rich technologies in clinical microbiology. He published five books and is one of the editors of "Molecular Microbiology: diagnostic principles and practice" published by ASM Press, American Society of Microbiology, Washington.

Bron: LinkedIn

Conclusies



Validatie fase: "Gouden" standaard -> sterk verbeteren door Task Force

Reguliere fase: eNose als triage middel voor de Swab-PCR

- Outcome voor negatief geteste personen geeft grotere zekerheid
- Combinatie van hoge sensitiviteit eNose en specificiteit swab-PCR
- Afname van aantal Swab-PCR testen
- Uitslag eNose ademtest in 15 minuten



Future

- eNose breath test: Health profit **and** cost saving
- **One** breath test for multiple indications
- One breath department per hospital in NL
- eNose breath test for prevention -> population screening

