Studie synopsis - robuuste verificatie

Datum: 29-04-2021

Inleiding:

De Ademtest van Breathomix is een minimaal invasieve COVID-test, met snelle terugkoppeling, lage kosten en hoge sensitiviteit. Dit betekent dat de Ademtest geschikt kan zijn voor het uitsluiten van een infectie bij een substantieel percentage van geteste personen.

De test werd tot 10 februari ingezet op twee locaties in Amsterdam (RAI en Noord). De test is stilgelegd na de melding van enkele vermeende fout-negatieven. Analyse van de data gaven echter geen aanleiding tot twijfel over de sensitiviteit van de Ademtest aangezien er 0 bewezen fout-negatieven zijn gevonden in de tot dan toe 4700 gemeten cases. Het Expertteam is van mening dat een evaluatie van de betrouwbaarheid het sluitstuk van een compleet kwaliteitssysteem vormt, en dat, voorafgaand aan een doorstart, aan alle voorwaarden voor een kwalitatief geschikte testomgeving moet zijn voldaan.

Advies Expertteam:

Na het stoppen van de ademtest heeft VWS een expertteam ingericht. Het Expertteam is opgericht om gevraagd en ongevraagd advies te geven over de toepassingsaspecten en toepassingsproblemen bij de inzet van de Spironose Ademtest in GGD teststraten.

Ten aanzien van de robuuste verificatie is het expertteam twee vragen voorgelegd.

1. Hoeveel ademtesten moeten met RT-PCR gecontroleerd worden om een uitspraak te kunnen doen ten aanzien van de betrouwbaarheid?
2. Welk percentage fout-negatieven is acceptabel om de test als voldoende betrouwbaar te beschouwen voor gebruik in de GGD afnamelocaties?

Samengevat was het advies:

Het Expertteam zou graag zien dat de sensitiviteit van de ademtest 0.95 of hoger is, waarbij een waarde van 0.90 als ondergrens geldt. Het is expertteam van mening dat in eerste instantie gekeken moet worden naar het percentage fout-negatieve testen ten opzichte van alle uitgevoerde testen (als 1 minus sensitiviteit). Een fout-negatieve uitslag is een negatieve uitslag op de ademtest bij iemand die met de NAAT positief bleek te zijn. De noemer bestaat uit alle uitgevoerde testen.

Om statistisch overtuigend aan te kunnen tonen dat de sensitiviteit groter is dan 0.90 raadt het Expertteam u aan om in de opstartfase dubbel te testen tot minimaal 100 RT-PCR positieven zijn geïncludeerd. (Eénzijdige exacte binomiaaltoets; type I fout 0.05; type II fout ca. 0.18 bij sensitiviteit 0.97, ca. 0.66 bij sensitiviteit 0.95. Er mogen niet meer dan 4 fout-negatieven worden gevonden om aan te tonen dat de sensitiviteit minimaal 0.90 bedraagt).

Vraagstelling:

Bereikt de Ademtest een sensitiviteit van minimaal 0.90 voor SARS-CoV-2 infectie in vergelijking met de RT-PCR?

Doel robuuste verificatie:

1. Het vaststellen van de sensitiviteit van de Ademtest binnen het complete GGD testsysteem voor het uitsluiten van een corona besmetting.
2. Het vaststellen van de oorzaak van eventuele discrepanties tussen de Ademtest en de RT-PCR, met name het aantal fout-negatieven.

Opzet:

Een prospectieve, observationele studie in een geselecteerde GGD teststraat bij personen die zich regulier hebben aangemeld voor een coronatest. De personen zullen zowel met de Ademtest als met de RT-PCR worden getest, totdat het aantal van 100 RT-PCR positieve personen is bereikt.

Uitkomstparameters:

1. Het aantal discrepanties tussen Ademtest en RT-PCR;
2. Het aantal registratiefouten – *Afnemer neemt uitslag BreathBase niet correct over in CoronIT*;
3. Het aantal interpretatiefouten – *Afnemer had de testuitslag moeten verwerpen o.b.v. analyse van de ademcurve*;
4. Het aantal omgevingsfouten – *Fouten in omgeving (temperatuur, onstabiel internet, gebruik desinfectie alcohol etc.) veroorzaken een onbetrouwbare uitslag*;
5. Het aantal fout-negatieven veroorzaakt door registratiefouten;
6. Het aantal fout-negatieven veroorzaakt door interpretatiefouten;
7. Het aantal fout-negatieven veroorzaakt door omgevingsfouten;
8. Het aantal fout-negatieven veroorzaak door de Ademtest zelf;
9. Het totaal aantal metingen gesplitst o.b.v. analyse status BreathBase (Succesvol: Negatief & Onbepaald, Onzeker en Error)

Sample size:

Bij een prevalentie van 8-10% zullen 1000-1250 cliënten worden geïncludeerd.

Populatie:

Alle cliënten die binnen de inclusiecriteria van de Ademtest vallen (≥18 jaar, symptomaten en asymptomaten) zullen gevraagd worden of zij een Ademtest en een RT-PCR test willen ondergaan. Zij krijgen allen ongeacht de uitslag van de Ademtest een vervolgtest (RT-PCR). Indien de vervolgtest met een andere Nucleic Acid Amplification Test (NAAT), bijvoorbeeld een TMA, wordt uitgevoerd moeten de positieve uitslagen van deze vervolgtest worden bevestigd met een RT-PCR. Uitslag van de RT-PCR wordt meegenomen in de analyses. Discordante TMA en RT-PCR uitslagen worden apart geregistreerd voor klinische doeleinden (cliënt krijgt TMA uitslag door).

Methode:

Tijdens de robuuste verificatie wordt expliciet uit gegaan van de goede werking van de Ademtest. De Ademtest is in meerdere studies (training, validatie, externe validatie en externe validatie in een groep asymptomaten) succesvol gevalideerd. De robuuste verificatie dient als doel het totale Systeem te verifiëren inclusief het gebruik van de Ademtest en de invloed van omgevingsfactoren. Er zal gewerkt worden met twee mogelijke scenario's:

- **Scenario I**: Bovengenoemde opzet voor de robuuste verificatie volstaat en de performance blijkt goed te zijn (sensitiviteit is >0.90);
- **Scenario II**: Er worden >4 discrepanties gevonden (sensitiviteit <0.90) die niet te verklaren zijn door registratie-, interpretatie- of omgevingsfouten, waarna er goede reden is om klinische vragenlijsten toe te voegen aan de opzet.

Acceptatiecriterium en beleid:

Een sensitiviteit >0.90 van de Ademtest.

Hierbij onderscheiden we de volgende uitkomstscenario's (gerelateerd aan de berekende Systeem sensitiviteit):

a. **>95%** - Acceptatie criterium is gehaald: er kan verder gegaan worden met de uitrol, onder begeleiding steekproef monitoring.

b. **90-95%** - Acceptatie criterium is gehaald: er kan verder gegaan worden met de uitrol, onder begeleiding steekproef monitoring.

   - Aan de hand van de uitkomsten zullen de procedures in overeenstemming zo mogelijk verder worden geoptimaliseerd.

c. **<90%** - Acceptatie criterium is niet gehaald: er kan nog niet verder gegaan worden met de uitrol.

   i. Grootste deel fouten in registratie / interpretatie / omgevingsfactoren

      o Aan de hand van de uitkomsten zullen de procedures in overeenstemming zo mogelijk verder worden geoptimaliseerd.

   ii. Grootste deel fouten overig

- De robuuste verificatie wordt gecontinueerd en de afname van klinische vragenlijsten wordt toegevoegd aan de opzet. De oorzaak moet achterhaald worden.

De specificiteit is een belangrijke KPI, maar zal in deze fase geen acceptatiecriterium zijn. Omdat de ademtest uitsluitend als gecombineerde teststrategie wordt ingezet wordt een lagere specificiteit dan gangbaar als acceptabel gezien. De hoogte van de acceptabele specificiteit hangt af van de bredere context van hoe de ademtest binnen de GGD wordt ingezet in de bestrijding van de corona pandemie.

Data verzameling op basis van expertview

Van alle testuitslagen en omgevingsmetingen zal een expertview van de curves worden uitgevoerd.

Data verzameling op basis van expertview

De uitkomsten van de logthermometers zal worden vastgelegd in een database.

Analyse van de data

Voor analyse van de data en het koppelen van de verschillende bronnen verwijzen we naar het document: *210329 CONCEPT Rapportage robuuste verificatie ademtest.*