



Shortening the path to rare disease diagnosis by using
newborn genetic screening and digital technologies

SCREEN4CARE

Rudolf Blankart, Kompetenzzentrum für Public Management (KPM) an der Universität Bern & sitem-insel

Jana Zschüntzsch, Universitätsmedizin Göttingen

Yuen Man, Novo Nordisk Health Care AG



This project has received funding from the Innovative Medicines Initiative 2 Joint Undertaking (JU) under grant agreement No 101034427.
The JU receives support from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme and EFPIA.

IMI/IHI - Europas Partnerschaft für Gesundheit



European Federation of Pharmaceutical
Industries and Associations



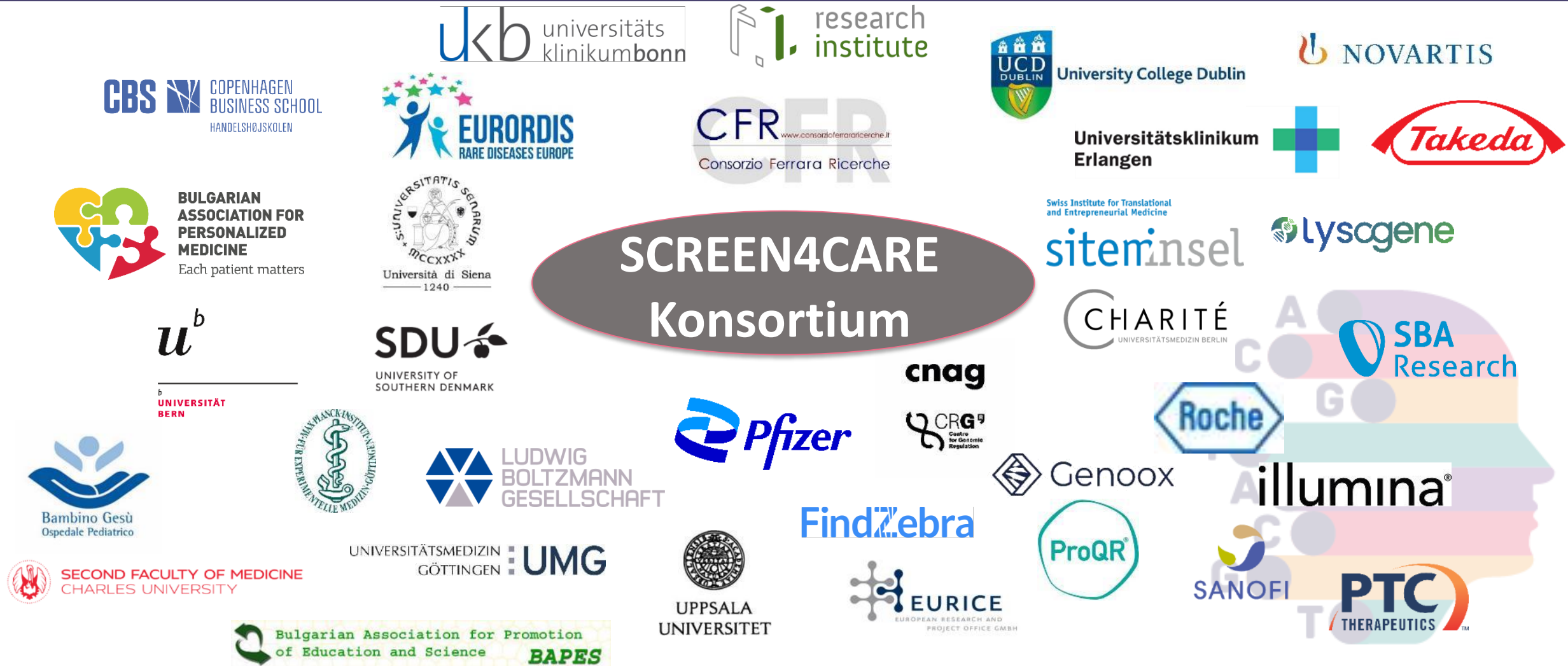
2,6 Mrd. € + 2,6 Mrd. €



- ✓ Erhöhung der Erfolgsquote bei klinischen Studien
- ✓ Verbesserung des Prozesses der Arzneimittelentwicklung
- ✓ Entwicklung neuer Therapien

- ✓ Entwicklung von Biomarkern für Diagnose und Behandlung
- ✓ Erhöhung der Erfolgsquote bei Impfstoffkandidaten
- ✓ Entwicklung von Instrumenten, Standards und Konzepten für die Bewertung von Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität

Das S4C Konsortium ist eine integrierte public-private Partnership, das gemeinsame Ziele verfolgt und patientenrelevante Ergebnisse produziert.



Unsere VISION ist es, das Leben von Patienten mit seltenen Krankheiten durch 3 Säulen zu verbessern:



1. Bündelung der Kompetenzen in der Diagnose seltener Erkrankungen und Aufbau eines europäischen Ökosystems für das Neugeborenencreening



2. Förderung eines nachhaltigen Rahmens für genetische Neugeborenen-Screenings auf seltene Krankheiten



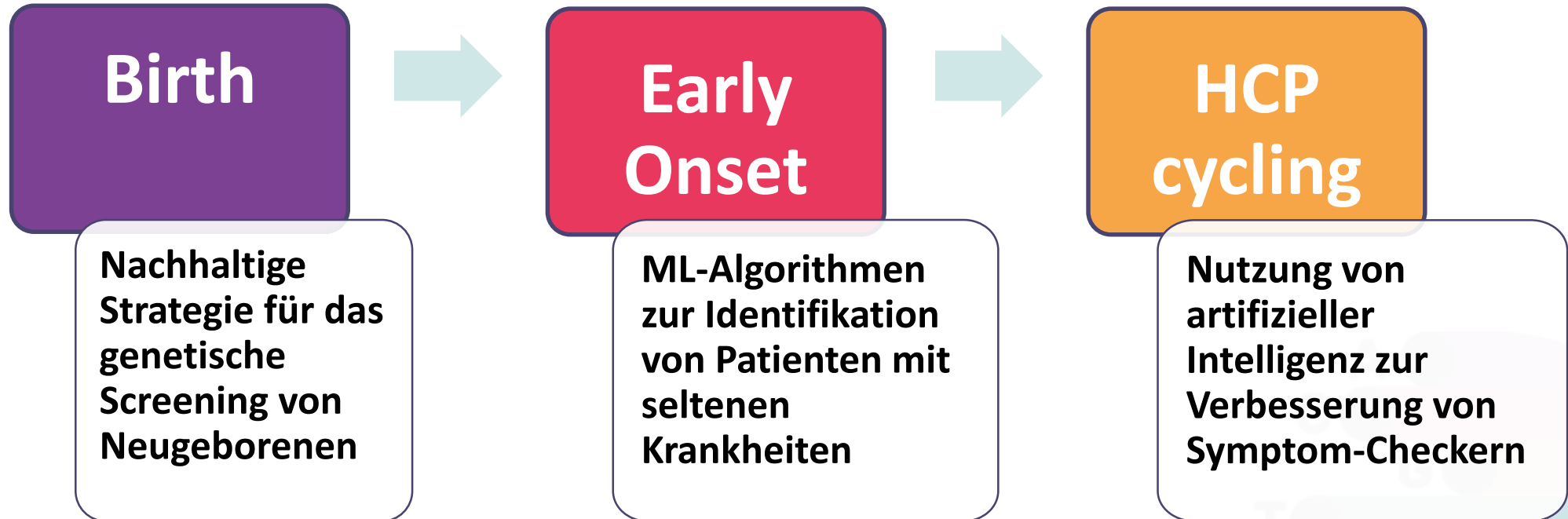
3. Verbesserung der Genauigkeit und Geschwindigkeit der Diagnose durch innovative digitale Tools



Sechs Arbeitspakete, um

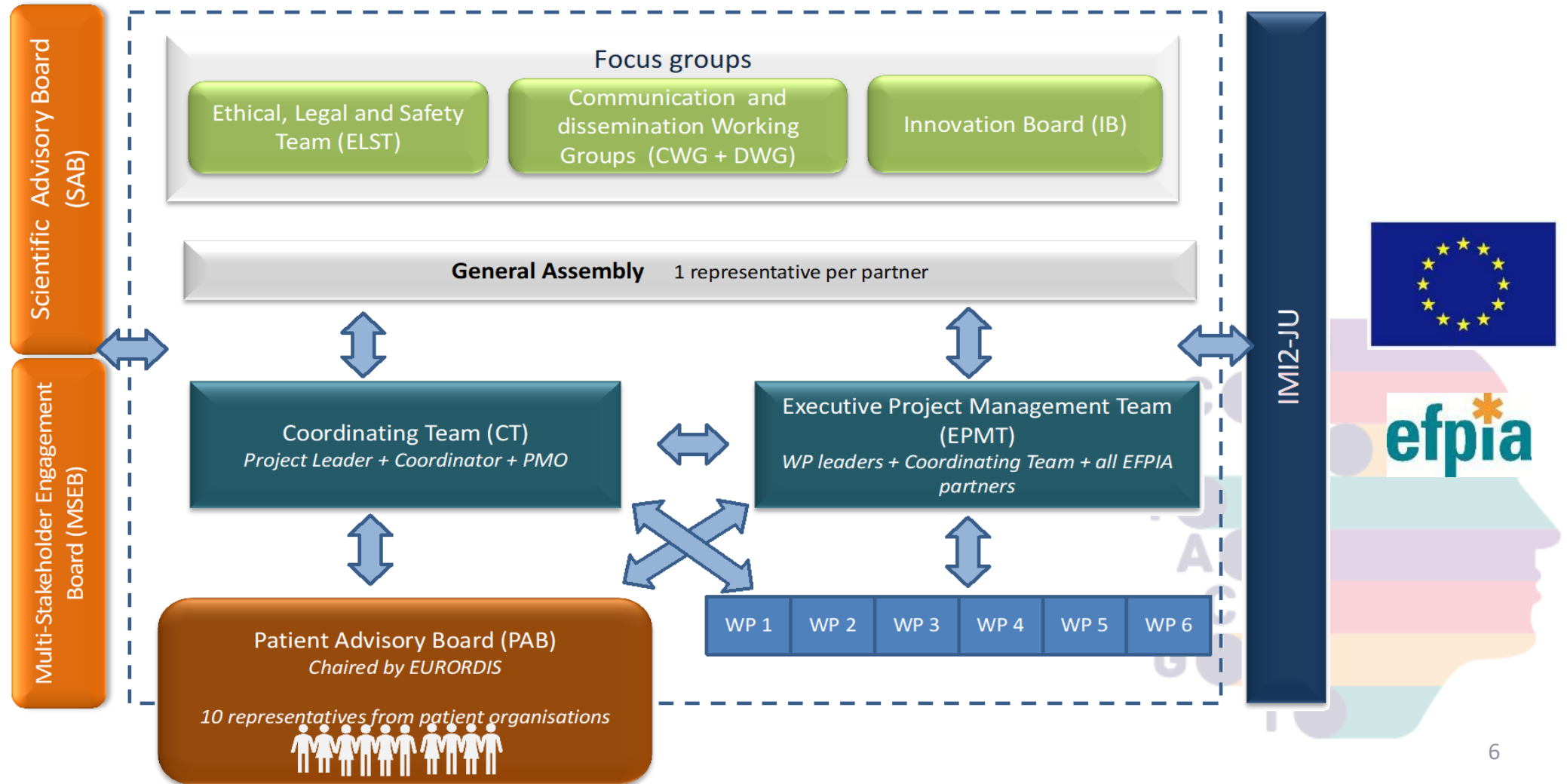
- Auf seltene genetische Krankheiten bei Neugeborenen zu screenen,
- Machine Learning Algorithmen zu entwickeln, die Daten elektronische Patientenakten nutzen und
- Symptom-Checker für Hausärzte und Patienten zu verbessern.

Die Odyssee zur Diagnose von Patienten mit seltenen Krankheiten



**Systematische Analyse konvergierender
Initiativen/Plattformen und RD-Datenquellen**

S4C Governance und Projektorganisation



Überblick über die Screen4Care-Arbeitspakete

WP1

- Systematischer Überblick über die RD-Ressourcen und Initiativen
- Setzen des geschäftlichen, rechtlichen und ethischen Rahmens

WP2/4

- Erstellung einer Metadatenbank für föderierte ML-Analysen
- (Weiter-)Entwicklung von ML-Algorithmen, um Patienten zu identifizieren

WP3

- 5 klinische Studien
- Screening von 18'000 Babies (whole genome) an 6 StaO
- Strategien für genetische NBS
- Kosteneffektivität

WP5

- Verbindung bestehender Symptom-Checker

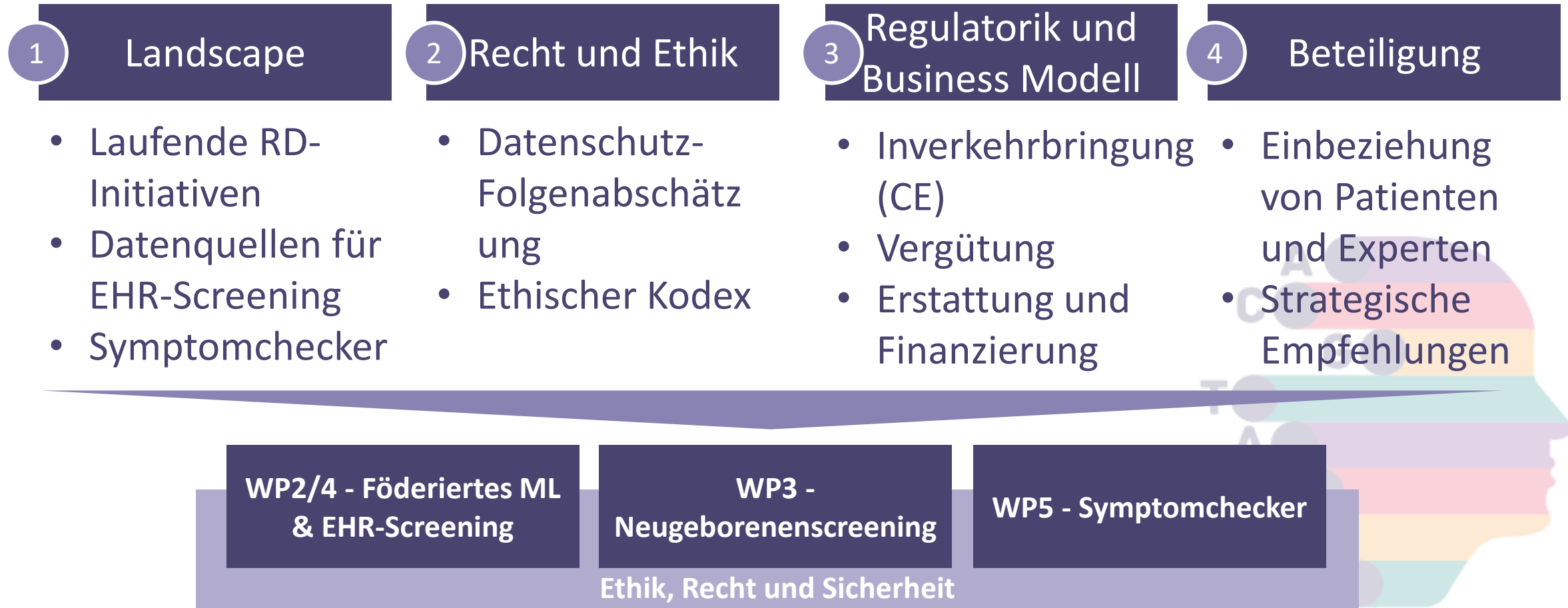
WP6

- Projektleitung
- Kommunikation
 - Verbreitung
 - Exploitation

Co-Creation und Open Innovation

Patienten (kürzere Zeit bis zur Diagnose), Gesundheitssystem (digitaler Wandel), Forschung (bessere Datenverfügbarkeit) Gesellschaft (geringere Belastung für Familienangehörige und Pfleger)

WP1



Digitale Technologien für seltene Erkrankungen (SE): Wandel in der Patientenversorgung & im medizinischen Fortschritt



unzählige seltene Erkrankungen (SE) existieren

Experten sind selten

Neue Therapien

Urlaub mit dem 9€ Ticket.

Touristen:

**OVER
6000**
distinct rare
diseases



Rare, complex, chronic, disabling, progressive, degenerative, often life-threatening



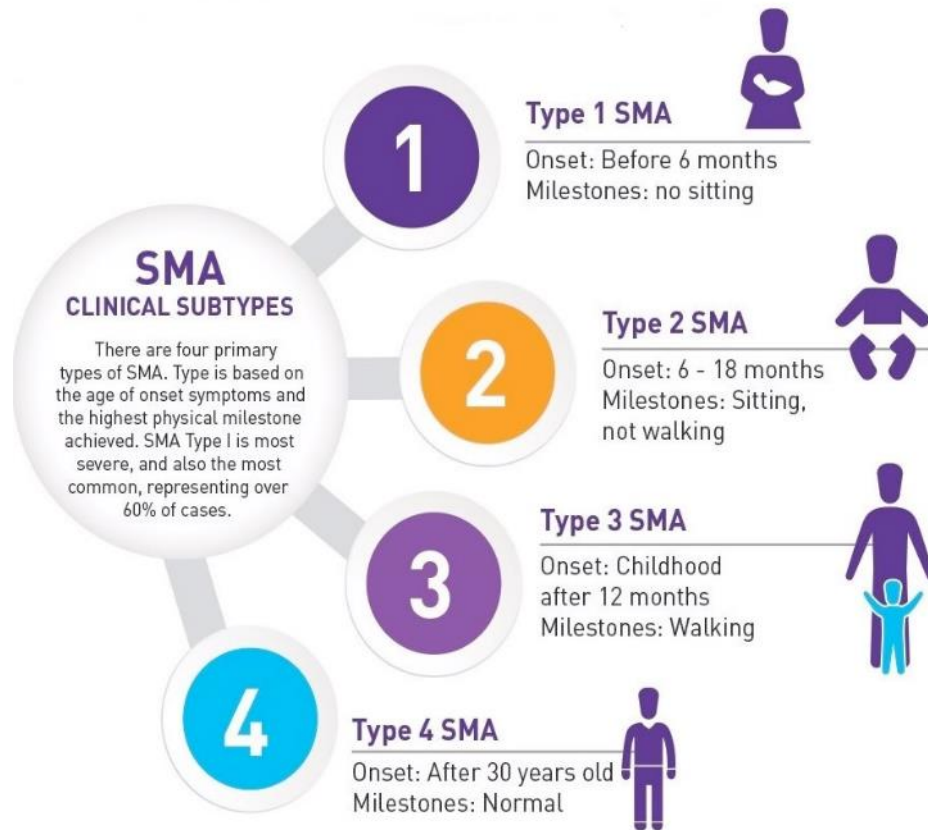
Knowledge,
diseases and
resources are scarce
to access

Few experts,
geographically scattered
Knowledge is fragmented

Wenn wir länger warten, wird die Kombination aus der Vielfalt der SE und der Fortschritt in der Wissenschaft unser Gesundheitssystem wie das 9€ Ticket treffen.

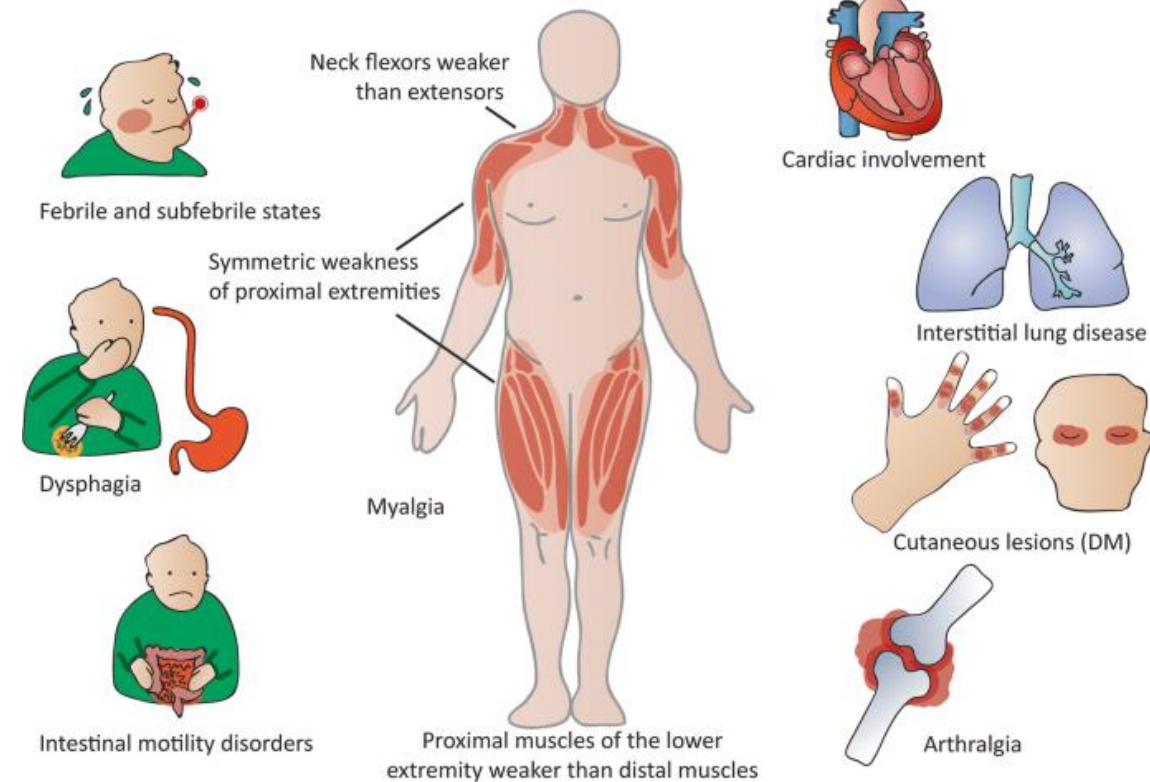
Rationale für den Einsatz von digitalen Technologien bei SE?

Spektrumserkrankungen



Multisystemerkrankungen

Bsp. Myositis



Potential medizinischer Informationen



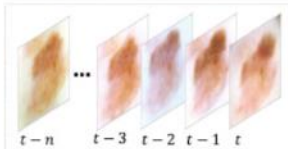
- Die komplette und kontinuierliche Aufzeichnung individueller medizinischer Daten ist medizinisch möglich.
- Die Technologie kann auf verschiedene Bereiche ausgedehnt werden
- Das hochqualitative Monitoring von großen Patientengruppen wird möglich.
- „Entsprechende Algorithmen könn(t)en medizinische Dienste ersetzen!?!“



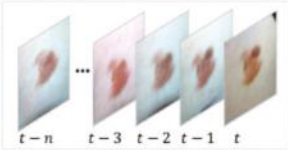
Prozessieren von Daten: Die Beurteilung erfolgt durch Algorithmen

Training datasets

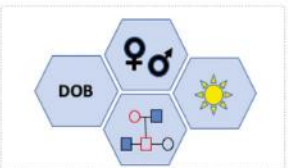
Sequential dermoscopic images



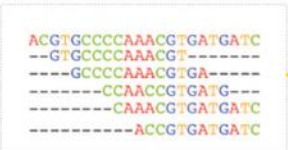
Feed data through time



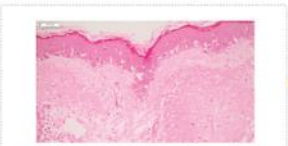
Sequential clinical images



Metadata



Biomarkers



Whole-skin image capture

Histopathology images

Die Performance der Algorithmen hängt von der Größe und Qualität von Datensätzen ab



Lessons learnt

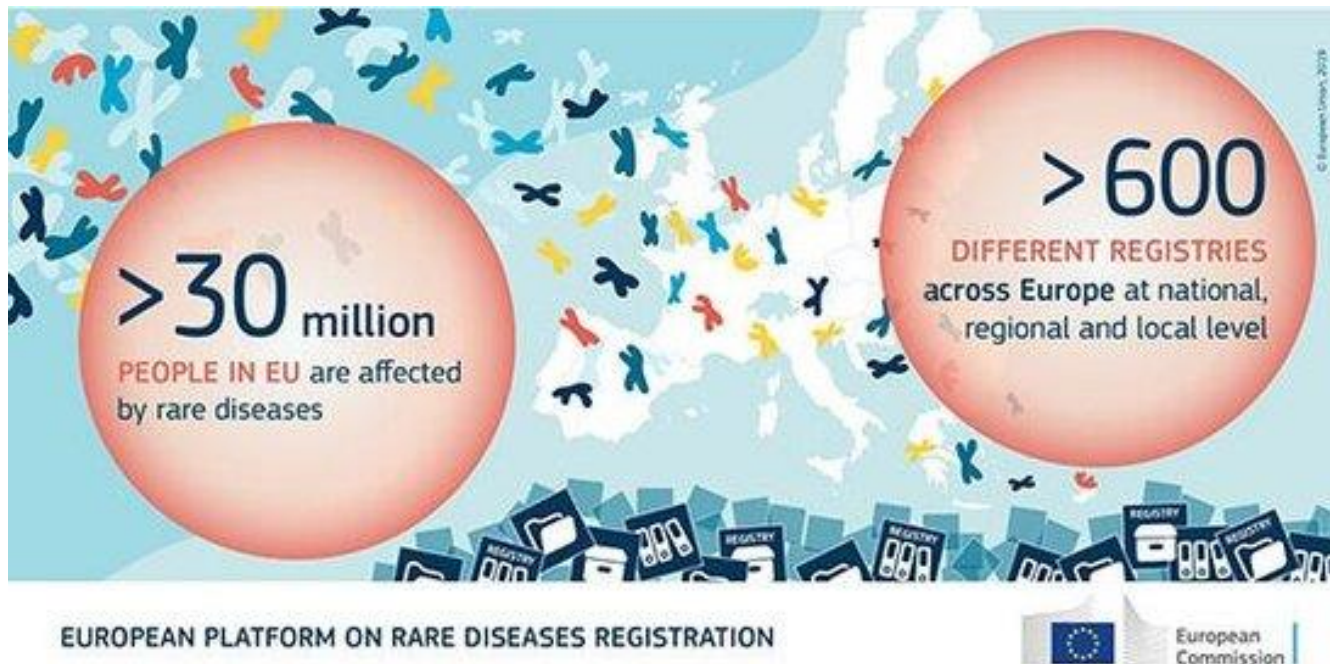


Digitale Vorbereitung

1

Landschaftsanalyse

- Laufende SE Initiativen
- **Vorhandene Datenquellen & deren Nutzbarkeit**
- Vorhandene Algorithmen



NHS EHR

Krankenkassendaten

Persönliche Patientenkrankenakten= EPR
(e.g. ELGA in AT oder ePA in D)

HIS (institutional EHR)

Pharmaindustriebasierte Datenbanken

Digitale Vorbereitung

1

Landschaftsanalyse

- Laufende SE Initiativen
- **Vorhandene Datenquellen & deren Nutzbarkeit**
- Vorhandene Algorithmen

Metadatenrepositorien

- Entwicklung einer Infrastruktur für Metadatenrepositorien
- Einhaltung von GDPR-Prinzipien
- Ermöglichen einer Kohortenselektion &
- Aufbau eines nutzerfreundlichen Interface

Interoperabilität

- Entwicklung bzw. Nutzung eines "European Common Data Model"
- "Mapping" und Integration von Datenquellen



Interoperability: layers

PERSPECTIVE

OPEN

npj Digital Medicine (2019)2:79 ; <https://doi.org/10.1038/s41746-019-0158-1>

Why digital medicine depends on interoperability

Moritz Lehne , Julian Sass , Andrea Essenwanger , Josef Schepers  and Sylvia Thun^{1,2,3}

„Interoperability is the ability of two or more systems or components to exchange information and to use the information that has been exchanged“

Technical interoperability:
ensures basic data exchange capabilities between systems

Semantic interoperability:
is the domain of medical terminologies, nomenclatures, and ontologies

Syntactic interoperability: specifies the format and structure of the data

Organizational interoperability



Datenqualität

Welche Datensets sind verfügbar?

e.g.

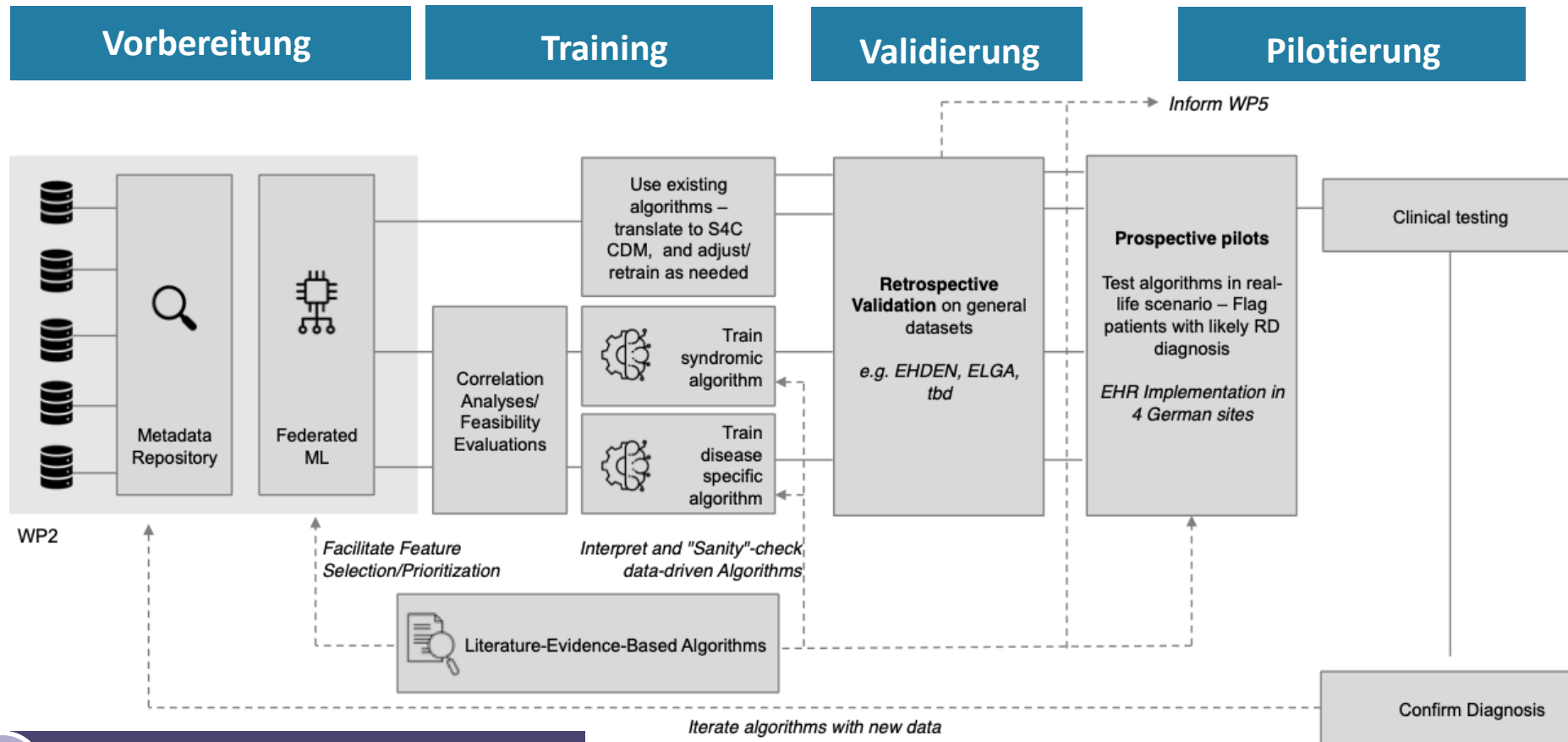
- ERDRI-CDS
- SDM-MR (F)
- U-Heft (D)

Common Data Set for European Rare Diseases Registration Infrastructure (ERDRI-CDS)

GROUP	E. No.	ELEMENT NAME	ELEMENT DESCRIPTION	CODING	COMMENT
1. Pseudonym	1.1.	Pseudonym	Patient's pseudonym	☐ String	The JRC is working on providing a pseudonymisation tool to the registries
2. Personal information	2.1.	Date of birth	Patient's date of birth	☐ Date (dd/mm/yyyy)	
	2.2.	Sex	Patient's sex at birth	☐ Female	
				☐ Male	
				☐ Undetermined	
3. Patient Status	3.1.	Patient's status	Patient alive or dead	☐ Alive	If dead then answer question 3.2
				☐ Dead	
				☐ Lost in follow-up	
				☐ Opted-out	
4. Care path-way	3.2.	Date of death	Patient's date of death	☐ Date (dd/mm/yyyy)	
5. Disease history	4.1.	First contact with specialised centre	Date of first contact with specialised centre	☐ Date (dd/mm/yyyy)	
	5.1.	Age at onset	Age at which symptoms/signs first appeared	☐ Antenatal	
				☐ At birth	
6. Diagnosis				☐ Date (dd/mm/yyyy)	http://www.orphadata.org/cgi-bin/inc/product1.inc.php
				☐ Undetermined	
	5.2.	Age at diagnosis	Age at which diagnosis was made	☐ Antenatal	
				☐ At birth	
				☐ Date (dd/mm/yyyy)	
				☐ Undetermined	
7. Research	6.1.	Diagnosis of the rare disease	Diagnosis retained by the specialised centre	Orpha code (strongly recommended – see link) / Alpha code/ ICD-9 code/ ICD-9-CM code / ICD-10 code	http://www.hgvs.org
	6.2.	Genetic diagnosis	Genetic diagnosis retained by the specialised centre	International classification of mutations (HGVS) (strongly recommended – see link) / HGNC / OMIM code	
	6.3.	Undiagnosed case	How the undiagnosed case is defined	☐ Phenotype (HPO)	
				☐ Genotype (HGVS)	
8. Disability	7.1.	Agreement to be contacted for research purposes	Patient's permission exists for being contacted for research purposes	☐ YES	If YES answer question 7.4
	7.2.	Consent to the reuse of data	Patient's consent exists for his/her data to be reused for other research purposes	☐ NO	
	7.3.	Biological sample	Patient's biological sample available for research	☐ YES	
	7.4.	Link to a biobank	Biological sample stored in a biobank	☐ NO	
8. Disability	8.1.	Classification of functioning/disability	Patient's disability profile according to International Classification of Functioning and Disability (ICF)	☐ YES (if appropriate use link)	https://directory.bbmri-eric.eu
	18.1			☐ NO	
				☐ Disability profile / Score	http://www.who.int/classifications/icf/whodasii/en/



Pilot für SE: Wie bringt man die Algorithmen in das wahre Leben ?



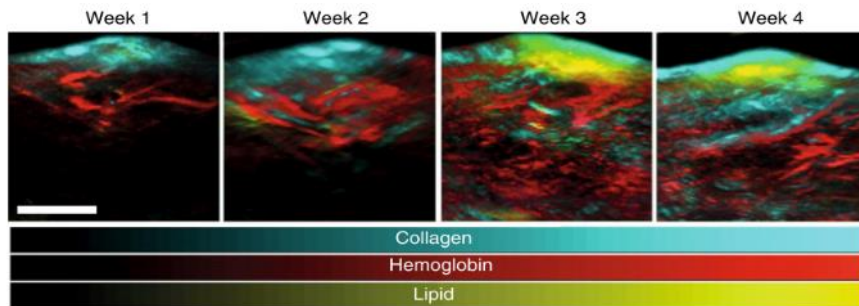
- € Nachweis der Kosteneffizienz
- Effekt auf Teilnehmer

Deep phenotyping mit neuen bildgebenden Verfahren



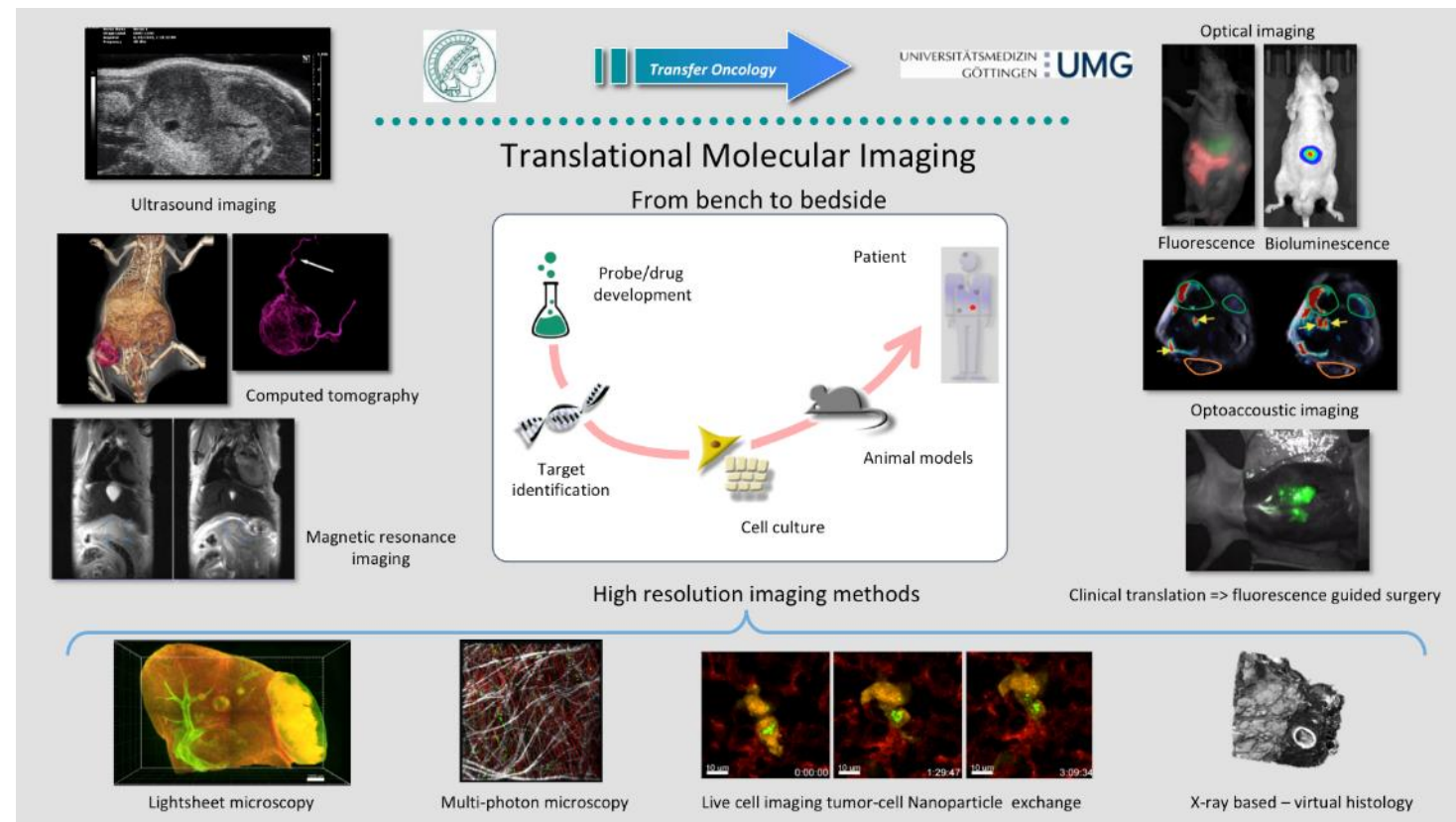
Neue bildgebende Verfahren

Nicht-invasive Bildgebung MSOT



Regensburger, .. Knieling, Nature Medicine 2019

Hochauflösende Bildgebungsverfahren



Arbeitsgruppe „Translationale molekulare Bildgebung“, Prof. Frauke Alves, MPinat Göttingen, DE

Zusammenfassung

Die diagnostischen Optionen für SE ändern sich.

Hervorragende Leistungen bei digitalen Technologien sind nur möglich mit Interoperabilität und guter Datenqualität.

Die Geschwindigkeit der Umsetzung ist ein entscheidender Faktor.

Nur interdisziplinäre Arbeit wird Erfolg haben.



S4C CLINICAL STUDIES

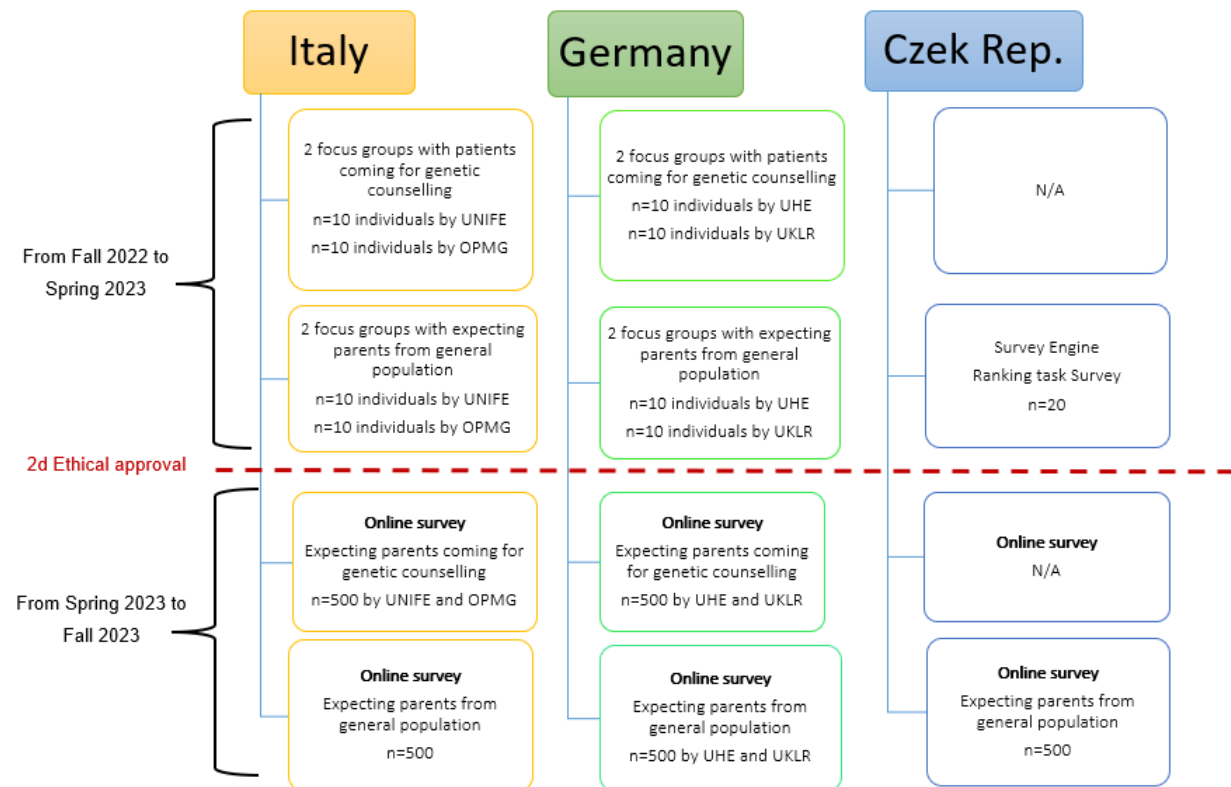
1. Newborn screening pilot study for TREATable Rare Diseases
2. Newborn screening pilot study for ACTionable Rare Diseases
3. Early symptomatic whole genome sequence screening
4. Piloting algorithmic EHR Screening Model
5. Phenotyping imaging with multispectral optoacoustic tomography



3.1 Stakeholder preference assessment for a sustainable and ethical NBS

CURRENT STATUS:

- Systematic Literature Review
- Survey of patient preference



Selection criteria for TREAT panel

TREATability

Scoring	Definition
YES	Approved drug treatment (EMA) incl. gene therapy and/or other treatment/intervention (drug, diet, bone marrow transplantation, supplements, vitamins, etc) that is recommended by guidelines (at least for a subgroup of the disease) and Treatment available in Germany and Italy
NO	All genes/diseases not fulfilling the criteria above



Selection criteria for TREAT panel

disease onset	
2	Predominantly paediatric onset of disease
1	Spectrum of onset across age groups, difficult to predict onset/limited knowledge about natural
0=No	Mainly adult onset (> 18 years)

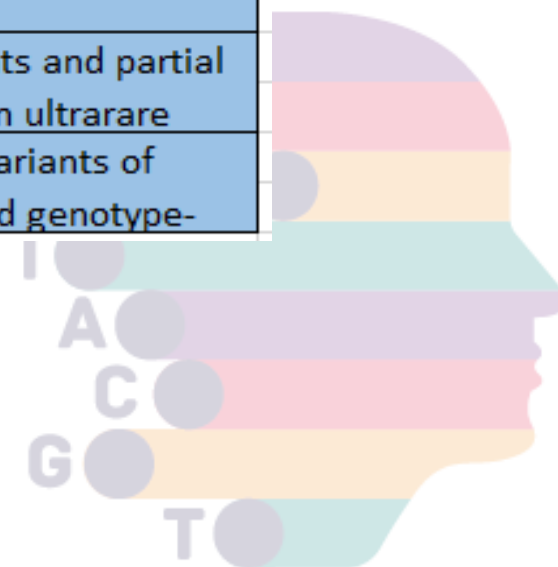
disease severity	
2	Most likely to cause significant health problem
1	Spectrum of severity, difficult to predict
0=No	Not causing significant health problem

penetrance	
2	Penetrance > 80%
1	Intermediate penetrance (20-80%)
0=No	Low penetrance (< 20%)

clinical validity	
2	known pathogenic variants with clear phenotype-genotype correlation
1	genes with known pathogenic variants and partial genotypephenotype correlation (as in ultrarare
0=No	genes with only benign variants or variants of unknown significance, no established genotype-

Genetic feasibility

Scoring	Definition
YES	significant number of pathogenic variants annotated in database, detectable by our comprehensive NGS approach
NO	Non-mendelian inheritance, not identifiable by chosen NGS approach



Applying further S4C treat criteria

1. Standardized gene names and disease terms
2. Identifying duplicates
3. Adding gene size
4. Alignment with heat map from application
5. Alignment with existing NBS programmes and approved orphan drugs
6. Applying missing scoring criteria manually
7. Genetic feasibility (Illumina)



Thank you very much for your attention!

- Visit us on www.screen4care.eu
- Follow us on
 - LinkedIn: [@Screen4Care](https://www.linkedin.com/company/screen4care)
 - Twitter: [@Screen4Care](https://twitter.com/Screen4Care)
- Visit IMI on www.imi.europa.eu
- All communication in this presentation reflect the authors' views and neither IMI, nor the EU, EFPIA or any associated partner are responsible for any use made of the information presented

