

# Ein Modell (PHREND®) zur Prädiktion des künftigen Therapieverlaufs bei schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS)



Braune S1, van Hövell P2, Grimm S2, Drewek A2, Stühler E2, Bergmann A1, NTD Study Group1

1 NeuroTransData Netzwerk, Neuburg an der Donau

2 PricewaterhouseCoopers Digital Services, Zürich

**Hintergrund:** Individuelle Entscheidungen zur Therapie der RRMS müssen komplexe Nutzen/Risiko-Abwägungen der verfügbaren Therapieoptionen, Anamnese und aktuelle klinische Situation des Patienten, Präferenzen von Arzt und Patient integrieren. Klinische Studien mit einem aktiven Comparator bzw. Plazebo können für individuelle Entscheidungen nur sehr limitierte Informationen für wenige definierte Patientengruppen über zumeist nur 2 Jahre bieten.

**Ziel:** Entwicklung einer Patienten-individualisierten prädiktiven Entscheidungshilfe durch Berechnung der Wahrscheinlichkeiten für Schubfreiheit bzw. Freiheit von einer 3-Monate-bestätigten EDSS-Progression (3mEP)\* je nach DMT-Auswahl bezogen auf den bisherigen individuellen Verlauf der RRMS.

**Datenbasis:** 18947 RRMS Patienten, 2354 Therapiezyklen der NeuroTransData MS Datenbank mit Patienten mit

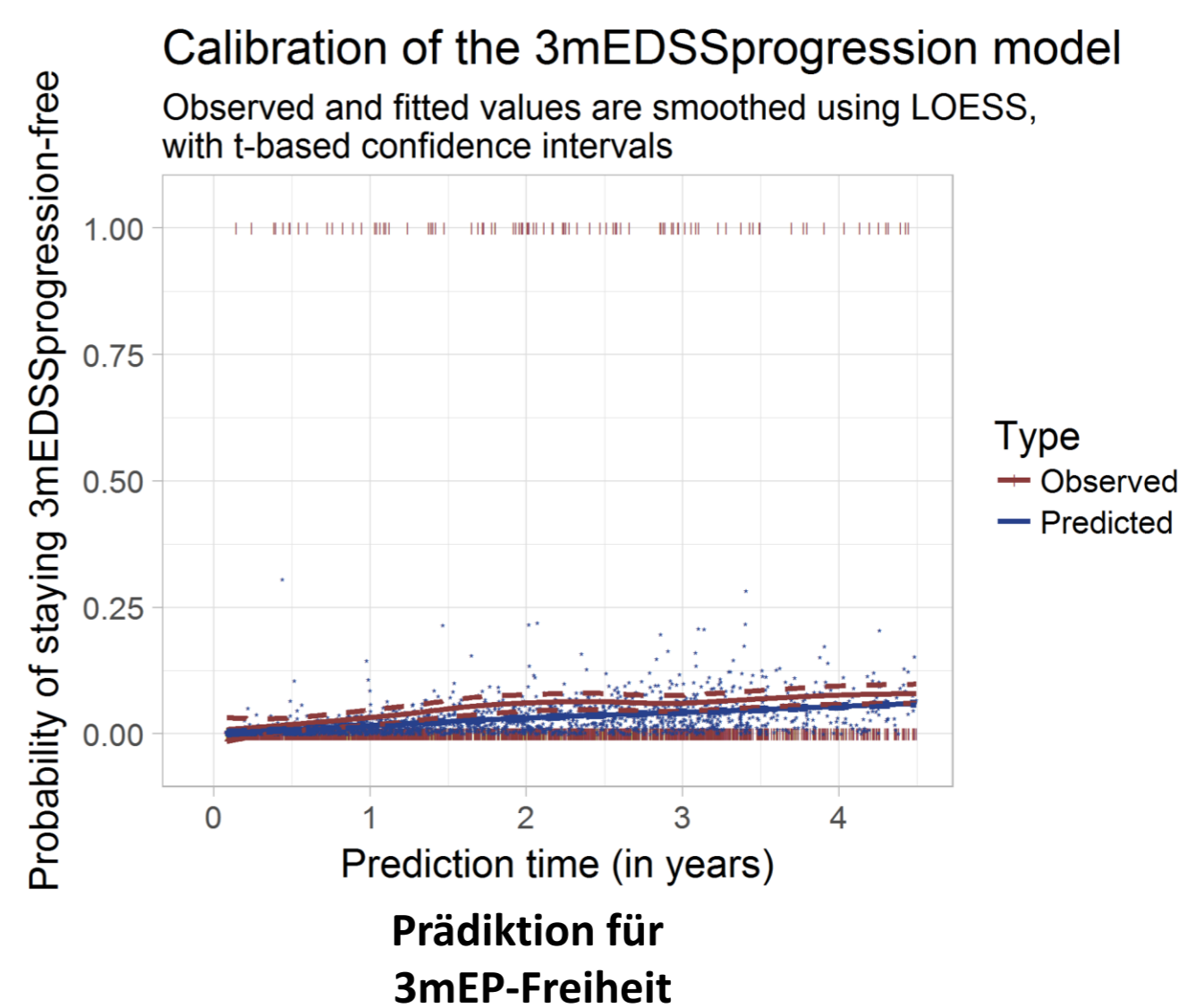
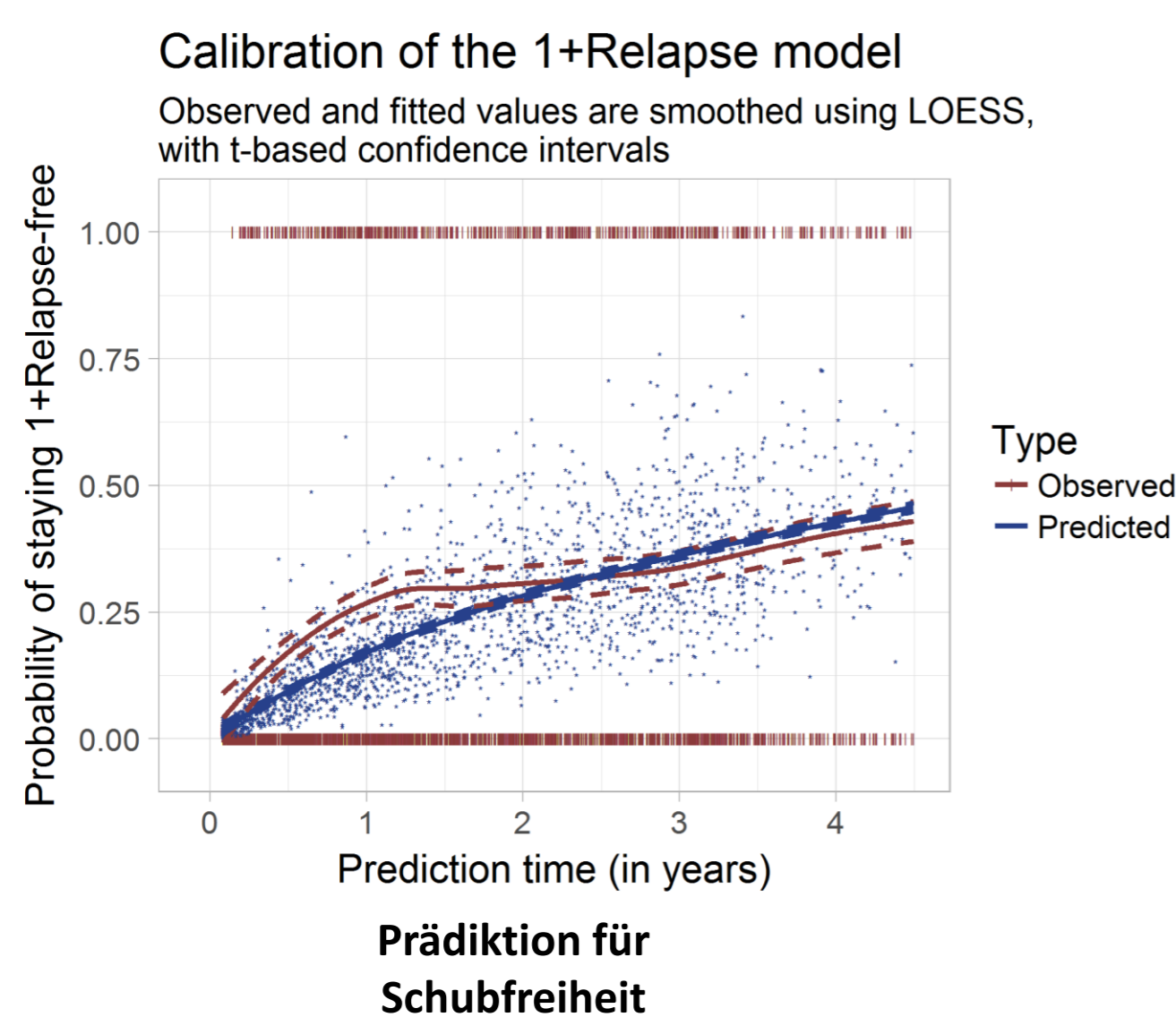
- Alter  $\geq 18$  Jahre,  $\geq 2$  EDSS-Messungen und EDSS  $< 6$  zu Beginn der Therapie
- Therapiebeginn ab 01.01.2009 und  $> 6$  Monate nach Diagnosestellung der RRMS

**Parameter in den Modellen:** Geschlecht, Alter, aktuelle DMT, vorherige first/second line DMT, Dauer der aktuellen Therapie, Anzahl DMT seit Diagnose RRMS, Dauer der RRMS, aktueller EDSS, Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, Zeit seit letztem Schub.

**Statistische Modelle:** Für die Zielgrößen Auftreten von Schüben bzw. einer 3mEP\* wird ein generalisiertes lineares Modell mittels Bayesschen Methoden geschätzt, das sowohl den Clustereffekt von multizentrischen Studien als auch die variierenden Therapielaufzeiten im Datensatz berücksichtigt. Als Wahrscheinlichkeiten für die Zielgrößen werden eine negativ Binomiale Verteilung bzw. eine Binomiale Verteilung angewendet. Die Modelle werden mittels 10-facher Kreuzvalidierung getestet. Zusätzlich wurden 10% der Daten vorab als Testdaten ausgeschlossen und nach Abschluss der Modellentwicklung ausgewertet. Als Qualitätsmass werden für die Präzision der Vorhersage jedes Modells die mittleren Quadrate des Vorhersagefehlers (Brier score) und für die Validität der Diskrimination den Harrells Concordance-Index ausgewertet. Prognostische Vergleichsmodelle basierend auf lediglich der Häufigkeit der in der Datenbank beobachteten Schübe oder CDP per Therapie werden implementiert.

\* **Definition 3mEP:** dauerhafte Erhöhung des EDSS in Zusammenhang mit einem Schub. Die Progression wird durch mindestens eine weitere Messung nach mehr als 3 Monaten bestätigt. Dabei wird unterschieden ob der bisherige EDSS Wert kleiner oder gleich 5.5 (Erhöhung um mindestens 1 EDSS Punkt) oder grösser (mindestens 0.5 EDSS Punkt) ist.

## Genauigkeit der Prädiktion: (mittels Brier score)



**Validität der Prädiktion:** Harrells Concordanz- (C)-Index (0.0 = keine Diskrimination, 1.0 = perfekte Diskrimination) und Brier score (BS) (0.0 = perfekte Prädiktion, 1.0 = keine Prädiktion)

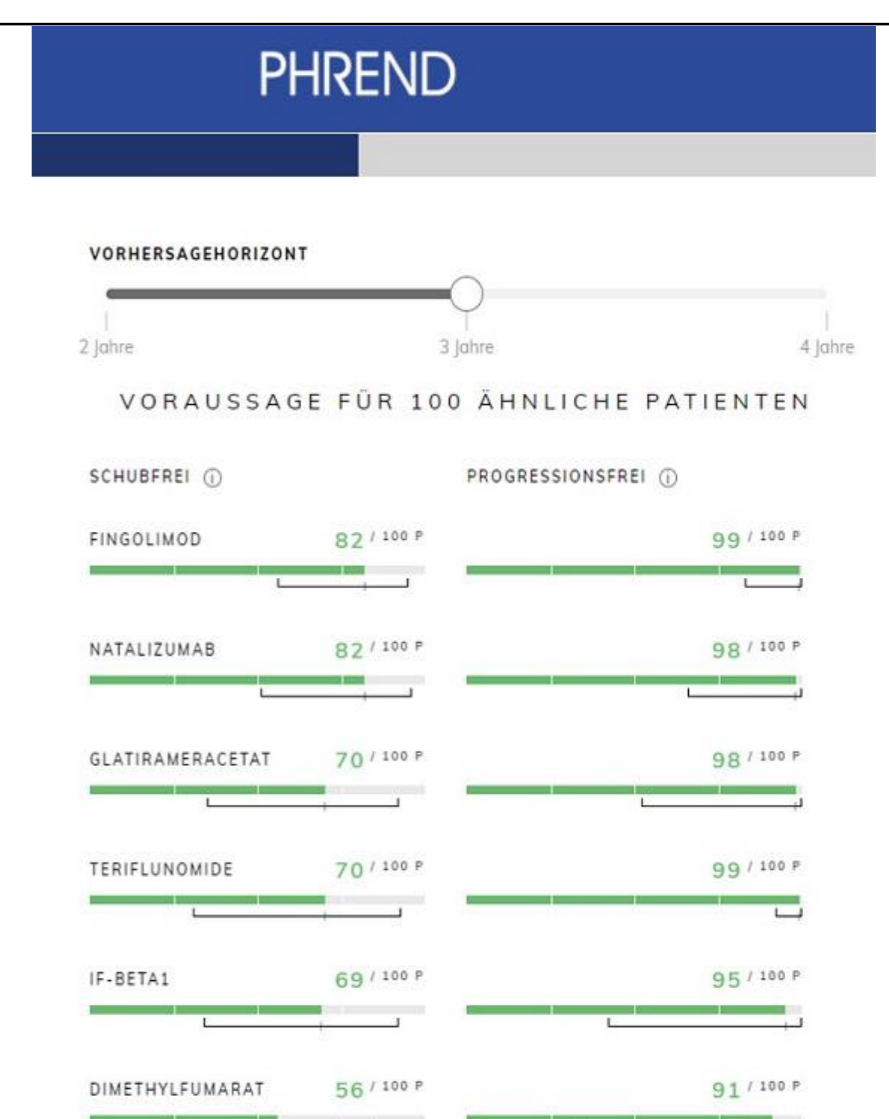
Prädiktion	Trainingsdaten		Validierungsergebnisse Trainingsdaten		10% Testdaten	
	C-Index	BS	C-Index	BS	C-Index	BS
Schubfreiheit	0.67±0.00	0.18±0.01	0.61±0.04	0.19±0.01	0.61±0.04	0.19±0.02
3mEP-Freiheit	0.73±0.01	0.04±0.01	0,56±0.11	0.04±0.01	0.41±0.11	0.04±0.01

## Ergebnisse:

Anhand der individuellen Patientendaten errechnet PHREND® prädiktiv für einen einzelnen Patienten für jedes der verfügbaren DMT die Wahrscheinlichkeiten für Schubfreiheit und Progressionsfreiheit über einen wählbaren Zeitraum zwischen 2 und 4 Jahren. Die Ergebnisse werden hierarchisch dargestellt.

Die Streubreite der Ergebnisse wird durch die unterlegten Balken mit Darstellung der 95% Kreditabilitätsintervalle transparent gemacht.

Die Graphik unterstützt den Datenvergleich in der Diskussion der Therapieauswahl zwischen Arzt und Patient. Die Auswahlentscheidung wird dokumentiert und elektronisch abgespeichert.



## Zusammenfassung:

Qualifizierte Real-world-evidence Daten des NTD MS Registers zusammen mit modernen statistischen Methoden ermöglichen die validierte prädiktive Vorhersage der Ereigniswahrscheinlichkeit für Schubfreiheit bzw. 3mEP-Freiheit über einen Zeitraum von bis zu 4 Jahren je nach DMT-Auswahl für einen einzelnen Patienten auf Grundlage seines bisherigen individuellen Krankheitsverlaufs.

**PHREND® (Predictive Healthcare with Real-world Evidence for Neurological Disorders)** unterstützt so mit wissenschaftlich fundierter Transparenz den Entscheidungsprozess zwischen Arzt und Patient für die individuell optimale DMT Auswahl bei Versagen der Vortherapie. PHREND® trägt so zur Verbesserung der Krankheitskontrolle, der Ressourcenallokation und zur Senkung direkter und indirekter Kosten bei. Weitere Untersuchungen zur internen und externen Validierung von PHREND® sind geplant.

Die Finanzierung dieses Projektes erfolgte ausschließlich durch PwC und NTD.