

# PHREND®: Kohorten-basierte externe Validierung der Prädiktion des Verlaufes der schubförmig remittierenden Multiplen 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:** PHREND® unterstützt gemeinsame Entscheidungsprozesse von Arzt und Patienten mit RRMS durch die Prädiktion von personalisierten Wahrscheinlichkeiten für Schubfreiheit bzw. Freiheit von einer 3-Monate-bestätigten EDSS-Progression (3mEP)\* für die verfügbaren krankheitsmodifizierenden Therapien (DMT) bezogen auf den bisherigen individuellen Verlauf der RRMS. Die interne Validierung der mittels eines generalisierten linearen Modells mittels Bayesscher Methoden berechneten Ergebnisse hatte bereits die Validität des Modells gezeigt (Braune et al. 2017).

**Ziel:** Validierung von PHREND durch externe Kohorten-basierte Daten

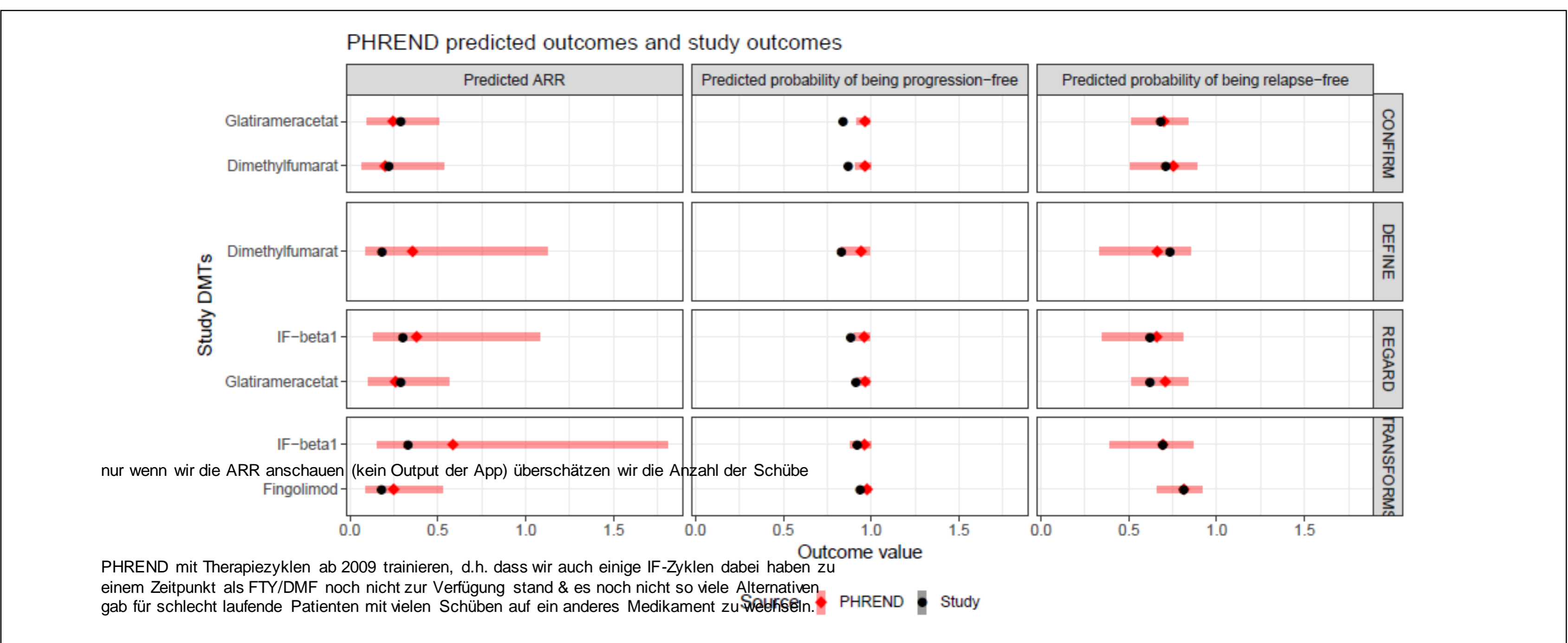
**Datenbasis PHREND® :** 18947 RRMS Patienten, 2354 Therapiezyklen der NeuroTransData MS Datenbank mit Patienten mit Alter  $\geq 18$  Jahre,  $\geq 2$  EDSS-Messungen und EDSS  $< 6$  zu Beginn der Therapie mit Therapiebeginn ab 01.01.2009 und  $> 6$  Monate nach Diagnosestellung der RRMS

**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.

**Externe Kohorten-Daten:** Publierte Ergebnisse der aktiven Therapiegruppen der klinischen Studien CONFIRM (Dimethylfumarat, Glatirameracetat), DEFINE (Dimethylfumarat), REGARD (Interferon- $\beta$ , Glatirameracetat), TRANSFORMS (Interferon- $\beta$ , Fingolimod)

**Statistische Modelle:** Für jede Studie wurden aus der NTD-MS Datenbank Patientenkohorten identifiziert, die in den klinischen Charakteristika den Patientenkohorten der Studien entsprachen. Für die NTD-Kohorten wurden die jährliche Schubrate unter der jeweiligen Substanz, sowie mittels des PHREND® Algorithmus die Wahrscheinlichkeiten für Schubfreiheit bzw. Freiheit von einer 3-Monate-bestätigten EDSS-Progression (3mEP) unter dem jeweiligen Medikament errechnet und mit den Studienergebnissen verglichen.

\* **Definition 3mEP:** dauerhafte Erhöhung des EDSS. 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 Punkte) ist.



## Ergebnisse:

Der Vergleich der Ergebnisse für die jährliche Schubrate (ARR) zeigt eine gute Übereinstimmung der Mittelwerte für die Studienkohorten und die NTD-Populationen mit der Tendenz höherer ARR in den real-world Daten. Dies reflektiert die Therapieverläufe ab 2009 mit historisch bedingt höheren Schubraten. Die Ergebnisse für die publizierten Wahrscheinlichkeiten für Schubfreiheit bzw. Freiheit von 3mEP der Studienkohorten und der durch den PHREND® Algorithmus errechneten Werte der NTD Populationen zeigen eine gute Übereinstimmung für beide Wirksamkeitsparameter mit nahezu identischen Ergebnissen. Die Vorhersagen von PHREND® auf Grundlage von real-world-Daten sind konsistent mit den Ergebnissen aus vier klinischen Studien mit sieben aktiven Therapiearmen. Dies sind die ersten Ergebnisse zur externen Validierung des PHREND® Modells, die die Validität und Robustheit des Modells belegen. Weitere externe Validierungen auch mit individuellen Patientendaten erfolgen.

## Literatur:

Braune et al. 2017 [https://onlinelibrary.electrics-congress.eu/electrics/2017/ACTRIMS-ECTRIMS2017/200578/stefan.braune.model.28phrend29.for.personalized.prediction.of.treatment.response.html?f=media=3\\*speaker=642350\\*listing=4\\*browseby=8](https://onlinelibrary.electrics-congress.eu/electrics/2017/ACTRIMS-ECTRIMS2017/200578/stefan.braune.model.28phrend29.for.personalized.prediction.of.treatment.response.html?f=media=3*speaker=642350*listing=4*browseby=8)  
 CONFIRM study: Fox et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. N Engl J Med. 2012 Sep 20;367(12):1087-97.  
 DEFINE study: Gold et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2012 Sep 20;367(12):1098-107.  
 REGARD study: Miko et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2008 Oct;7(10):903-14.  
 TRANSFORMS study: Cohen et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010 Feb 4;362(5):402-15.

## 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.