

Schlussbericht

„ERACoSysMed2-Verbundprojekt: prediCt – Mathematische
Modellierung von TKI-Effekten und Immunantworten zur
Vorhersage patientenspezifischer Behandlungsdynamiken in
der CML – Deutsches Teilprojekt A“

Förderkennzeichen:

031L0136A

Förderzeitraum:

01.07.2018 – 31.12.2021

Zuwendungsempfänger:

Technische Universität Dresden

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

I. Kurzbericht

1. Ursprüngliche Aufgabenstellung

Die chronische myeloische Leukämie (CML) ist eine Erkrankung des blutbildenden Systems, für die so genannte Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) als effiziente, gezielte Therapie zur Verfügung stehen. Die TKI-Behandlung ermöglicht zwar eine Kontrolle der Krankheit, es ist jedoch noch unklar, ob und für welche Patient:innen eine endgültige Heilung erreicht werden kann und inwieweit immunologische Faktoren den Erfolg der Behandlung beeinflussen. Insbesondere ist es immer noch ein Problem zu entscheiden, ob und wann die TKI-Therapie bei Patient:innen, die langfristig gut auf die Therapie ansprechen, beendet und das damit verbundene Rückfallrisiko minimiert werden kann.

Im Rahmen des *prediCt*-Konsortiums haben wir es uns zur Aufgabe gestellt, ausgehend von Datensätzen aus verschiedenen klinischen Studien mathematische Modelle zu entwickeln, die die Interaktion von leukämischen Zellen und immunologischen Effekten explizit berücksichtigen und spezifische Vorhersagen für einzelne Patientenverläufe ermöglichen. Diese Modelle sollten zusammen mit klinischen Daten in eine spezielle Softwareumgebung integriert werden, die für die Unterstützung der klinischen Entscheidungsfindung im Hinblick auf die Bewertung des Rückfallrisikos und die Planung der TKI-Behandlung auf der Ebene einzelner Patient:innen geeignet ist. Unser Ziel war es, eine computergestützte Arbeitsumgebung zu erarbeiten, welche zu einer besseren und effizienteren, personalisierten Behandlung der CML beiträgt. Unser Vorgehen kombiniert dabei die standardisierte klinische Datenerfassung und -verwaltung mit mathematischer Modellierung und softwarebasierten Vorhersagen.

2. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde

In der großen Mehrheit der Patient:innen ist eine CML durch die Expression des BCR-ABL-Fusionsproteins in nahezu allen malignen Zellen gekennzeichnet. Diese ist kausal für die Manifestation der Leukämie verantwortlich. Die Spezifität der TKI gegen das BCR-ABL-Protein ermöglicht eine gezielte Therapie der CML, die seit der Einführung der ersten Generation von TKIs (Imatinib) Anfang der 2000er Jahre die 5-Jahres-Überlebensrate auf über 95 % erhöht hat. Obwohl damit eine sehr wirksame Behandlung der CML zur Verfügung steht, ist die quantitative Vorhersage des Behandlungserfolges für einzelne Patient:innen immer noch eine große Herausforderung.

In verschiedenen klinischen Studien (die teilweise von Partnern unseres Konsortiums koordiniert wurden) konnte gezeigt werden, dass bei optimalem Therapieansprechen und nach einer mehrjährigen Behandlungsdauer die Beendigung der TKI-Therapie (TKI-Stopp) in ca. der Hälfte der Patient:innen zu einem (molekularen) Rückfall führt, während die andere Hälfte der Patient:innen in dauerhafter molekularer Remission verbleibt. Sogar nach 6 bis 8 Jahren Behandlungsunterbrechung zeigen diese Patient:innen keine Anzeichen eines leukämischen Rückfalls, was auf eine dauerhafte Kontrolle oder Eradikation der leukämischen (Stamm-) Zellen hindeutet. Es wird davon ausgegangen, dass immunologische Faktoren einen wichtigen Beitrag zu einer dauerhaften Unterdrückung einer kleinen Population residualer leukämischer Zellen leisten. Trotz intensiver Bemühungen konnte bisher kein eindeutig definierter Mechanismus für die Interaktion zwischen TKI-Effekten und der spezifischen Immunantwort eines Patienten identifiziert werden.

Im Rahmen der langjährigen Zusammenarbeit zwischen den Partnern P1 und P2 wurde ein mechanistisches mathematisches Modell der CML entwickelt, welches wesentliche Aspekte der TKI-Therapie auf Populationsebene und auf der Ebene einzelner Patienten konsistent erklären kann. Die Weiterentwicklung dieses Modells und die Integration immunologischer Wechselwirkung bildet die Grundlage für die Entwicklung einer Demonstrator-Umgebung im Rahmen des *prediCt*-Konsortiums, mit dem klinische und wissenschaftliche Daten verknüpft und patientenspezifische Vorhersagen zum Therapieabsetzen gemacht werden können.

3. Ablauf des Vorhabens

Das Forschungsvorhaben erforderte in allen Arbeitspaketen eine enge Verzahnung der Aufgaben zwischen den Kooperationspartnern des Konsortiums. Ausgehend von der Datenbereitstellung, -verwaltung und -analyse in Arbeitspaket 1 (WP 1) wurden in Arbeitspaket 2 (WP 2) entsprechende mathematische Modelle entwickelt und validiert, die dann in einem dritten Arbeitspaket (WP 3) in eine entsprechend optimierte Software-Umgebung (Demonstrator) integriert und dort getestet wurden.

In einigen Arbeitspaketen musste die ursprüngliche Zeit- und Arbeitsplanung im Verlauf der Projektlaufzeit angepasst werden. Wesentliche Gründe dafür waren Corona-bedingte Verzögerungen bei der Bereitstellung von entsprechenden Datensätzen (z. B. durch verzögerte Rekrutierung). Alle Änderungen wurden im Rahmen der jährlichen Zwischenberichte angezeigt. Die durchgeführten Anpassungen der Arbeits- bzw. Zeitplanung ergeben sich darüber hinaus aus dem Antrag auf zuwendungsneutrale Laufzeitverlängerung vom 18.05.2021. Für die Erreichung der wesentlichen Ziele des Vorhabens innerhalb der Projektlaufzeit hatten diese Anpassungen jedoch keine negativen Auswirkungen.

4. Wesentliche Ergebnisse sowie ggf. die Zusammenarbeit mit anderen Forschungseinrichtungen

Im Rahmen von WP 1 haben wir erforderliche Anpassungen unserer Datenbankstruktur vorgenommen sowie statistische Analysen der entsprechenden Datensätze durchgeführt. Daraus resultierten folgende Publikationen:

- **Gottschalk A, Glauche I, ..., Roeder I** (2020), Molecular monitoring during dose reduction predicts recurrence after TKI cessation in CML. *Blood* 135(10): 766–769. doi: 10.1182/blood.2019003395.
- Machova Polakova K, ..., **Gottschalk A, Glauche I, ..., Mahon FX, ..., Roeder I, ..., Hochhaus A** (2020): Analysis of chronic myeloid leukaemia during deep molecular response by genomic PCR: a traffic light stratification model with impact on treatment-free remission. *Leukemia* 34: 2113–2124. doi: 10.1038/s41375-020-0882-1
- **Roeder I, Glauche I** (2021): Overlooking the obvious? On the potential of treatment alterations to predict patient-specific therapy response. *Experimental hematology* 94: 26–30. doi: 10.1016/j.exphem.2020.11.006

Aufbauend auf die in WP 1 von den klinischen Partnern zur Verfügung gestellten Daten haben wir in WP 2 ein mathematisches Modell zur Beschreibung der Leukämie-spezifischen Immunantwort bei der CML entwickelt und validiert. Die Ergebnisse sind in folgenden Publikationen dargestellt:

- Fassoni AC, **Roeder I, Glauche I** (2019): To Cure or Not to Cure: Consequences of Immunological Interactions in CML Treatment. *Bulletin of Mathematical Biology* 81: 2345–2395. doi: 10.1007/s11538-019-00608-x.
- **Hähnel T, Baldow C, ..., Guilhot F, ..., Mustjoki S, ..., Mahon FX, Roeder I, ..., Glauche I** (2020), Model-based inference and classification of immunological control mechanisms from TKI cessation and dose reduction in CML patients. *Cancer Research* 80 (11): 2394–2406. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-2175
- **Karg E, Baldow C, Zerjatke T, Clark RE, Roeder I, Fassoni AC, Glauche I** (2022): Modelling of immune response in chronic myeloid leukemia patients suggests potential for treatment reduction prior to cessation. (*submitted*)

Diese Arbeiten mündeten in der erfolgreichen Demonstratorentwicklung in WP 3. Der Demonstrator ist online erreichbar unter <https://predict.imb.medizin.tu-dresden.de>. Die Ergebnisse werden derzeit für eine entsprechende Publikation vorbereitet:

- **Hoffmann K, Pelz A, Schuster S, Karg E, Gottschalk A, Zerjatke T, ..., Glauche I, Roeder I** (2022), working title: From bedside to bench and back: Integration in silico predictions for simultaneous use in research and clinical care context. (*close to submission*)

II. Eingehende Darstellung

1. Verwendung der Zuwendung und des erzielten Ergebnisses im Einzelnen, mit Gegenüberstellung der vorgegebenen Ziele

Der wesentliche Teil der Zuwendung wurde für Personalausgaben verwendet. Diese Ausgaben spiegeln sich in den erzielten Ergebnissen der Arbeitspakete wider. Die Ausgaben für Personal waren für die Weiterentwicklung der bestehenden Modelle und Konzepte, für die Datenanalyse, für Vorhersagen und Simulationen, für Visualisierungen der Modellergebnisse und bei der Modellimplementierung in den verschiedenen Bearbeitungsphasen notwendig. Die entstandenen Reisekosten resultieren aus der Teilnahme an wissenschaftlichen Fachtagungen, welche als Plattformen für die Präsentation von Forschungsergebnissen genutzt wurden. Hierbei ist anzumerken, dass die geplanten Reisen (u. a. Arbeitstreffen) aufgrund der Corona-Pandemie nicht wie geplant stattfinden konnten, was auch zu Einschränkungen bei den geplanten Interaktionen der Arbeitsgruppen führte. Nähere Erläuterungen zu den wichtigsten Positionen des Gesamtfinanzierungsplans werden unter Punkt 2 „Darstellung der wichtigsten Positionen des zahlenmäßigen Nachweises“ dargelegt.

Die nachfolgenden Abschnitte beinhalten die Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Arbeitspakete. Für jedes dieser Arbeitspakete erfolgt zunächst eine Darstellung der gesetzten Ziele, danach werden der definierten Aufgabenstellung die erzielten Ergebnisse gegenübergestellt und anschließend kritisch gewürdigt. Eine Übersicht aller Meilensteine befindet sich am Ende dieses Berichtes auf Seite 17 f.

Arbeitspaket 1 (WP1): Datengenerierung,-verwaltung und-analyse

Zielstellung

Unsere wesentlichen Ziele im Rahmen von WP1 waren (i) die Anpassung einer Datenbankstruktur zur strukturierten Erfassung der klinischen Daten sowie (ii) die statistische Analyse der entsprechenden Datensätze. In WP1 wurden außerdem unterschiedliche Datensätze unserer Kooperationspartner erfasst und an uns weitergeleitet. Für eine gemeinsame Analyse der Datensätze war es erforderlich, alle zur Verfügung gestellten Datensätze in einer entsprechenden, vereinheitlichten Datenbank zu sammeln und damit für die Modellanpassung verfügbar zu machen. Vor der Weiterverarbeitung der Daten in WP2 war eine statistische Datenanalyse vorgesehen, die einerseits zur Konsistenzprüfung und andererseits zur Parametrisierung der einzelnen Datensätze erforderlich war.

Ergebnisse

In einem vorangegangenen Forschungsprojekt („HaematoOPT“) hatten wir bereits ein Demonstrator-Framework etabliert, welches letztendlich in der Laufzeit des hier berichteten Projektes veröffentlicht wurde (Hoffmann K, ..., Roeder I (2020): Integration of mathematical model predictions into routine workflows to support clinical decision making in haematology. *BMC Medical Informatics and Decision Making*). Im Rahmen dieses Entwicklungsprozesses hatten wir bereits zusätzliche Anforderungen hinsichtlich Nutzbarkeit, Skalierbarkeit, Rückverfolgbarkeit und Sicherheit identifiziert, welche nunmehr innerhalb des *prediCt*-Projektes realisiert wurden. Es wurde in diesem Zusammenhang die Datenbank-Modellierungstechnik „DataVault“ für den Aufbau eines Data-Warehouses zur Speicherung von pseudonymisierten medizinischen Daten untersucht. Dabei hat sich herausgestellt, dass

sich „DataVault“ durch die flexible und aufwandsarme Anpassbarkeit sowie durch die Rückverfolgbarkeit der Daten bis zum Quellsystem besonders gut zur Speicherung heterogener medizinischer Daten aus unterschiedlichen Quellen eignet. Wir haben unsere Datenbankstruktur derart angepasst, erweitert und konzeptuell verfeinert, dass Datenabfragen als View virtualisiert und zugriffsbeschränkt bereitgestellt werden können und wir damit in der Lage sind, die Vorteile des „DataVault“-Modelles zu nutzen und unsere Lösungen mit „DataVault“-basierten Systemen zu verbinden.

Die IT-Infrastruktur (MS 1.1, 1.2) wurde aufgebaut und besteht im Wesentlichen aus:

- einem Applikationsserver mit einer Django/Python-Webanwendung (bereitgestellt über einen Apache-Webserver) für das Frontend und einer PostgreSQL-Datenbank für das Zugriffs- und Rechtemanagement sowie zur Speicherung von pseudonymisierten, medizinischen Daten;
- dem Pseudonymisierungsdienst „MOSAIC“ in einer Testumgebung zur datenschutzkonformen Handhabung personenbezogener Daten als unabhängige Treuhandstelle;
- einem Visualisierungsserver mit Plotly-/Dash-Anwendung;
- dem (von unserer Arbeitsgruppe entwickelten) Simulationsserver „MAGPIE“ zur Verwaltung, Berechnung und Nachvollziehbarkeit der mathematischen Modelle und deren Ergebnissen sowie
- einem Apache-Webserver.

Ein Konzept zur Etablierung eines rollenbasierten Rechte- & Zugriffsmanagement wurde erarbeitet und datenbankseitig umgesetzt (M1.3). Des Weiteren haben wir SOPs zur Datenerhebung und -übertragung definiert und zur Verfügung gestellt (MS 1.4).

Im Rahmen des Meilensteins MS 1.23 bis 1.27 haben wir unterschiedlichste Datensätze unserer Kooperationspartner:innen erfasst und statistisch untersucht. Bei der Analyse der BCR-ABL-Kinetiken standen im Wesentlichen Fragestellungen zum Ansprechverhalten und der Remissionstiefe im Vordergrund (MS 1.23, MS 1.26). Die Einbeziehung von entsprechenden Immundaten erlaubte es uns, diese mit verschiedenen Charakteristika der BCR-ABL-Kinetiken in Verbindung zu bringen. Dazu haben wir umfangreiche Korrelationsanalysen durchgeführt. Im Rahmen der Analyse der Trainingsdaten wurden insbesondere Daten der NordicCML007-Studie (bereitgestellt in MS 1.9) herangezogen. Dabei wurde speziell das initiale Ansprechen der BCR-ABL-Kinetik auf die TKI-Gabe untersucht und mit statistischen Modellen quantifiziert (bi-exponentielles Modell, MS 1.23). Parallel dazu wurden lineare Modelle zur Beschreibung der Dynamik verschiedener immunologisch relevanter Subpopulationen (NK-Zellen) bzw. der Konzentration bestimmter Zytokine (z. B. VEGF, LIF) angewendet (MS 1.24). Anhand von Korrelationsanalysen wurde untersucht, welche immunologischen Subpopulationen sich in Abhängigkeit der BCR-ABL-Kinetik verändern (MS 1.25). Gefundene Korrelationen wurden mit den Kooperationspartnern besprochen. Allerdings konnten wir keine starken Korrelationen zwischen den untersuchten Immunzelltypen und der BCR-ABL-Kinetik feststellen.

Durch die Verfügbarmachung weiterer Daten aus der französischen STIM-Studie (MS 1.10) konnten wir ausreichend BCR-ABL-Kinetiken identifizieren und analysieren (MS 1.26), die für die Modellanpassungen in WP2 erforderlich waren (siehe MS 2.5). In der abschließenden Auswertung der deutschen TIGER-Studie haben wir die BCR-ABL-Kinetiken unter verschiedenen Behandlungsbedingungen verglichen (MS 1.26, 1.27). Wir konnten

Unterschiede in der Kinetik zwischen Patient:innen, die zusätzlich mit Interferon-alpha behandelt wurden, und Patient:innen, die nur mit Nilotinib behandelt wurden, feststellen. Eine konzeptionelle Überführung dieser Ergebnisse im Rahmen einer mathematischen Modellierung ist derzeit in Planung.

In Zusammenarbeit mit Richard Clark (University of Liverpool, externer Partner) konnten wir eine komplementäre Analyse der britischen DESTINY-Studie durchführen. Wir konnten anhand der Daten von 174 Patient:innen zeigen, dass eine zwischenzeitliche Dosisreduktion prädiktiv für das Remissionsverhalten der Patient:innen nach Therapiebeendigung ist. Diese Ergebnisse sind eine unabhängige Bestätigung unserer Modellierungsvorhersagen (vgl. WP2). Die Ergebnisse dieser statistischen Datenanalyse wurden Ende 2019 zur Publikation in *Blood* angenommen (Gottschalk A, ..., Roeder I (2020): Molecular monitoring during dose reduction predicts recurrence after TKI cessation in CML. *Blood*) und stellen weiterhin die Grundlage für die mathematische Modellierung dar, mit der wir Vorhersagen für allgemeine Behandlungsoptimierungen ableiten konnten (vgl. MS 2.8).

Die im Rahmen des predict-Projektes entwickelten statistischen Auswerteverfahren konnten wir auch für weitere gemeinsame Projekte mit unsere Kooperationspartnern verwenden. Gemeinsam mit Francois Mahon und Andreas Hochhaus sowie unserer Kollegin Katerina Machova Polakova (Prag, externe Partnerin) konnten wir zeigen, dass der Nachweis der tiefen Remission mittels genomischer PCR zusätzliche Informationen für das Verhalten nach TKI-Stopp liefern kann (Machova Polakova K, ..., Roeder I, ..., Hochhaus A (2020): Analysis of chronic myeloid leukaemia during deep molecular response by genomic PCR: a traffic light stratification model with impact on treatment-free remission. *Leukemia*).

Kritische Würdigung

In WP1 ist es uns gelungen, eine tragfähige Datenbanklösung zu etablieren, die es uns erlaubt, sämtliche zur Verfügung gestellte Datensätze zentral zu erfassen und dabei unterschiedlichste Kriterien zur Nutzbarkeit, Skalierbarkeit, Rückverfolgbarkeit und Sicherheit zu berücksichtigen. Diese Datenbankstruktur hat sich als robust und alltagstauglich erwiesen und bildet die Grundlage für das darauf aufbauende Front-End unseres Demonstrators (vgl. WP3).

Im Bereich der statistischen Datenanalyse konnten zwar nicht alle avisierten Datensätze rechtzeitig zur Verfügung gestellt werden, allerdings konnten wir diese Ausfälle adäquat substituieren und an verschiedenen Datensätzen die Interaktion zwischen Leukämie und Immunsystem untersuchen. Auf Grundlage dieser Ergebnisse konnten wir die Modellierungsarbeiten in WP2 vorantreiben und die theoretisch etablierten Modelle an klinische Daten anpassen. Diese Bestrebungen zur Datenanalyse wurden ergänzt durch die Einbeziehung weiterer relevanter CML-Datensätze.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass eindeutige immunologische Marker, die prädiktiv für die behandlungsfreie Remission sind, nicht identifiziert werden konnten. Vielmehr wird deutlich, dass gerade das dynamische Verhalten verschiedener Zellpopulationen unter veränderten Therapiebedingungen wesentlich zum Verständnis der unterliegenden Mechanismen beitragen könnte. Aus dem Verständnis über die dynamische Interaktion zwischen Leukämie und Immunsystem ist ein *Perspective*-Artikel in *Experimental Hematology* hervorgegangen (Roeder I and Glauche I (2021): Overlooking the obvious? On the potential of treatment alterations to predict patient-specific therapy response), bei dem wir die Frage eruieren, inwiefern systematische Dosisanpassungen geeignet sind, um bessere Vorhersagen über das zukünftige Remissionsverhalten ableiten zu können.

Arbeitspaket 2 (WP2): Modellentwicklung

Zielstellung

Im Rahmen von WP2 hatten wir das Ziel formuliert, ein mathematisches Modell zur Beschreibung der Leukämie-spezifischen Immunantwort bei der CML zu entwickeln. Dazu sollte in einem ersten Schritt ein konzeptionelles Verständnis der Wechselwirkung zwischen Immunsystem und Leukämie im Rahmen einer mathematischen Formalisierung abgebildet werden, welches in einem zweiten Schritt mithilfe geeigneter Daten aus WP1 und möglicher weiterer Datenquellen parametrisiert wird. Aus diesen Ergebnissen sollte ein verbessertes Referenzmodell hervorgehen, welches patientenspezifische Vorhersagen für die Behandlungskinetik vor und nach TKI-Stopp ermöglicht.

Ergebnisse

Basierend auf Literaturrecherchen und Diskussionen mit unseren Kooperationspartner:innen haben wir einen Kriterienkatalog erstellt, der klinische, beobachtete Phänomene nach TKI-Stopp enthält, die von einem geeigneten mathematischen Modell konsistent abgebildet/beschrieben werden sollen (MS 2.1). Außerdem haben wir verschiedene Arten der Interaktion zwischen leukämischen Zellen und Immunzellen postuliert und mathematisch formalisiert (MS 2.2). Die resultierenden Modellklassen haben wir im Laufe des Projektes mit dem Kriterienkatalog abgeglichen und Parameterbereiche identifiziert, in denen bestimmte Modellklassen geeignet sind, die klinisch relevanten Phänomene zu reproduzieren (MS 2.3). Die Ergebnisse sind in einem entsprechenden Manuskript zusammengefasst (Fassoni A, Roeder I, Glauche I (2019): To cure or not to cure: consequences of immunological interactions in CML treatment), das im April 2019 zur Veröffentlichung in der Zeitschrift *Bulletin of Mathematical Biology* akzeptiert wurde (Deliverable 2.1).

Aufbauend auf dieser Modellübersicht haben wir gemeinsam mit unseren Kooperationspartner:innen Modellklassen und Datensätze identifiziert, die geeignet sind, ein entsprechendes Modell an individuelle Behandlungsdaten anzupassen (MS 2.4). Insbesondere haben wir uns dabei auf Datensätze konzentriert, bei denen Verlaufsmessungen vom Therapiebeginn bis zur Therapiebeendigung und vor allem auch darüber hinaus vorliegen. Wir haben zusätzlich gefordert, dass nur Patient:innen unter TKI-Monotherapie evaluiert werden. Mithilfe dieser Daten ist es uns gelungen, verschiedene Patient:innengruppen zu identifizieren, die sich hinsichtlich ihres Behandlungserfolges nach Therapiestopp unterscheiden (MS 2.5). Anhand der resultierenden Modellsimulationen konnten wir außerdem zeigen, dass die zwischenzeitliche Dosisreduktion eine Möglichkeit darstellt, prospektive Aussagen über behandlungsfreie Remission von Patient:innen abzuleiten. Die Ergebnisse wurden im Januar 2020 zur Veröffentlichung in *Cancer Research* angenommen (Hähnel T, ... Roeder I (2020): Model-Based Inference and Classification of Immunologic Control Mechanisms from TKI Cessation and Dose Reduction in Patients with CML) (Deliverable 2.2).

In Zusammenarbeit mit Richard Clark (University of Liverpool, externer Partner) konnten wir eine weiterführende Analyse der britischen DESTINY-Studie durchführen. Zur verbesserten quantitativen Parametrisierung unseres Modells konnten wir auf n=72 Patient:innendatensätze zurückgreifen, bei denen vor dem TKI-Stopp die Dosis um 50 % im Vergleich zur vorherigen Behandlung reduziert wird. Aus einer komplementären statistischen Datenanalyse (vgl. WP1) wussten wir, dass die zwischenzeitliche Dosisreduktion prädiktiv für das Remissionsverhalten

der Patient:innen nach Therapiebeendigung ist. Insbesondere nutzten wir diese Daten im Rahmen von WP2, um Kohorten von optimal parametrisierten Patient:innen zu generieren, für die wir Vorhersagen für allgemeine Behandlungsoptimierungen ableiten konnten (MS 2.8). In einem resultierenden Manuskript (Karg E, ... Glauche I (2022): Modelling of immune response in chronic myeloid leukemia patients suggests potential for treatment reduction prior to cessation, eingereicht) konnten wir zeigen, dass eine systematische Dosisreduktion vor dem Absetzen der TKI zu einem höheren Anteil von Patient:innen in behandlungsfreier Remission führen kann. Das resultierende Modell einschließlich der Möglichkeit zur Anpassung an (neue) CML-Verlaufsdaten wurde in den MAGPIE-Server integriert (MS 2.10) und steht damit für die Einbindung in den Demonstrator (WP3) zur Verfügung (Deliverable 2.4).

Im Rahmen der vorangegangenen Arbeiten haben wir auch den Einfluss des TKI (Imatinib, Dasatinib, Nilotinib) auf die Ansprechkinetik untersucht, konnten allerdings in der beschränkten Kohortengröße ($n < 100$) keine starken Effekte feststellen (MS 2.9). Inwiefern einige der TKI eine stärkere Wirkung auf das Immunsystem haben als andere, wird derzeit noch untersucht. Ein ergänzender Ansatz zur Integration von Parameterschätzungen, die aus verschiedenen klinischen Studien (vgl. WP 1) gewonnen wurden, ist ebenfalls noch in Arbeit (ergänzend zu MS 2.8). Ein entsprechendes Manuskript ist in Vorbereitung.

Kritische Würdigung

Im Rahmen des durchgeführten Arbeitsprogramms konnten wir die gesetzten Ziele vollständig erreichen. Es ist uns gelungen, einen wesentlichen wissenschaftlichen Beitrag zur mathematischen Beschreibung der CML-Immunsystem-Interaktion zu leisten und darzustellen, dass diese Achse von zentraler Bedeutung für das Verständnis der behandlungsfreien Remission ist. In unserer Publikation im *Bulletin of Mathematical Biology* konnten wir die Breite der verschiedenen Modellklassen systematisch untersuchen, bevor wir uns für die zweite Publikation in *Cancer Research* auf eine spezielle Modellklasse konzentriert haben, die die wesentlichen von uns identifizierten Bedingungen erfüllt. Die Bedeutung dieser Ergebnisse wurde in einem entsprechenden Editorial (Triche TJ Jr (2020): Mathematical Oncology Comes to the Clinic: A Data-Driven Treatment for Financial Toxicity?, *Cancer Research*) hervorgehoben. Unsere weiteren Arbeiten zur patientenindividuellen Vorhersage des Remissionsverhaltens haben gezeigt, dass präzise Vorhersagen auf alleiniger Basis der individuellen BCR-ABL-Verläufe (speziell vor dem Absetzen der TKI-Therapie) für bestimmte Patient:innengruppen nicht möglich sind. Wir haben uns daher auf einen Ansatz konzentriert, bei dem aufbauend auf unseren Modellanpassungen generalisierte Vorhersagen für unstratifizierte Patient:innenkohorten möglich sind. Unsere Ergebnisse zeigen, dass eine schrittweise Dosisreduktion ähnlich erfolgreich oder sogar erfolgreicher sein kann als eine gleich lang andauernde Behandlung unter der derzeit üblichen vollen Standarddosis. Damit ergibt sich ein therapeutischer Spielraum, der bei vermindertem TKI-Einsatz ähnlich gute Behandlungserfolge ermöglichen kann und dabei das Potential der immunologisch unterstützen, behandlungsfreien Remission im Vergleich zu herkömmlichen TKI-Stopp-Strategien noch besser ausschöpft. Diese Ergebnisse liefern eine theoretische Basis für klinische Studien, die die vorhergesagten Effekte gezielt prüfen können.

Arbeitspaket 3 (WP 3): Demonstratorimplementierung und Testen

Zielstellung

Innerhalb von WP3 war geplant, die Arbeiten aus WP1 und WP2 im Rahmen eines „systemmedizinischen Demonstrators“ zu implementieren. Innerhalb einer solchen – zunächst zu Demonstrationszwecken – zu entwickelnden Softwareumgebung werden die zur Verfügung stehenden Daten innerhalb einer Datenbank vorgehalten (siehe WP1), statistisch aufbereitet und visuell dargestellt sowie mit entsprechenden Modellresultaten und Vorhersagen für künftige Behandlungsverläufe (siehe WP2) komplementiert. Da für die Entwicklung einer solchen Software ähnliche Anforderungen wie für medizinische Geräte (Medizinprodukte) bestehen, war zudem geplant, prototypisch eine Software-Anforderungsspezifikation, eine Risikobewertung sowie verschiedene Validierungspläne zu erarbeiten. Aufbauend auf den Vorarbeiten im Rahmen des HaematoOPT-Projektes sollte WP3 die bestehende Lösung speziell um einen Pseudonymisierungsdienst sowie um ein rollenbasiertes Rechte- und Zugriffsmanagements erweitern, um die Anwendung auch studien- und/oder standort-übergreifend einsetzen zu können. Die resultierende Demonstrator-Software-Lösung zur Unterstützung klinischer Entscheidungsprozesse sollte innerhalb von WP3 zudem umfassend getestet und validiert werden, so dass sie eine Grundlage für das Design von Pilotversuchen im klinischen Umfeld bieten kann.

Ergebnisse

Auf Basis der Validierung des im Vorgängerprojekt (HaemtoOPT) etablierten Demonstrator-Frameworks (siehe WP1) wurden wie geplant prototypisch eine Software-Anforderungsspezifikation nach ISO EN DIN 62304 – „Medizinproduktsoftware – Software-Lebenszyklusprozesse“ (MS 3.1), eine Risikobewertung nach ISO EN DIN 14971 – Medizinprodukte – Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte“ (2012) (MS 3.2) sowie der Validierungsplan gemäß des Leitfadens zur Validierung von automatisierten Systemen in der Pharmazie (GAMP 5) (MS 3.3) erstellt, welche den neuen Anforderungen Rechnung tragen. Hierauf aufbauend wurde die Demonstratoranwendung entsprechend den neu spezifizierten Anforderungen weiterentwickelt. Es wurden eine Registrierung, ein Login sowie ein Gastzugang zur Demonstratortestung konzipiert und implementiert. Diese Funktionalitäten bildeten die Voraussetzung für die Meilensteine (MS) 3.5 und 3.7. Weiterhin erfolgte eine erste Grundkonfiguration des Pseudonymisierungsdienstes (MS 3.4) und es wurden die Frontends an den Pseudonymisierungsdienst via REST-API (MS 3.4) angebunden. Der Pseudonymisierungsdienst wurde über die unabhängige Treuhandstelle des Bereiches Medizin der TU Dresden (<https://tud.link/ldd6>) realisiert. Speziell kam hierbei die Software MOSAIC zum Einsatz. Zusätzlich wurde die Anbindung des prediCt-Demonstrators an eine klinische Data-Warehouse-Umgebung zur Abfrage pseudonymisierter medizinischer Daten vorbereitet. Für das Demonstrieren der Anwendung wurden anonymisierte Studiendaten sowie synthetische Daten in die prediCt-Datenbank importiert. In diesem Zusammenhang wurde unser in WP2 entwickeltes CML-Referenzmodell in das Frontend via Visualisierungs- und Simulationsserver (Plotly/Dash & MAGPIE) integriert.

Um eine sichere und konfigurierbare Nutzer- und Zugriffsverwaltung zu erreichen, wurde ein rollenbasiertes Rechtemanagementkonzept erarbeitet und implementiert (MS 3.5) und es wurden entsprechende Zugänge für die klinischen Projektpartner eingerichtet. Weiterhin wurde eine mit den Projektpartnern abgestimmte Auswahl der von den klinischen Partnern im Rahmen dieses Projekts bereitgestellten Studiendaten in das bestehende Framework

eingepflegt (MS 3.6). Des Weiteren wurde zur Testung des Demonstrators ein Gastzugang implementiert, über den nur aggregierte, pseudonymisierte Daten bzw. fiktive Testdaten zugänglich sind. Die Integration des Demonstrators in eine klinische IT-Infrastruktur und damit die Anbindung an ein klinik-internes Data Warehouse zur Abfrage pseudonymisierter medizinischer Daten als auch die Anbindung an einen Pseudonymisierungsdienst zur Re-Identifizierung von pseudonymisierten Modellvorhersagen im Rahmen klinischer Entscheidungsprozesse wurden konzeptionell erarbeitet. Die entsprechende Implementierung des Pseudonymisierungsdienstes wurde durch die MOSAIC-Tools „E-PIX“, „gICS“ und „gPAS“ umgesetzt, die auch von der Unabhängigen Treuhandstelle der TU Dresden genutzt werden. Das System wurde entsprechend aufgesetzt und mit Testdaten konfiguriert (MS 3.4). Die Anbindung des Frontends an diesen Pseudonymisierungsdienst erfolgte via REST-API (MS 3.4). Weiterhin wurden zwei CML-Referenzmodelle in das Frontend (via Visualisierungs- und Simulationsserver (Plotly/Dash & MAGPIE)) implementiert (vgl. MS 2.10).

Um die Eignung des entwickelten Software-Frameworks für die klinische Entscheidungsfindung zu demonstrieren, haben wir zwei mathematische Modelle für patientenspezifische Vorhersagen als Anwendungsszenarios verwendet (siehe WP1: Gottschalk et al, 2020 bzw. WP2: Karg et al. 2022). Neben dem "Clinic View", welcher Ärztinnen/Ärzten im jeweiligen Behandlungskontext den Zugriff auf individualisierte Patientendaten ermöglicht, bietet das System zusätzlich einen "Research View", welcher ausschließlich auf pseudonymisierte Daten der "prediCt"-Studien zugreift und statistische oder modellbasierte Analysen von aggregierten Daten ermöglicht. Zusätzlich haben wir für die Darstellung der Modell-Vorhersagen neben der „Expertensicht“ (für die Nutzung durch Kliniker:innen und/oder Wissenschaftler:innen) eine „Laiensicht“ implementiert, welche z. B. im Rahmen von Arzt/Ärztin-Patient:innen-Gesprächen zur leichteren Kommunikation verwendet werden kann (MS 3.7). Auf Basis der implementierten Benutzerverwaltung und Zugangskontrolle ist gewährleistet, dass individuelle Patientendaten nur innerhalb des entsprechenden Behandlungskontextes zugänglich sind. Ebenfalls ist gewährleistet, dass aggregierte Daten nur entsprechend vorab definierter Zugangsberechtigungen freigegeben werden. Eine Übersicht der Demonstrator-Einbindung ist in Abbildung 1 dargestellt.

Der "prediCt"-Demonstrator ist unter <https://predict.imb.medizin.tu-dresden.de> verfügbar. Eine Publikation, die das Konzept und die Implementierung dieses Demonstrator-Frameworks beschreibt (Hoffmann K, ... Roeder I, Arbeitstitel: From bedside to bench and back: Integrating in silico predictions for simultaneous use in research and routine care context), steht kurz vor der Einreichung bei PLOS Digital Health.

Kritische Würdigung

Im Rahmen von WP3 konnten wir die gesetzten Ziele fast vollständig erreichen. Das als Ausgangspunkt dienende Demonstrator-Framework des Vorgängerprojektes wurde wie geplant angepasst und um entscheidende Funktionalitäten erweitert. Des Weiteren wurden innerhalb von WP1 bereitgestellte klinische Daten sowie in WP2 entwickelte mathematische Modelle in einer Form integriert, die eine Demonstration der Funktionalitäten erlaubt. Hierbei war es für uns entscheidend zu demonstrieren, dass unser Framework die Nutzung mathematischer Modelle in einer datenschutz-, datensicherheits- und compliancekonformen Art und Weise im Kontext der klinischen Routine unterstützen kann. Parallel zu einem solchen Einsatz im Behandlungskontext (d. h. unter Bereitstellung individueller Patient:innendaten und Modell-Vorhersagen für den/die behandelnde/n Arzt/Ärztin), bietet das Framework ebenso die Möglichkeit einer pseudonymisierten Analyse aggregierter Daten in Sinne einer wissenschaftlichen Analyse. Hierbei können Analysen gemäß der von den für die jeweiligen

Studien(daten) verantwortlichen Kliniker:innen/Wissenschaftler:innen definierten Zugriffsrechten über verschiedene Studien hinweg durchgeführt werden.

Einschränkend anzumerken ist an dieser Stelle, dass eine ausführliche Testung des Frameworks gemeinsam mit den klinischen Partnern nicht in dem Umfang wie geplant durchgeführt werden konnte. Ebenso konnten Modellergebnisse nicht im geplanten Umfang mit den klinischen Partnern diskutiert werden, so dass daraus konkrete klinische (Pilot-)Studien resultierten. Hauptgrund hierfür sind die pandemiebedingten Einschränkungen. So konnten wir geplante bi- und multilaterale Arbeitstreffen nicht wie geplant durchführen. Dennoch sind wir davon überzeugt, dass mit dem entwickelten Framework die geplanten Ziele weitgehend erreicht werden konnten. Das von uns vorbereitete Manuskript (K. Hoffmann, ... I. Roeder, Arbeitstitel: From bedside to bench and back: Integrating in silico predictions (for simultaneous use) in research and routine care context) beschreibt Konzept, Funktionsumfang sowie Anwendungsszenarien und steht kurz vor der Einreichung.

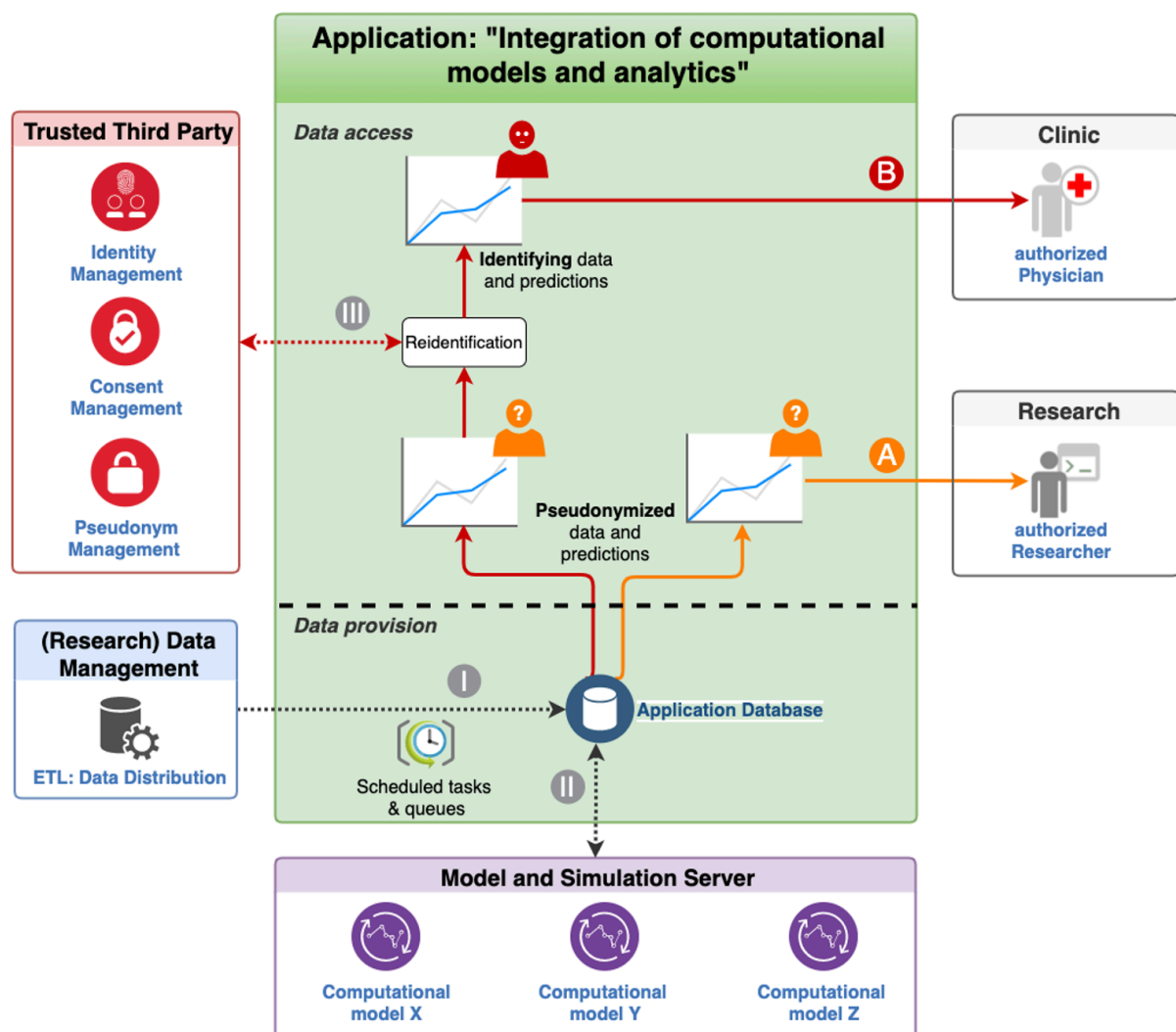


Abb. 1: Infrastrukturelle Anbindung der etablierten Demonstrator-Lösung.

2. Die wichtigsten Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Für die Bearbeitung der einzelnen Arbeitspakete des Vorhabens wurde Personal beschäftigt, für welches Gesamtkosten i. H. v. insgesamt 249.139,01 € entstanden sind. Diese Kosten beinhalteten die Finanzierung von wissenschaftlichen Mitarbeiter:innen (zwei Doktorand:innen) sowie einer Programmierer:in als nicht-wissenschaftliches Personal.

Aus den in Position 0843 verausgabten Mitteln in Höhe von 2.407,43 € wurde folgende Publikation im Journal Cancer Research finanziert:

Hähnel T, ..., Roeder I (2020): Model-based inference and classification of immunological control mechanisms from TKI cessation and dose reduction in CML patients. *Cancer Research* 80 (11): 2394–2406.

Während der gesamten Projektlaufzeit wurden insgesamt nur 904,41 € in der Position 0846 für vorhabenbezogene Dienstreisen, d. h. wissenschaftliche Fachtagungen/Konferenzen verwendet, auf welchen die Forschungsergebnisse präsentiert wurden.

Das aus Eigenmitteln finanzierte Kickoff-Meeting fand im April 2019 in Dresden im Rahmen eines wissenschaftlichen Symposiums mit fast allen beteiligten Konsortialpartnern statt. Bei diesem wurde von den einzelnen Projektpartnern in einem 1,5-tägigen Meeting die bisherigen Arbeiten vorgestellt und das weitere Vorgehen im Projekt besprochen.

Darüber hinaus gab es mehrere Konsortialmeetings und bilaterale Arbeitstreffen, bei denen Strategien für spezielle Arbeitspakete besprochen wurden. Diese wurden – teilweise pandemiebedingt – entweder per Telefon- oder Videokonferenz abgehalten, sodass keine zusätzlichen Reisekosten entstanden.

Wie in Tabelle 1 sichtbar, nahmen die Ausgaben für Dienstreisen und Publikationen im Gesamtbudget eine untergeordnete Rolle ein.

Kostenart	Ausgaben bis einschl. 2021
wiss. Personal (Position 0812)	152.349,28 €
Nicht wiss. Personal (Position 0817)	96.789,73 €
allg. Verwaltungsausgaben (Position 0843)	2.407,43 €
Dienstreisen (In- und Ausland), (Position 0846)	904,41 €
Gesamtausgaben	252.539,02 €

Tabelle 1: Übersicht der Ausgaben im prediCt-Teilprojekt A (Dresden)

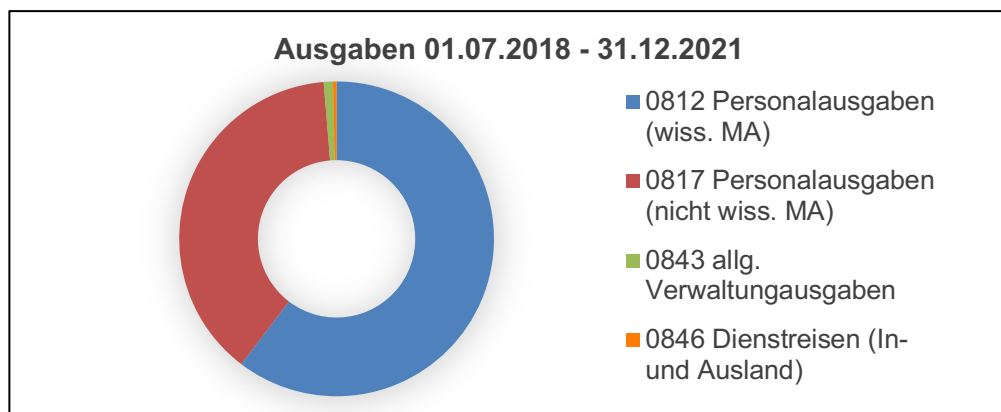


Abb. 2: Grafische Darstellung der verwendeten Mittel im Projektzeitraum

3. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit

Die durchgeführten Forschungsarbeiten im Dresdner Teilprojekt A sowie die dafür aufgewandten Ressourcen waren notwendig und angemessen, da sie der im Projektantrag formulierten Planung entsprachen und alle wesentlichen im Arbeitsplan formulierten Aufgaben erfolgreich bearbeitet wurden. Bei den geplanten Kosten für Auslandsreisen und Publikationskosten konnten Mittel eingespart und für die Erweiterung der Personalmittel genutzt werden. Darüber hinaus waren keine zusätzlichen Ressourcen für das Projekt notwendig.

4. Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

Eine zentrale Zielstellung systembiologischer Forschung ist es, mit Hilfe mathematischer und informatischer Methoden biologische Prozesse und Mechanismen zu formalisieren, mit Hilfe rechnergestützter Algorithmen zu analysieren und auf Basis von Modellen das Verhalten komplexer biologischer Vorgänge zu beschreiben, erklären und vorherzusagen. Neben diesem iterativen Erkenntnisgewinn können systembiologische Ansätze auch in der Medizin eingesetzt werden. Durch die Einbindung medizinischer/klinischer Daten in den oben beschriebenen Prozess ergibt sich die Möglichkeit, durch systembiologische Methoden die Optimierung bestehender und die Entwicklung neuer medizinischer Strategien effektiv zu unterstützen. Diesen Teil der Systembiologie, der sich speziell mit medizinisch relevanten Fragestellungen beschäftigt, nennt man Systemmedizin. Im Gegensatz zur systembiologischen Grundlagenforschung ist eine der zentralen Aufgaben der Systemmedizin die Übertragung grundlagenwissenschaftlicher Erkenntnisse in die medizinische/klinische Anwendung. Genau dies war das Hauptanliegen des hier berichteten prediCt-Projektes. Es war unser Ziel, die Anwendbarkeit und den Nutzen von mathematischen Modellen und von Computersimulationen im Kontext konkreter medizinischer Fragestellungen zu demonstrieren und die praktische klinische Anwendung sowie eine darauf aufbauende (potentiell auch kommerzielle) Nutzung der erzielten Ergebnisse vorzubereiten.

Bezogen auf die CML waren unsere Modellierungsansätze bereits zu Beginn des Projektes so weit entwickelt, dass konkrete, überprüfbare und klinisch relevante Vorhersagen zu einigen bisher noch nicht bzw. wenig erprobten Therapieschemata getroffen werden konnten. Diese Resultate stellten eine solide Basis dar, auf die das prediCt-Projekt unmittelbar aufbauen konnte. Innerhalb des prediCt-Projekts haben wir diese Ansätze gezielt weiterentwickelt und einer praktischen Anwendung (nunmehr auf multilateraler, europäischer Ebene) nähergebracht. Das Projekt hat damit einen substantiellen Beitrag zur Stärkung einer international sichtbaren Expertise auf dem Gebiet der Systemmedizin geleistet und damit auch nachhaltig den Wissenschaftsstandort Europa gestärkt.

Wirtschaftliche Verwertung

Obwohl mit der Verfügbarkeit von verschiedenen Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) sehr effektive Behandlungsoptionen für die CML zur Verfügung stehen, bleiben nach wie vor eine Reihe von Problemen bestehen. Zum einen verursachen die Therapien erhebliche Kosten: Die jährlichen Therapiekosten betragen je nach verwendetem TKI zehn- bis zu hunderttausend Euro pro Patient:in. Zum anderen ist die TKI-Behandlung bei vielen Patient:innen mit Nebenwirkungen verbunden. Auch ist nach wie vor nicht geklärt, ob eine TKI-Behandlung zu einer endgültigen Heilung führen kann oder ob an dieser Stelle Kombinationstherapien bzw. der Einsatz anderer

Medikamente zu einer weiteren Verbesserung des Behandlungserfolges oder gar zu einer definitiven Heilung der Erkrankung führen können. Gerade an dieser Stelle stellt die Entwicklung neuer kostengünstigerer Behandlungsoptionen bzw. die Optimierung vorhandener Therapien neben dem direkten Nutzen für den Patienten (z. B. durch verbesserte Erfolgsraten und durch Senkung des Nebenwirkungsrisikos) einen großen wirtschaftlichen Nutzen in Aussicht. Durch den Einsatz der in diesem Projekt (weiter-)entwickelten systembiologischen Methoden kann der Prozess der Effizienzsteigerung und damit, neben der Therapieverbesserung, auch die Kostenoptimierung in diesen Bereichen nachhaltig unterstützt werden. Die erzielten Resultate können zu einer effizienteren Planung von Therapiestudien beitragen; ein Aspekt, der sowohl für öffentlich getragene (z. B. universitäre) als auch für kommerzielle (z. B. von der Pharmaindustrie initiierte) klinische Studien interessant ist. So zeigen unsere systematischen Modellsimulationen das Potential verbesserter Therapieschemata und liefern konkrete Hinweise und Hypothesen für die zukünftige Planung klinischer Studien.

Weiterhin wurde die Demonstrator-Entwicklung innerhalb des prediCt-Projekts so umgesetzt, dass sie den Weg für einen zukünftigen Transfer der (weiter-)entwickelten Software-Umgebung hin zu einer praxistauglichen Applikation ebnet. Der im Vorgängerprojekt (HaematoOPT) entwickelte „Proof-of-Concept“-Ansatz wurde innerhalb von prediCt für die generelle Anwendbarkeit der Modelle in Rahmen klinischer Entscheidungsprozesse erweitert: Dies gilt inhaltlich (z. B. Einbindung einer Immunantwort in die Modellbeschreibung) als auch strukturell (z. B. Erweiterung der Software-Umgebung hin zu einer multizentrischen Einsatzfähigkeit). Die weiterentwickelte Software ist in der Lage, Risikogruppen für nichterfolgreiche/s Therapieabsetzen/-unterbrechung vorherzusagen und diese Vorhersage nahtlos in die routinemäßige Bewertung des molekularen Ansprechens von Patient:innen einzubinden. Insofern bereitet die entwickelte Software den Weg hin zu einer, zumindest teilweisen, Kommerzialisierung, z. B. im Kontext von bzw. in der Kopplung mit klinischen Informationssystemen.

Wissenschaftliche und/oder technische Erfolgsaussichten

Obwohl durch die Verfügbarkeit von Tyrosin-Kinase-Inhibitoren in den letzten Jahren ein Durchbruch in der Wirksamkeit der CML-Therapie erreicht werden konnte, gibt es dennoch weiterhin erheblichen Optimierungsbedarf. Dies betrifft sowohl den Umgang mit bzw. die Vermeidung von Therapieresistenzen, von therapieinduzierten Nebenwirkungen als auch das geplante Absetzen der Therapie, was als relevanter klinischer Endpunkt im Sinne der sogenannten TFR (Treatment Free Remission) eine zunehmend wichtigere Rolle spielt. Im Rahmen einer solchen Therapieoptimierung können die hier entwickelten mathematischen Modelle eine maßgebliche Rolle spielen. Durch die gezielte modellbasierte Anpassung der Therapie und eines damit reduzierten Risikos von Unter- oder Überversorgung können der Therapieerfolg erhöht, Nebenwirkungen vermindert und Kosten reduziert werden. Hierbei bieten die Resultate unseres Projektes eine gezielte modellseitige Unterstützung bei der Auswahl von Therapiestrategien bzw. zunächst beim Design von diesbezüglichen klinischen Studien. Dies betrifft speziell die Vorhersage des Risikos eines molekularen Wiederanstieges der Tumorlast nach TKI-Stopp auf Basis der BCR-ABL-Kinetiken während einer Dosisreduktionsphase. Zudem sind unsere Ansätze in der Lage, Patient:innen in unterschiedliche „Immunkompetenz-Klassen“ einzuteilen. Auch dies erfolgt auf Basis eines BCR-ABL-Monitorings unter variierenden TKI-Dosierungen. Unsere hier entwickelten Vorhersagetools können bei entsprechender Erfassung und Dokumentation der BCR-ABL-

Werte und der aktuell verabreichten TKI-Dosis unmittelbar klinisch angewandt werden. Auch die Anbindung unserer Vorhersagetools mit klinischen Datenbanken und/oder eines Datenintegrationszentrums ist vorbereitet.

Die erarbeiteten Modelle können des Weiteren maßgeblich zum Design neuer (risiko-)stratifizierter klinischer Entscheidungsprozesse beitragen. Zum Beispiel kann dies durch eine Vorhersage des individuellen Risikostatus (bzgl. eines molekularen Rückfalles nach TKI-Stopp) von Patient:innen erfolgen. Im Rahmen der Demonstration der praktischen Anwendbarkeit und des Nutzens der weiterentwickelten mathematischen Modelle im Rahmen klinischer Entscheidungsprozesse, haben wir konkrete Use-Cases implementiert. Diese Beispiele, welche die entwickelten Modell-/Software-Prototypen sowie die zugehörigen Datensätze umfassen, stehen zur Verfügung. Im Speziellen beziehen sie sich auf folgende Anwendungsbereiche:

- (1) Vorhersage der Krankheitsdynamik unter verschiedenen TKI-Dosis-Protokollen (inklusive Behandlungsstopp) unter besonderer Beachtung der individuellen Immunantwort;
- (2) Identifizierung optimierter TKI-Behandlungs-Schemata (inklusive Behandlungsstopp).

Die zugrundeliegenden Modelle werden von uns nach Veröffentlichung in wissenschaftlichen Journalen der wissenschaftlichen Gemeinschaft frei zugänglich gemacht („open source“-Konzept).

Wissenschaftliche und wirtschaftliche Anschlussfähigkeit

Das prediCt-Projekt zielte in erster Linie auf die Konsolidierung, die Verbesserung/Erweiterung und die Validierung von mathematischen Modellen ab, die in der Lage sind, klinisch relevante Vorhersagen zu generieren, um somit zur Initiierung und zum Design innovativer klinischer Studien beizutragen. Ziel des prediCt-Konsortiums war ausdrücklich nicht die Umsetzung dieser Studien, wohl aber die Generierung von Designrationalen und entsprechende Unterstützungen bei der Planung. Hierzu wurden sowohl allgemeine Hypothesen (z. B. Möglichkeit einer TKI-Dosisreduktion ohne Effizienzverlust der Therapie) wie auch konkrete Vorhersagen (z. B. Vorhersage der Steigerung der TFR-Erfolgsrate durch schrittweise TKI-Reduktion vor dem kompletten Absetzen) geliefert. Diese sind teilweise bereits veröffentlicht bzw. befinden sich derzeit im Begutachtungsprozess und stehen als konkrete Vorschläge für klinische Studien, die im Rahmen klinischer Studiengruppen zur Förderung bei entsprechenden Förderorganisationen eingereicht werden können bzw. die durch Pharma-Unternehmen realisiert werden, zur Verfügung. Der von uns entwickelte Demonstrator („Pilot-Software“ inkl. Beispieldaten) bietet zudem das Potential für die Weiterentwicklung hin zu einem zertifizierungsfähigen Softwaretool.

5. Während der Durchführung des Vorhabens dem ZE bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Im Rahmen der britischen DESTINY-Studie (Clark RE et al. (2019) De-escalation of tyrosine kinase inhibitor therapy before complete treatment discontinuation in patients with chronic myeloid leukaemia (DESTINY): a non-randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematology* 6(7): e375–e383) wurde bei CML-Patient:innen vor TKI-Absetzen die TKI-Dosis für zwölf Monate um 50 % reduziert. Wir können diese Daten für weitere Modellanpassungen nutzen, die Rolle des Immunsystems bei der Remission der CML untersuchen und Vorhersagen über

Dosisanpassungen vor dem TKI-Absetzen treffen. Dadurch konnten die konsortialen Bemühungen um eine wichtige Referenzkohorte erweitert werden.

6. Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen des Ergebnisses

Erfolgte wissenschaftliche Veröffentlichungen (peer-reviewed, IMB-Mitarbeiter:innen fett, Konsortialpartner:innen unterstrichen):

1. Fassoni AC, **Roeder I, Glauche I** (2019): To Cure or Not to Cure: Consequences of Immunological Interactions in CML Treatment. *Bulletin of Mathematical Biology* 81: 2345–2395. doi: 10.1007/s11538-019-00608-x.
2. **Hähnel T, Baldow C**, ..., Guilhot F, ..., Mustjoki S, ..., Mahon FX, **Roeder I**, ..., **Glauche I** (2020), Model-based inference and classification of immunological control mechanisms from TKI cessation and dose reduction in CML patients. *Cancer Research* 80 (11): 2394–2406. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-2175
3. **Gottschalk A, Glauche I**, ..., **Roeder I** (2020), Molecular monitoring during dose reduction predicts recurrence after TKI cessation in CML. *Blood* 135(10): 766–769. doi: 10.1182/blood.2019003395.
4. Machova Polakova K, ..., **Gottschalk A, Glauche I**, ..., Mahon FX, ..., **Roeder I**, ..., Hochhaus A (2020): Analysis of chronic myeloid leukaemia during deep molecular response by genomic PCR: a traffic light stratification model with impact on treatment-free remission. *Leukemia* 34: 2113–2124. doi: 10.1038/s41375-020-0882-1
5. **Roeder I, Glauche I** (2021): Overlooking the obvious? On the potential of treatment alterations to predict patient-specific therapy response. *Experimental hematology* 94: 26–30. doi: 10.1016/j.exphem.2020.11.006

Geplante Veröffentlichungen:

1. **Karg E, Baldow C, Zerjatke T**, Clark RE, **Roeder I, Fassoni AC, Glauche I** (2022): Modelling of immune response in chronic myeloid leukemia patients suggests potential for treatment reduction prior to cessation. (*submitted; Preprint abrufbar unter: <https://medrxiv.org/cgi/content/short/2022.06.28.22277004v1>*)
2. **Hoffmann K, Pelz A, Schuster S, Karg E, Gottschalk A, Zerjatke T**, ..., **Glauche I, Roeder I** (2022), working title: From bedside to bench and back: Integration in silico predictions for simultaneous use in research and clinical care context (*close to submission*)

Meilensteinübersicht

Arbeitspaket 1 (WP 1): Datengenerierung, -verwaltung und -analyse			
Meilenstein/ Deliverable	Titel	Fälligkeit	Status
Aufgabe 1.1: Datenbankanpassung			
MS 1.1	Aufbau der IT-Infrastruktur	Monat 1	erledigt
MS 1.2	Verfeinerte/erweiterte Datenbank	Monat 6	erledigt
MS 1.3	Etablierung rollenbasiertes Rechte- & Zugriffsmanagement	Monat 8	erledigt
Deliverable 1.1	Erweitertes/aktualisiertes Datenmanagement-Framework	Monat 8	erreicht
Aufgabe 1.2: Definition von SOPs für die Datenerhebung und -übertragung			
MS 1.4	Datenübertragungs-SOPs	Monat 1	erledigt
Aufgabe 1.20: Statistische Analyse (Exploration und Beschreibung) von Datensätzen			
MS 1.23	Statistische Auswertung der BCR-ABL-Kinetik in Trainingsdaten	Monat 18	erledigt
MS 1.24	Statistische Auswertung der Immunantwort in Trainingsdaten	Monat 18	erledigt
MS 1.25	Statistische Auswertung der Beziehung zwischen TKI-Effekten und Immunantwort in Trainingsdaten	Monat 20	erledigt
MS 1.26	Statistische Auswertung der BCR-ABL-Kinetik in Testdaten	Monat 35	erledigt
MS 1.27	Statistische Auswertung der Immunantwort in Testdaten	Monat 35	erledigt
Deliverable 1.19	Statistischer Bewertungsbericht über den Datensatz für die Modellentwicklung und -verfeinerung	Monat 20	erreicht
Deliverable 1.20	Statistischer Bewertungsbericht über den Datensatz für die Modellvalidierung/-prüfung	Monat 35	erreicht
Arbeitspaket 2 (WP 2): Modellentwicklung			
Aufgabe 2.1: Entwicklung und Implementierung eines qualitativen Modells der CML-spezifischen Immunantwort			
MS 2.1	Kriterienkatalog	Monat 2	erledigt
MS 2.2	Qualitative Modellbewertung für CML-Immuninteraktionen	Monat 8	erledigt
MS 2.3	Liste von Modellparametern, die das Systemverhalten unter simulierter TKI-Therapie und nach Therapie-Beendigung beeinflussen	Monat 8	erledigt
Deliverable 2.1	Qualitatives Modell der CML-spezifischen Immunantwort	Monat 8	erreicht
Aufgabe 2.2: Qualitative und quantitative Modellanpassung der CML-spezifischen Immunantwort			
MS 2.4	Liste strukturell geeigneter Modellklassen	Monat 16	erledigt
MS 2.5	Liste quantitativ geeigneter Modelle und Parameterschätzungen für verschiedene Patienten über Studien hinweg	Monat 22	erledigt
Deliverable 2.2	Quantitatives Modell der CML-spezifischen Immunantwort	Monat 22	erreicht



Aufgabe 2.4: Implementierung des Referenzmodells und Verknüpfung mit der Datenbank			
MS 2.8	Optimiertes Modell der CML-Immuninteraktionen	Monat 26	erledigt
MS 2.9	Kombiniertes Modell von CML-Immuninteraktionen unter Berücksichtigung der differentiellen Wirkung verschiedener TKI auf das Immunsystem	Monat 28	erledigt
MS 2.10	Integration des Modells in den MAGPIE-Server	Monat 28	erledigt
Deliverable 2.4	Neu integriertes Referenzmodell der CML	Monat 28	erreicht
Arbeitspaket 3 (WP 3): Demonstratorimplementierung und Testen			
Aufgabe 3.1: Konsolidierung und Erweiterung des bestehende Demonstrator-Frameworks			
MS 3.1	Funktionsspezifikationsdokument	Monat 2	erledigt
MS 3.2	Risikobewertungsdokument	Monat 2	erledigt
MS 3.3	Validierungsplan	Monat 2	erledigt
MS 3.4	Pseudonymisierungsdienst	Monat 12	erledigt
MS 3.5	Rechte- und Zugriffsverwaltung innerhalb des neuen Frontends	Monat 29	erledigt
MS 3.6	Neue Demonstrator-Implementierung	Monat 36	erledigt
MS 3.7	Lay-public-Frontend/Anwendung	Monat 36	erledigt
Deliverable 3.1	Spezifikation/Risikobewertungsdokumente, Validierungsplan	Monat 2	erreicht
Deliverable 3.2	Erweitertes/verfeinertes Web-Frontend	Monat 36	erreicht
Deliverable 3.3	Lay-public Frontend/Anwendung	Monat 36	erreicht
Aufgabe 3.2: Test/Validierung von "Demonstrator"			
MS 3.8	Test-/Validierungsbericht für mathematische Modelle	Monat 33	erledigt
MS 3.9	Test-/Validierungsbericht für Soft- und Hardwarekomponenten	Monat 36	erledigt
MS 3.10	Benutzbarkeitstestbericht	Monat 36	erledigt
MS 3.11	Pilotversuch	Monat 36	teilweise erledigt
Deliverable 3.4	Validiertes Demonstrator-Framework	Monat 36	erreicht
Deliverable 3.5	Entwurf eines Pilotversuches	Monat 36	teilweise erreicht