

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Zuwendungsempfänger
esqLABS GmbH

Thema der Förderung

CompLS - Runde 1 - Verbundprojekt:
OSMOSES

Open-Source MOdellierungs- und Simulationsplattform mit automatisierter Qualitätskontrolle für die Entwicklung komplexer Systemmodelle in den Lebenswissenschaften-Teilprojekt A

Verantwortlicher

Dr. Stephan Schaller

Förderkennzeichen

031L0161A

Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt beim Autor.

Kurzbericht zum Verwendungsnachweis

„Open-Source MOdellierungs- und Simulationsplattform mit automatisierter Qualitätskontrolle für die Entwicklung komplexer Systemmodelle in den Lebenswissenschaften¹“

Akronym: „OSMOSES“

1 Projektdauer

36 Monate + 12 Monate Verlängerung

Projektstart: 01.04.2019 (Ende: 31.03.2023)

Förderkennzeichen: 031L0161A

Zuwendungsempfänger: esqLABS GmbH, Hambierich 34, 26683 Saterland

2 Projektpartner

- esqLABS GmbH (Projektleitung)
 - Adresse: Hambierich 34, 26683 Saterland, Deutschland
 - Kontakt: Dr. Stephan Schaller (Geschäftsführung), stephan.schaller@esqlabs.com, T: +49 4492 7079818
- Bayer AG
 - Adresse: 51368 Leverkusen, Deutschland
 - Kontakt: Jan Schlender (Team Lead Systems Pharmacology & Medicine), jan.schlender@bayer.com, T: +49 214 3044368
- Universität des Saarlands
 - Adresse: Campus C2.2, 66123 Saarbrücken, Deutschland
 - Kontakt: Prof. Dr. Thorsten Lehr, Clinical Pharmacy, thorsten.lehr@mx.uni-saarland.de, T: +49 681 30270255

¹ Englischer Titel: “Open-Source MOdeling framework for automated quality control and management of complex life Science systEms modelS”

3	Inhalt	
1	Projektdauer.....	1
2	Projektpartner.....	1
3	Inhalt	2
4	Teil I: Kurzbericht	3
4.1	Aufgabenstellung und wissenschaftlichen-technische Erarbeitung	3
4.2	Ablauf des Vorhabens und Zusammenarbeit.....	3
4.3	Wesentlichen Ergebnisse	4
5	References.....	4

4 Teil I: Kurzbericht

4.1 Aufgabenstellung und wissenschaftlichen-technische Erarbeitung

Das OSMOSES-Projekt widmete sich der Weiterentwicklung der "Open Systems Pharmacology Suite" (OSPS), einer Modellierungs- und Simulationssoftwareplattform, um die Effizienz im Modellmanagement und in der Modellqualifizierung zu steigern und so die Plattform auf zukünftige Anforderungen vorzubereiten. Die OSPS, anerkannt als robuste, zuverlässige und benutzerfreundliche OPEN-SOURCE-Software im Bereich der pharmazeutischen und Lebenswissenschaften, ist von einer wissenschaftlichen Gemeinschaft aus Industrie, Behörden und Akademie weitreichend validiert und akzeptiert.

Dieses Projekt, das die einzigartige open-source Software im wachsenden Bereich des PB-QSP-Modellings in der Systempharmakologie weiterentwickelte, war das Ergebnis einer interdisziplinären Zusammenarbeit, die ohne die Expertise der verschiedenen Projektpartner nicht möglich gewesen wäre. Das Projekt wurde in einer Zusammenarbeit aus Industrie (Bayer AG, esqLABS GmbH), und Akademie (Universität des Saarlandes) erarbeitet.

4.2 Ablauf des Vorhabens und Zusammenarbeit

Das OSMOSES-Projekt, ein ambitioniertes Vorhaben mit einer Vielzahl zusammenhängender Aktivitäten, erforderte eine effiziente Zusammenarbeit, um die reibungslose Umsetzung und Erreichung der anspruchsvollen Projektziele sicherzustellen. Das Projekt wurde in enger Zusammenarbeit des Softwareentwickler-Teams durchgeführt. Die Arbeiten der Universität des Saarlandes konnten vorwiegend unabhängig durchgeführt werden.

Dr. Schaller, Lead Scientist und Geschäftsführer bei esqLABS GmbH mit langjähriger Erfahrung in der Systempharmakologie und im Projektmanagement, übernahm die Koordination. Vor Projektbeginn wurde von den Konsortiumsmitgliedern von einer formellen Konsortiumsvereinbarung abgesehen, da Projektergebnisse open-source erarbeitet wurden und ein gemeinsames Verständnis bei der Erarbeitung von Publikationen bestand.

Durch regelmäßige Meetings (online: 1x pro Woche) und Arbeitstreffen (1x jährlich in 3-Tages Meetings persönlich) wurde die Softwareentwicklung kontinuierlich vorangetrieben und optimiert. Es wurden tools zur Zusammenarbeit (Monday.com, zenhub.com, MS Teams) bereitgestellt und die Zusammenarbeit über GitHub wurde kontinuierlich verbessert.

Die koordinierte Zusammenarbeit im OSMOSES-Projekt ermöglichte es, die hochgesteckten Ziele erfolgreich zu erreichen. Durch die effektive Kombination aus fachlicher Expertise, enger Zusammenarbeit in Softwareteam und dem Einsatz moderner Kollaborationstools konnte das Projektteam die OSPS signifikant weiterentwickeln und damit einen wertvollen Beitrag im Bereich des Computational-Life-Sciences-Modellings leisten.

4.3 Wesentlichen Ergebnisse

Im Rahmen des OSMOSES-Projekts wurden bedeutende Fortschritte in der Weiterentwicklung der "Open Systems Pharmacology Suite" (OSPS) erzielt, um die Effizienz in der Handhabung und Arbeit mit komplexen Modellierungsplattformen zu steigern.

Arbeitspaket 1 (Leitung Uni Saarland) konzentrierte sich auf die Entwicklung einer qualifizierten, offenen Modellvorlagen-Bibliothek. Zahlreiche Modelle wurden anhand definierter Spezifikationen auf GitHub veröffentlicht und an die strukturellen Änderungen in der OSP-Version 11 angepasst. Dieses Arbeitspaket trug wesentlich zur Erweiterung der verfügbaren Modellressourcen bei.

Arbeitspaket 2 (Leitung Bayer): zielte auf die Entwicklung eines Modularisierungskonzepts in der OSPS ab, um die Komplexität in der Entwicklung und Handhabung von Simulations-Modellen zu reduzieren und eine szenariospezifische Anpassung zu ermöglichen und zu vereinfachen. Die Implementierung dieses Konzepts erlaubte es, nur relevante Teile eines Modells je nach Bedarf zu aktivieren, wodurch die Handhabung vereinfacht und die Leistungsfähigkeit der Plattform erhöht wurde.

Arbeitspaket 3 (Leitung Bayer): wurde ein automatisiertes Requalifikationssystem für Modelle umgeschrieben (von MATLAB auf R) und auf komplexe PB-QSP Modelle erweitert, um deren kontinuierliche Aktualisierung und Validierung im Kontext von Modell- und Softwareänderungen zu gewährleisten. Dies ist besonders relevant um den behördlichen Anforderungen an die Qualifizierung des Inhalts und zur Sicherstellung der wissenschaftlichen Genauigkeit von Wissenschaftssoftware bei Veröffentlichung neuer Softwareversionen gerecht zu werden.

Arbeitspaket 4 (Leitung esqLABS): fokussierte sich auf die Erweiterbarkeit der Plattform durch die Implementierung einer Schnittstelle in R zur Erweiterung der Softwarefunktionalität und umfassende Überarbeitung der OSP R-Toolbox zur Unterstützung komplexer und automatisierter Modellierungsaufgaben und Simulationsabläufe.

Zusammenfassend hat das OSMOSES-Konsortium durch diese Arbeitspakete die OSPS wesentlich verbessert, indem es die Nutzerfreundlichkeit, Effizienz und Erweiterbarkeit der Plattform steigerte. Die Ergebnisse dieses Projekts werden nicht nur den Projektpartnern, sondern als open-source Projekt auch der breiteren Systempharmakologie-Gemeinschaft zugutekommen, indem sie den Standard für komplexe Systemmodellierungen in den Lebenswissenschaften und der pharmazeutischen Industrie stärken.

5 References

NA

Eingehende Darstellung zum Verwendungsnachweis

„Open-Source MOdellierungs- und Simulationsplattform mit automatisierter Qualitätskontrolle für die Entwicklung komplexer Systemmodelle in den Lebenswissenschaften¹“

Akronym: „OSMOSES“

1 Projektdauer

36 Monate + 12 Monate Verlängerung

Projektstart: 01.04.2019 (Ende: 31.03.2023)

Förderkennzeichen: 031L0161A

Zuwendungsempfänger: esqLABS GmbH, Hambierich 34, 26683 Saterland

2 Projektpartner

- esqLABS GmbH (Projektleitung)
 - Adresse: Hambierich 34, 26683 Saterland, Deutschland
 - Kontakt: Dr. Stephan Schaller (Geschäftsführung), stephan.schaller@esqlabs.com, T: +49 4492 7079818
- Bayer AG
 - Adresse: 51368 Leverkusen, Deutschland
 - Kontakt: Jan Schlender (Team Lead Systems Pharmacology & Medicine), jan.schlender@bayer.com, T: +49 214 3044368
- Universität des Saarlands
 - Adresse: Campus C2.2, 66123 Saarbrücken, Deutschland
 - Kontakt: Prof. Dr. Thorsten Lehr, Clinical Pharmacy, thorsten.lehr@mx.uni-saarland.de, T: +49 681 30270255

¹ Englischer Titel: “Open-Source MOdeling framework for automated quality control and management of complex life Science systEms modelS”

3	Inhalt	
1	Projektdauer.....	1
2	Projektpartner.....	1
3	Inhalt	2
4	Ausführliche Darstellung der durchgeführten Arbeiten.....	3
4.1	Arbeitspaket 1 Qualifizierte offene Modellvorlagen-Bibliothek	3
4.2	Arbeitspaket 2 Plattformmodularisierung	3
4.3	Arbeitspaket 3 Requalifizierungssystem	5
4.4	Arbeitspaket 4 Erweiterbarkeit von Modellplattformen	7
5	Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Projektarbeiten.....	9
6	Positionen des zahlenmäßigen Nachweises.....	9
7	Nutzen und Verwertbarkeit der Ergebnisse	Error! Bookmark not defined.
8	Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen	10
8.1	Konkurrenzprodukte, Schutzrechte, Abgrenzung und Innovationsgehalt.....	10
9	geplanten Veröffentlichungen des Ergebnisses nach Nr. 5 der NKBF	12
10	References	14

4 Ausführliche Darstellung der durchgeführten Arbeiten

Die Open Systems Pharmacology Suite, als ursprünglich einzige Software im wichtigen und wachsenden Bereich des PB-QSP-Modellings und einzige open-source Lösung in diesem Bereich, wurde erfolgreich als open-source-Projekt weiterentwickelt und also solches wieder bereitgestellt. Dieser Erfolg war das Ergebnis einer interdisziplinären Zusammenarbeit, die die technologischen und wissenschaftlichen Komplexitäten mit dem Fachwissen der verschiedenen Projektpartner angegangen ist.

4.1 Arbeitspaket 1 Qualifizierte offene Modellvorlagen-Bibliothek

Im Berichtsjahr wurden anhand der im ersten Jahr definierten Spezifikation zahlreiche Modelle auf GitHub veröffentlicht. Es wurden eine Reihe von Modellen **publiziert** und/oder im Rahmen der Software-Weiterentwicklung (AP2 und 3) von **Bayer** und esqLABS weiterentwickelt bzw. an die strukturellen Änderungen in der OSP-Version 11 angepasst (z.B. alle Modelle in der Modelldatenbank (<https://github.com/Open-Systems-Pharmacology/OSP-PBPK-Model-Library>)). Im Rahmen von Teilproject C wurden noch weitere bis zum Ablauf der Projektlaufzeit durch die **Universität des Saarlandes** hinzugefügt.

4.2 Arbeitspaket 2 Plattformmodularisierung

Das Arbeitspaket 2 des Projekts zur Entwicklung der Open Systems Pharmacology Suite (OSPS) fokussierte auf die Modularisierung der Modellentwicklung in der Software, um eine flexiblere Nutzung bei der Erstellung und Ausführung von Simulationen zu ermöglichen. Diese Modularisierung ist ein entscheidender Schritt, um die OSPS an die Bedürfnisse spezifischer Anwendungsfälle anzupassen sowie eine Voraussetzung für AP3.

PB-QSP-Modelle, die in der OSPS entwickelt werden sollten aus Modulen bestehen können, die eine Modularisierung dieser komplexen Modelle erlaubt, also eine Möglichkeit beim Erstellen und Ausführen einer Simulation aus der Gesamtkomplexität der Modellplattform eine Szenario-spezifische Untermenge an Teilen des Modells zu aktivieren.

Bayer hat mit der Unterstützung von **esqLABS** die technische (Software-) Lösung für die Plattformmodularisierung implementieren. **esqLABS** hat für das Design und die Durchführung des auf der Diabetesplattform basierenden Anwendungsfall-Szenarios mit der Unterstützung **Bayer** die daraus abgeleiteten Spezifikationen für die Plattformmodularisierung definiert.

4.2.1 Umsetzungsphasen

- **Vorbereitende Arbeiten:**

- Definition der Anforderungen an die Plattformmodularisierung (<https://github.com/Open-Systems-Pharmacology/OSMOSES/blob/develop/Documentation/Modularization-concept.md>)

- Anpassung der **PK-Sim** (PBPK-) Modellstruktur an die Bedürfnisse der modularisierten Struktur, einschließlich der Überarbeitung der Handhabung von Proteinen (Enzyme, Transporter, Bindungspartner), implementiert in OSPS-Version 10.
 - Einführung der User-Einstellmöglichkeit, Proteine in verschiedenen Kompartimenten zu exprimieren („fraction expressed“).
 - Einführung neuer Transportwege und unabhängiger Festlegung der Transportrichtung in jedem Organ.
- Redesign und re-Implementierung des (Observed) Data-Imports.
- Einführung von Protein-Expressionsprofilen als neuer selbständiger Building Block, von essenzieller Bedeutung für den AP3, da es die „Vererbung“ von Protein-Expressionen zwischen Modellen ermöglicht und den Aufwand für Qualifikationspläne reduziert (Dokumentation: [PK-Sim Expression Profile](#)).
- **Kernarbeiten zur Modularisierung:**
 - In **MoBi** wurden Expression Profiles und Individuals als neue Building Blöcke hinzugefügt (früher nur in PK-Sim verfügbar).
 - Implementierung des Erzeugens von Individuals und Expressionsprofilen direkt in MoBi.
 - Neue Modulebene in MoBi mit folgenden Funktionen implementiert:
 - Export von PK-Sim Modellen als Default-Modul.
 - Definition neuer Module in MoBi mit variabler Unterstruktur.
 - Export und Import von Modul-Substrukturen.
 - Mergen von Modulen.
 - Erstellen von Simulationen aus verschiedenen Modulen, inklusive der Auswahl der Individuen und der Expressionsprofile
 - Als Minimal-Viable-Product Beispiel-Anwendung wurde ein Tissue-Tumor Modul hinzugefügt.
 - Implementierung einer Projektkonvertierung, so dass früherer MoBi-Projekte mit der Neuimplementierung verwendet werden können.
 - Weiterhin wurden viele Änderungen an dem Umgang mit Modellen umgesetzt, die der allgemeinen Benutzerfreundlichkeit dienen.

4.2.2 Implementierungsschritte und Softwareversionen

- **Vorbereitende Version 10 und 11 der OSPS:**

- Version 10 beinhaltete die Vorarbeiten für die Modularisierung, insbesondere die Überarbeitung der Darstellung von Proteinen.
- Version 11 (<https://github.com/Open-Systems-Pharmacology/Suite/releases/tag/v11.0>) führte die automatische Integration der Medikamentenmodelle und separate Implementierung der Proteinexpressionsinformationen ein.
- **Weiterentwicklung und Maintenance-Releases:**
 - Nach umfangreichem User-Feedback wurden Maintenance-Releases (11.1 und 11.2, <https://github.com/Open-Systems-Pharmacology/Suite/releases/tag/v11.1>, <https://github.com/Open-Systems-Pharmacology/Suite/releases/tag/v11.2>) veröffentlicht, die die Implementierung der Proteinexpression verfeinerten.
 - Die separate Entwicklung der OSMOSES-Features wurde in den Hauptcode der Software integriert, vorbereitend für das Release der Version 12 welche die umfassenden OSMOSES-Implementierungen zu Modularisierung beinhaltet.
- **Test und Validierung:**
 - Vorbereitend für das Testen der Implementierung wurde die Diabetes PB-QSP-Plattform re-implementiert, um die Funktionalität und Effektivität der Modularisierung zu überprüfen. Die Tests wurden mit minimalen use-cases (z.B. Erweiterung mit einem einzelnen Tumor-Organ) umgesetzt.
- **Freigabe (Release):**
 - Die Ergebnisse des Arbeitspakets 2 wurden als Teil des geplanten Releases auf GitHub veröffentlicht und werden in der bevorstehenden Version 12 der OSPS vollständig integriert sein (<https://github.com/orgs/Open-Systems-Pharmacology/projects>).

4.3 Arbeitspaket 3 Requalifizierungssystem

Das Arbeitspaket 3 befasst sich mit der Entwicklung eines Requalifizierungsframeworks für die Open Systems Pharmacology Suite (OSPS), um sicherzustellen, dass Modelle, die mit früheren Softwareversionen entwickelt wurden, nach Aktualisierungen der Software oder Datenbasis effektiv requalifiziert werden können. Unter der Leitung von Bayer wurde dieses Paket in Kooperation mit esqLABS und der Universität des Saarlandes umgesetzt.

4.3.1 Umsetzungsphasen

- Gemeinsame Erstellung einer detaillierten Spezifikation zur Softwareentwicklung basierend auf dem allgemeinen Workflow der PBPK- und PB-QSP-Modellierung und den Funktionen des Requalifizierungssystems.

- esqLABS entwickelte parallel den Workflow zur Qualifizierung der Diabetes PB-QSP Plattform.
- Die (Re-)Qualifikationsroutine wurde mit PBPK modellen getestet und für PB-QSP-Modelle angepasst.
 - esqLABS und Bayer entwickelten gemeinsam Qualifizierungspläne für die PB-QSP-Plattform, während die Universität des Saarlandes sich auf PBPK-Modelle konzentrierte.

4.3.2 Implementierungsschritte

Da das Requalifizierungsframework eine eigenständige Infrastruktur ist, sind die Arbeiten nicht wie AP2 mit laufenden Releases der Haupt-Software integriert und werden parallel zur Software released.

Bayer hat in Zusammenarbeit mit esqLABS die Anforderungen an das Requalifizierungsframework angepasst und in der Programmiersprache R umgesetzt.

esqLABS setzte ab Februar 2022 die Implementierung der Überarbeitung für Standard-Abbildungen (Plots) zur Analyse von Simulationsergebnissen in OSP R-package um.

- **Spezifikationserstellung zur Qualifizierungsworkflows für MoBi Modelle:**
 - Entwicklung der Spezifikation für einen Workflow zur und Durchführung von Qualifizierungsprozessen für MoBi Modelle anhand der PB-QSP Diabetes Plattform und weiterer minimaler PB-QSP Modellierung Use-cases (Erweiterung Tumormodell).
 - Hierbei wurde besonders die Integration bestehender Qualifizierungsworkflows in PK-Sim berücksichtigt. Die Erweiterung des Workflows konnte nun durch das Modularisierungskonzept für erweiterte PB-QSP Modelle aus MoBi ebenfalls modular umgesetzt werden, so dass außer der Übersetzung von MATLAB zu R und der Überarbeitung der Plotting-Funktionalitäten keine umfassende Erweiterung/Überarbeitung der Qualifizierungslogik und des dazugehörigen Workflows notwendig war.
- **Überarbeitung und Neuerstellung von Qualification Reports in R:**
 - Erstellung und Überarbeitung von Berichten zur Qualifizierung der Modelle, um die Genauigkeit und Validität der Simulationsergebnisse zu gewährleisten, basierend auf R und R-Markdown. Überarbeitete Berichte sind auf GitHub veröffentlicht (<https://github.com/Open-Systems-Pharmacology/OSP-PBPK-Model-Library>; <https://github.com/Open-Systems-Pharmacology/OSP-Qualification-Reports>)
- **Erweiterung der R-Packages für Plotting-Funktionalitäten:**

- Ausbau und Verbesserung der R-Packages (insbesondere der [TLF Library](#)), um erweiterte Plotting-Funktionalitäten für das Reporting zu bieten. Diese Entwicklungen erleichtern standardisierte und reproduzierbare grafische Analysen der Simulationsergebnisse und vereinfachen die Bewertung der einzelnen PBPK- oder PB-QSP-Modelle mit experimentellen Datensätzen (d.h. Standard-Goodness-Of-Fit -Plots, Visual Predictive Checks etc.).

Das Arbeitspaket 3 stellt einen wesentlichen Fortschritt in der kontinuierlichen Entwicklung und Wartung der OSPS dar. Durch die adaption des Requalifizierungsframeworks auf R wurde eine konsistente open-source infrastruktur erstellt mit der Erweiterung der Plotting-Funktionalitäten wurde die Zuverlässigkeit und Benutzerfreundlichkeit des Qualifizierungsframeworks verbessert. Diese Entwicklungen gewährleisten, dass die OSPS auch weiterhin eine qualifizierte Software für die PBPK- und PB-QSP-Modellierung bleibt und eine einheitliche Darstellung der Ergebnisse in Qualifizierungsberichten gewährleistet ist.

4.4 Arbeitspaket 4 Erweiterbarkeit von Modellplattformen

Das Arbeitspaket 4 der Open Systems Pharmacology Suite (OSPS) konzentrierte sich auf die Implementierung einer allgemeinen Plug-In-Schnittstelle und die umfassende Überarbeitung der OSP R-Toolbox. Diese Entwicklungen zielten darauf ab, die Softwarefunktionalität für benutzerdefinierte Workflow-Implementierungen zu erweitern und die Integration von Modellen aus anderen Modellierungssprachen zu vereinfachen.

4.4.1 Umsetzungsphasen:

- Festlegung der notwendigen Erweiterungen und Schnittstellen von allen Partnern.
- Definition der Anforderungen für ein Plug-In zwischen R <-> .NET durch Bayer und esqLABS.
- Software-Implementierung durch Bayer und esqLABS
- Test der R-Packages und workflows.
- Aufsetzen von Anwendungsfällen für Schnittstellen durch Bayer in Zusammenarbeit mit esqLABS.
- Veröffentlichung der neuen Entwicklungen auf GitHub im Rahmen der Releases der OSPS durch Bayer.

4.4.2 Implementierungsschritte:

- **Anforderungen und Spezifikationen für Schnittstellen:**

- Bayer und esqLABS erarbeiteten Anforderungen und Spezifikationen für eine Schnittstelle für experimentelle Daten und die erforderlichen Anpassungen der R-Toolbox.
- **Entwicklung der OSP R-Toolbox:**
 - Redesign und neue Implementierung in R, welche die gesamte Funktionalität der früheren Matlab-Toolbox abdeckt, inklusiver neuerschnittstelle zwischen R <-> .NET (<https://github.com/Open-Systems-Pharmacology/rClr>).
 - Implementierung neuer Funktionen, einschließlich Sensitivitätsanalyse (<https://github.com/Open-Systems-Pharmacology/OSPSuite.GlobalSensitivity>), Populationssimulationen, benutzerdefinierte PK-Parameter, Messdaten-Datenimport und -manipulation direkt in R, sowie die Parameter Identifikation (<https://github.com/Open-Systems-Pharmacology/OSPSuite.ParameterIdentification>).
 - Bereitstellung von Standard-Plots basierend auf dem OSP R Package „TLF Library“ ([TLF Library](#)).
 - Kompatibilität mit pkml-Modellen, sodass veränderte Modelle wieder in die OSP integriert werden können.
 - Parallelisierung und Betrieb (<https://www.open-systems-pharmacology.org/OSPSuite-R/articles/efficient-calculations.html>) unter Windows und Linux, sowie Standalone-Fähigkeit (keine OSP Suite Installation erforderlich).
 - Veröffentlichung mehrerer Releases der R-Toolbox, dokumentiert unter [OSPSuite-R](#).
- **Weiterentwicklungen und Benutzererfahrung:**
 - Kontinuierliche Verbesserung der Benutzererfahrung und Performanceverbesserungen in der R-Toolbox (<https://www.open-systems-pharmacology.org/OSPSuite-R/articles/efficient-calculations.html>).
 - Entwicklung von Konzepten für standardisierte Simulationsworkflows, die auch Benutzern ohne Programmierkenntnisse zugänglich sind ([esqlabsR](#)).
 - Automatisierung von Analyse- und Simulationsberichten mit R-Markdown ().

Arbeitspaket 4 hat zu einer signifikanten Erweiterung und Verbesserung der erweiterten OSPS Umgebung beigetragen. Durch die Implementierung der R-Schnittstelle und die umfassende Überarbeitung der OSP R-Toolbox wurden neue Möglichkeiten für benutzerdefinierte Workflows und eine vereinfachte Integration von Modellen geschaffen. Diese Entwicklungen stärken die Position der OSPS als ein führendes Werkzeug in der pharmakokinetischen und

pharmakodynamischen Modellierung, insbesondere in Bezug auf Big Data und customisierten Workflows.

5 Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Projektarbeiten

esqLABS koordinierte das Projekt und widmete diesem über vier Jahre etwa 1,5 FTE pro Jahr, etwas weniger im Jahr der kostenneutralen Verlängerung. ESQlabs leitete und trug wesentlich zur Entwicklung im Arbeitspaket 4 „Plattformerweiterung“ bei und waren ein Hauptbeitragender im Arbeitspaket 2 „Plattformmodularisierung“ unter der Leitung von Bayer, und konzentriert sich hierbei auf Implementierung, Spezifikation und Test des Redesigns des Modularisierungskonzepts.

Für die Arbeitspakete 2, 3 und 4 entwarf und implementierte esqLABS Anwendungsszenarien basierend auf der Diabetes-Plattform für das Testen von Softwareimplementierungen, wie im Abschnitt 12 detailliert. Sie arbeiteten auch an Anpassungen der R-Toolbox, um sie mit den neuen Funktionen der OSPS abzustimmen und für eine optimierte Nutzung mit HPCP zu erweitern.

Abgeleitet von der Komplexität der Modularisierung der Diabetes Plattform wurden kompaktere und einfacher zu implementierende Szenarien erstellt, wie z.B. die Modellerweiterung durch einen Tumor, um die Implementierungsarbeiten zu vereinfachen.

Entsprechend der Darstellung und Auflistungen im vorangehenden Abschnitt wurden alle Arbeiten als notwendig und Angemessen erachtet.

6 Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Der Zahlenmäßige Nachweis enthält als Kosten Positionen der Kategorien „0837 Personalkosten“, „0838 Reisekosten“, sowie „0850 sonstige unmittelbare Vorhabenkosten“. Letzteres entspricht den Personalkosten für den Geschäftsführer der esqLABS GmbH.

Es sind keine weiteren Kosten aufgeführt worden.

Eine Gegenüberstellung der Plan und geleisteten Aufwände bzw. der entstandenen Kosten ist im Zahlenmäßigen Nachweis aufgelistet.

Personalaufwände wurden mit jedem Zwischennachweis und zuletzt mit dem Verwendungsnachweis im Detail aufgeführt und Reisekosten durch Belege bei der entsprechenden Zahlungsanforderung angehängt.

Angesichts der hohen finanziellen Anforderungen und Risiken, insbesondere bezüglich der Akzeptanz der OSPS durch die Gemeinschaft trotz etablierter PBPK- und QSP-Ansätze, war externe Finanzierung entscheidend. Dies wurde durch den gemeinnützigen Charakter des Projekts und den Mangel an unmittelbaren finanziellen Rückflüssen durch Lizenzierung verstärkt.

Angesichts der innovativen und zeitaufwendigen Natur der Arbeit, ohne alternative Finanzierungsmöglichkeiten, hatte esqLABS ein Finanzierungsverhältnis von 65% beantragt und erhalten (entsprechend Artikel 25 Absatz 6 AGVO für KMUs, unter Berücksichtigung des OPEN-SOURCE-Status des Projekts). Als KMU und GmbH wählte esqLABS eine pauschalisierte Abrechnung gemäß Nr. 2.4 NKBF 2017 mit einem zusätzlichen Zuschlag von 100%.

7 Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

In den vergangenen fünf Jahren hat sich der Einsatz von in silico-Studien und Trial-Simulationen als unverzichtbare Werkzeuge in der pharmazeutischen Forschung und Entwicklung (F&E) auch im regulatorischen Kontext etabliert (Madabushi et al. 2019; 2022). Sie dienen als ergänzende Methoden zu experimentellen Ansätzen und sind entscheidend für Entscheidungsprozesse und dem Dialog mit Regulierungsbehörden. Während es spezialisierte Modellierungs- und Simulationslösungen für unterschiedliche Stadien der Arzneimittelentwicklung gibt, liegt der Fokus jedoch weiterhin häufig auf isolierten Aspekten der Arzneimittelwirkung. Dies erschwert den Wissenstransfer zwischen den Phasen der Arzneimittelentwicklung.

Die physiologisch basierten (PB) Modellierungskonzepte in PBPK und PB-QSP ermöglichen jedoch die Nutzung einer einzigen Plattform über alle Phasen der Arzneimittelforschung und -entwicklung hinweg (Azer et al. 2021; Lippert et al. 2015; 2019). Diese Plattformen ermöglichen eine kontinuierliche Integration von Daten und fördern einen effizienteren und robusten Workflow in der translationalen Modellierung.

7.1 Konkurrenzprodukte, Schutzrechte, Abgrenzung und Innovationsgehalt

Es existiert kommerzielle Software, die isolierte Aspekte entweder von QSP oder PBPK abdeckt, aber im Gegensatz zur OSP Suite nicht die Integration beider in customisierbarer Form, und in keinem Falle als open-source Lösung, erlaubt:

7.1.1 Kommerzielle Software

1. PBPK(-QSP) Software

- SimCYP (<https://www.certara.com/software/simcyp-pbpbk/>) von Certara ist ein kommerzielles Software-Tool für PBPK-Modellierung mit einem Schwerpunkt auf Arzneimittelstoffwechsel. Es ist sehr teuer und bietet keine Möglichkeiten zur Erweiterung von PBPK-Modellen in komplexe Systempharmakologie (Krankheits-) Modelle.
- SimCYP QSP (<https://www.certara.com/software/quantitative-systems-pharmacology/>) ist eine QSP platform, welche PBPK Modelle mit einer QSP-Modellierungsplattform zusammenbringt. Es ist sehr teuer und derzeit sind noch

keine Funktionen zur Modularisierung oder Qualifizierung der entwickelten Modelle vorhanden.

- GastroPlus von SimulationsPlus (<https://www.simulations-plus.com/software/gastroplus/>) ist ein kommerzielles Software-Tool für PBPK-Modellierung mit einem Schwerpunkt auf Arzneimittelabsorption. Es ist ebenfalls sehr teuer und bietet ebenfalls keine Möglichkeiten zur Entwicklung von PBPK-Modellen in komplexe Systempharmakologie (Krankheits-) Modelle.
- SimulationsPlus QSP Software (<https://www.simulations-plus.com/software/qsp-software/>) ist eine Software zur Simulation vorgefertigter QSP Modelle. Eigenmodellierung durch den Nutzer ist nicht möglich.

2. Maßgeschneiderte QSP-Lösungen (keine Datenbank oder physiologisch basierte Modellstruktur für die Integration von Multi-Skala-Daten)

- SimBiology (<https://www.mathworks.com/products/simbiology.html>) von MATLAB ist ein kommerzielles Software-Tool für die GUI-basierte Implementierung von Systembiologie- oder Systempharmakologie-Modellen.
- PhysioPD (<https://rosaandco.com/physiopd>) von ROSA (kommerziell wie vorherige Beratung erforderlich) ist ein halb kommerzielles Software-Tool zum Erstellen von (quantitativen) Systempharmakologie-Modellen. Erfordert Beratungsvereinbarung mit ROSA für die Entwicklung und Anpassung von Modellen an die Bedürfnisse der Kunden.
- Berkeley Madonna (<https://berkeley-madonna.myshopify.com/>) ist eine Modellierungs- und Simulationsumgebung für dynamische Systemmodellierung, die häufig zur Implementierung von PBPK-Modellen von Grund auf aufgrund ihrer numerischen Fähigkeiten zum Lösen von „steifen“ Systemmodellen (ein „Allzweck-Differentialgleichungslöser“) verwendet wurde.

7.1.2 OPEN-SOURCE Software

1. Maßgeschneiderte (QSP) Lösungen (keine Datenbank oder physiologisch basierte Modellstruktur für die Integration von Multi-Skala-Daten)

- mrgsolve (<https://mrgsolve.org/>) ist eine R-basierte skriptbasierte Modellierungsumgebung mit vordefinierten Schnittstellen/Befehlen, die auf die Modellierung klinischer Experimente zugeschnitten sind.
- TKPlate (<https://www.efsa.europa.eu/en/news/introducing-tkplate-food-safety-without-animal-testing>) ist eine Software der EFSA, welche als PBPK Modellierungstool in der Risikobewertung von Chemikalien verwendet wird. Es erlaubt nicht die (vereinfachte)Erstellung von QSP Modellen.

Arbeiten zur Verbesserung der Qualifikation von PBPK Modellen, könnten aus gegebenem Anlass (Forderung durch die FDA und EMEA) auch Gegenstand der Entwicklungsarbeiten von Certara (für die Software SimCyp) und Simulations Plus (für die Software Gastro+) sein. Beide Programme sind jedoch unter Lizenz kostenpflichtig und legen auch nicht ihren source-code offen, so dass, im Gegensatz zur OSPS, keine vollständige Transparenz für eine komplette und objektive Qualifizierung besteht.

Kürzliche Entwicklungen von Certara (SimCYP QSP) zeigen die Relevanz der in diesem Projekt bearbeiteten Fragestellung auf. Mit den hier bearbeiteten Neuerungen ist die OSP Suite mit dem Modularisierungskonzept und der Requalifizierung als opensource tool der kommerziellen Konkurrenz jedoch wieder ein Stück voraus.

Es sind uns derzeit weiterhin keine Schutzrechte oder deren Anmeldung bekannt, die der weiteren Verwertung der Arbeiten dieses Projekts oder etwaigen weiteren Entwicklungen entgegenstehen könnten.

Alle Arbeiten, die innerhalb dieses Projektes entstehen, wurden oder werden entweder in OPEN ACCESS Journalen und/oder unter der [GPLv2](https://github.com/Open-Systems-Pharmacology/Suite/blob/develop/LICENSE) Lizenz (<https://github.com/Open-Systems-Pharmacology/Suite/blob/develop/LICENSE>) auf GitHub in Repositories der OSPS, oder dem Comprehensive R Archive Network (CRAN, für die R-Toolbox und zukünftige OSPS-R-Packages) veröffentlicht.

8 geplanten Veröffentlichungen des Ergebnisses nach Nr. 5 der NKBF

esqLABS hat die Diabetes PB-QSP Plattform (Anwendungsfall eines komplexen Modells, welches die Vorzüge der Modellmodularisierung aufzeigt) in zwei wissenschaftlichen Dokumentationen („A Physiologically-Based Quantitative Systems Pharmacology Model of the Incretin Hormones GLP-1 and GIP and the DPP4 Inhibitor Sitagliptin“, publiziert, und „A mechanistic computational model of gastric emptying of caloric liquids and solids for the use in Physiologically Based Pharmacokinetics and Quantitative Systems Pharmacology Models.“, in der Einreichung) dokumentiert und die Modelle auf der Open Systems Pharmacology Github-Seite veröffentlicht (<https://github.com/Open-Systems-Pharmacology/SGLT2-hyperfiltration-model>).

Des Weiteren wurde ein Poster auf dem PAGE Meeting zum Thema „R framework for reproducible and quality-controlled modeling and simulation with the Open Systems Pharmacology Software“ publiziert (<https://www.page-meeting.org/default.asp?abstract=10669>).

Für die Veröffentlichung zum Gesamtframework sind mindestens zwei weitere Publikationen geplant. Eine wissenschaftlich-technische Publikation zu den Funktionalitäten der Neuerungen in der Software sowie ein Tutorial, welches die neuen Workflows zur Modellierung und Simulation in der Software neuen Nutzern darlegt.

Weitere projektbezogene Publikationen wurden von den Projektpartnern im Verlauf des Projektes veröffentlicht.

Unabhängig zum OSMOSES Projekt hat esqLABS weitere Publikationen zur Anwendung der OSP Suite veröffentlicht.

9 References

- Azer, Karim, Chanchala D. Kaddi, Jeffrey S. Barrett, Jane P. F. Bai, Sean T. McQuade, Nathaniel J. Merrill, Benedetto Piccoli, et al. 2021. "History and Future Perspectives on the Discipline of Quantitative Systems Pharmacology Modeling and Its Applications." *Frontiers in Physiology* 12. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2021.637999>.
- Lippert, Jörg, Rolf Burghaus, Andrea Edginton, Sebastian Frechen, Mats Karlsson, Andreas Kovar, Thorsten Lehr, et al. 2019. "Open Systems Pharmacology Community - an Open Access, Open Source, Open Science Approach to Modeling and Simulation in Pharmaceutical Sciences." *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, October. <https://doi.org/10.1002/psp4.12473>.
- Lippert, Jörg, Rolf Burghaus, Lars Kuepfer, Bart Ploeger, Stephan Schaller, Walter Schmitt, and Stefan Willmann. 2015. "Modeling and Simulation of In Vivo Drug Effects." In , 1–17. *Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/164_2015_21.
- Madabushi, Rajanikanth, Jessica M. Benjamin, Renmeet Grewal, Michael A. Pacanowski, David G. Strauss, Yaning Wang, Hao Zhu, and Issam Zineh. 2019. "The US Food and Drug Administration's Model-Informed Drug Development Paired Meeting Pilot Program: Early Experience and Impact." *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 106 (1): 74–78. <https://doi.org/10.1002/cpt.1457>.
- Madabushi, Rajanikanth, Paul Seo, Liang Zhao, Million Tegenge, and Hao Zhu. 2022. "Review: Role of Model-Informed Drug Development Approaches in the Lifecycle of Drug Development and Regulatory Decision-Making." *Pharmaceutical Research* 39 (8): 1669–80. <https://doi.org/10.1007/s11095-022-03288-w>.