

SVENSKA HÄLSODATA FÖR ANALYSER UT OLIKA PERSPEKTIV
– forskning, administration och utveckling inom hälsoområdet

Rapport från Centrum för hälsodata
Regionstyrelsens förvaltning
Region Stockholm

2021-05-07

Projektgrupp

Johanna Brinne Roos, PI. Analys, datauttag,
Sven-Åke Lööv, projektledare

SVENSKA HÄLSODATA FÖR ANALYSER UT OLIKA PERSPEKTIV

– forskning, administration och utveckling inom hälsoområdet

Sammanfattning

Bakgrund, syfte och frågeställning

Nya läkemedel, nya indikationer och nya kombinationer av läkemedel utvecklas och introduceras inom en rad olika terapiområden. Kraven från patienter, anhöriga, företag och samhället är att snabbt få tillgång till nya behandlingar och numera finns det processer hos våra myndigheter att bidra till att läkemedel snabbt kommer patienterna tillgodo.

De data som finns tillgängliga när ett nytt läkemedel eller behandlingsmetod introduceras baseras på randomiserade kontrollerade studier (RCT), som i flera avseenden kan skilja sig från behandling i klinisk vardag.

Behovet av att följa upp introducerade läkemedel och behandlingsmetoder har alltid funnits men har alltmer aktualiserats när en del av de nya läkemedlen eller kombinationerna av läkemedel som introduceras har starkt begränsad dokumentation som medför svårigheter att bedöma effekt, säkerhet, plats i terapin samt dess kostnadseffektivitet.

Den här rapporten har fokus på frågeställningen om den samlade hälsodata samt annan dokumentation från hälso- och sjukvården inom Region Stockholm kan användas för att följa upp vissa begränsade frågeställningar vid behandling av patienter med multipelt myelom.

Projektet har begränsats till att bedöma om riskmarkören M-komponent finns dokumenterad i region Stockholms samlade hälsodatabaser och möjlig att följa upp samt om det finns data som kan inhämtas om rekvisitionsläkemedlet Darzalex (daratumumab).

Metod

Uppföljningsmodellen bygger på att skapa en kohort av patienter med multipelt myelom och deskriptivt analysera om M-komponent finns dokumenterad och möjlig att använda samt användning av rekvisitionsläkemedlet Darzalex.

Inga statistiska beräkningar ingår i projektet.

Data

Efter godkännande av Etikprövningsmyndigheten har projektet inhämtat variabler från tre datakällor.

Datalagret VAL från Hälso och sjukvårdsförvaltningen, Region Stockholm där en stor del av förvaltningens uppföljningsdatabaser finns samlade. Härifrån identifieras patienter med multipelt myelom och vilka som behandlas med Darzalex.

Från Karolinska Universitetssjukhuset har data inhämtats från KarDa, Karolinska Datalager, och patientjournalssystemet TakeCare. M-komponent finns registrerat i journalssystemet,

Från Karolinska Universitetssjukhuset har data också inhämtats från Cytodos som är ett CE-märkt modulbaserat IT-verktyg som stödjer cytotatikabehandlingens olika delar såsom dosering, rekvisering, tillverkning på apotek samt administrering av läkemedel. Information om vilka som behandlas Darzalex fanns också att hämta i Cytodos.

Resultat

Projektet har identifierat totalt 3134 unika patienter från VAL som diagnostiserats med multipelt myelom från 1 januari 2012 till 31 september 2020. För 1750 av patienterna fanns det M-komponent registrerat vid något tillfälle i KarDa och totalt fanns det 6727 prover registrerade.

Mellan 20 maj 2016 till 31 september 2020 hade 264 unika patienter startat behandling med Darzalex enligt uppgifter från VAL och 1401 prover på M-komponent kunde identifieras.

Endast tolv patienter hade värden på M-komponent registrerade före och efter start av behandling med Darzalex.

Slutsats och diskussion

Det finns goda möjligheter att inhämta data från riskmarkören M-komponent men att det är en komplicerad process att extrahera data från fritext i laboratoriesvaret. Det krävdes användning av ett enklare program för textmining. Möjligen kan data om M-komponent hämtas från andra datakällor men den undersökningen kan göras vid tillfälle när mer tid finns till förfogande.

Information om användning av Darzalex fanns att hämta från VAL respektive Cytodos. Från Cytodos kan betydligt mer detaljer på individnivå om användning av Darzelex inhämtas än från VAL.

Projektet har visat att värden av M-komponent finns registrerat i journalsystemet TakeCare i Karda, att information om patienter som behandlas med Darzalex kan inhämtas från två datakällor, VAL alternativt Cytodos och att M-komponent finns registrerat både före och efter start av behandling med Darzalex.

För att vidare utvärdera hur M-komponent skulle kunna användas som surrogatutfall för behandling med Darzalex krävs ytterligare arbete och att flera provsvar adderas.

Nya läkemedelsbehandlingar, framförallt rekvisitionsläkemedel, måste kunna följas upp på en mer detaljerad nivå än vad som i dag kan göras med statistikuppgifter. Till det krävs att data inhämtas, sammanslås och bearbetas från olika hälsodataregister. Detaljerade uppföljningar av olika behandlingar/verksamheter tar i dag relativt lång tid och för med sig stora arbetsinsatser av personer med stor kompetens inom området. Om vi ska kunna genomföra fler och mer detaljerade uppföljningar i framtiden behöver stora insatser genomföras för att göra data lättillgänglig och enkel att hantera så att det inte behövs hög specialkunskap för att handlägga data.

HUVUDRAPPORT

1 Introduktion

1.1 Bakgrund till rapporten

Nya läkemedel, nya indikationer och nya kombinationer av läkemedel utvecklas och introduceras inom en rad olika terapiområden. Kraven från patienter, anhöriga, företag och samhället är att snabbt få tillgång till nya behandlingar och numera finns det processer hos våra myndigheter att bidra till att läkemedel snabbt kommer patienterna tillgodo.

De data som finns tillgängliga när ett nytt läkemedel eller behandlingsmetod introduceras baseras på randomiserade kontrollerade studier (RCT), som i flera avseenden kan skilja sig från behandling i klinisk vardag.

Behovet av att följa upp introducerade läkemedel och behandlingsmetoder har alltid funnits men har alltmer aktualiserats när en del av de nya läkemedlen eller kombinationerna av läkemedel som introduceras har starkt begränsad dokumentation som medför svårigheter att bedöma effekt, säkerhet, plats i terapin samt dess kostnadseffektivitet.

Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) har i en rapport¹⁾ redogjort för att uppföljning är särskilt viktig i samband med att nya behandlingsmetoder introducerats i vården. Uppföljning av behandling i klinisk vardag handlar om att ta tillvara den information om användning, behandlingseffekt, säkerhet och kostnadseffektivitet som finns i hälsodata- och kvalitetsregister och i hälso- och sjukvårdens övriga dokumentation.

Önskvärt är att följa upp läkemedel / behandlingar med hjälp av hälsodata från en enda nationell datakälla med data som representerar hela landet. Tyvärr är det brist på nationella hälsodata där individen kan följas över tid och därmed begränsas möjligheterna för mer detaljerade uppföljningar. Frågan är om det finns hälsodata på regional nivå som skulle kunna användas för uppföljning och som på sikt skulle kunna insamlas nationellt för uppföljning av läkemedel och olika andra behandlingar.

Den här rapporten har fokus på att belysa om den samlade hälsodata samt annan dokumentation från hälso- och sjukvården inom Region Stockholm kan användas för att följa upp vissa begränsade frågeställningar vid behandling av patienter med multipelt myelom. Projektet har att bedöma om riskmarkören M-komponenten finns dokumenterad och möjlig att använda samt om det finns data som kan inhämtas om användning av rekvisitionsläkemedlet Darzalex (daratumumab). Det finns utmaningar med att följa upp behandlingar med hjälp av regionens hälsodata på en detaljerad individnivå. Inte minsta behövs oftast data från en mängd olika datakällor för att genomföra vissa uppföljningar och analyser. Till det hör att det finns en mängd privata vårdgivare i regionen och till varje vårdgivare måste godkännande skriftligen inhämtas om att få använda data från vårdgivaren som ansvarar för ”sin” data. Det finns också flera olika journalsystem i regionen och en hel del olika stödsystem där data finns lagrade men som tekniskt kan vara svåra att erhålla data från. Dessutom krävs kunskap och dedikerad personal som kan bidra till att efterfrågad data kan tillgängliggöras och lämnas ut.

Inledningsvis i rapporten beskrivs översiktligt sjukdomen multipelt myelom, M-komponent samt läkemedlet Darzalex.

1.2 Hur vanligt är multipelt myelom och prevalens

Myelom har en incidens på ca 6/100 000 invånare och år, vilket innebär att ca 600 nya fall diagnostiseras i Sverige årligen varav cirka 200 nya patienter diagnostiseras i Region Stockholm. Myelom är ovanligt före 40-årsåldern och incidensen ökar snabbt med stigande ålder med en medianålder vid diagnos på omkring 72 år.

Median totalöverlevnad efter diagnos är, enligt det svenska nationella kvalitetsregistret för myelom, 6,41 år för patienter 60–69 år och för patienter 70–79 år är den 4,13 år.²⁾

Sjukdomen är i dag inte möjlig att bota men patienter har numera tillgång till ett flertal nya behandlingar. Överlevnaden vid myelom har därmed förbättrats och år 2016 levde ca 3680 patienter med diagnostiserad myelomsjukdom i Sverige, vilket motsvarar 37 % ökning av prevalensen jämfört med år 2008.³⁾

1.3 Bakgrund multipelt myelom och M-komponent

Multipelt myelom är en hematologisk malign sjukdom som uppkommer i det lymfatiska B-cellssystemet, där myelomcellen utgörs av en malignt omvandlad plasmacell som infiltrerar benmärgen.

Tumörcellerna producerar ett monoklonalt immunglobulin som kan detekteras i serum eller urin, s.k. M-komponent.

Sjukdomen föregås sannolikt av ett stadium med M-komponent utan tecken på symtom, monoklonal gammopati, ofta förkortat MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance). MGUS är ingen sjukdom utan en riskmarkör och den vanligaste orsaken till att man upptäcker MGUS är att man noterat hög sänka hos patienten och då kan patienten följas upp med flera undersökningar, bland annat med S-elfores.⁴⁾

Det vanligaste debutsymtomet är skelettsmärter som beror på att myelomcellerna producerar vissa cytokiner som orsakar nedbrytning av skelettet vilket leder till skelettsmärter. Sjukdomen leder till komplikationer i flera olika organ som kan leda till blodbrist, ökad infektionskänslighet och multipelt myelom, njurpåverkan.²⁾

Det finns en rad olika analyser, vanligen individuellt anpassat till patienten, som ger ett bra underlag för bedömning av diagnosen. Monoklonalt immunoglobulin (M-komponent) är en av dem och kan i de allra flesta fall påvisas och följas i blod och urin och användas vid diagnostik men också vid bedömning av behandlingseffekt. M-komponent är dock inte det enda labsvar och undersökning som används i detta syfte så det är inte alltid det finns många mätvärden registrerade för samma patient över tid. Det behövs därmed mer och kompletterande information för att analysera totala utfallet av behandling än enbart användning av M-komponent.

1.4 Behandlingsalternativ

Generellt initieras ingen behandling av patienter där enbart M-komponent kan påvisas. Först när symtom kan påvisas kan det bli aktuellt med stamcellstransplantation för yngre patienter och/eller läkemedelsbehandlingar.

Behandlingen av multipel myelom beskrivs i det nationella vårdprogrammet för myelom²⁾ som generella riktlinjer.

Det finns ingen botande behandling, utan målet med behandlingen är att kontrollera sjukdomen, öka livskvalitén och förlänga överlevnaden.

Val av behandling beror på många olika faktorer som exempelvis ålder, tidigare behandling och svar på denna, responsduration, biverkningar, patientkaraktäristika och sjukdomskaraktäristika. Om en myelompatient har progredierat på en behandling, eftersträvas att byta läkemedlet mot ett annat, eller en kombination, med annorlunda verkningsmekanism.

För behandling av refraktärt och/eller recidiverande myelom har flera nya läkemedel introducerats under senare år. Bland annat är det Kyprolis (karfilzomib), Darzalex (daratumumab) och Ninlaro (ixazomib).

1.5 Darzalex – dokumentation och resultat i kliniska studien

Darzalex fick marknadsföringsgodkännande inom EU 20 maj 2016 och introducerades/rekommenderades 2018 i Sverige, för behandling av multipelt myelom i monoterapi. Den första indikationen som Darzalex introducerades för var som *monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom där tidigare behandling inkluderade en proteasomhämmare och ett immunmodulerande medel och med uppvisad sjukdomsprogression vid senast givna behandling.*

Huvuddokumentationen för godkännande och rekommendation för Darzalex användning i monoterapi består av en fas I-II-studie (GEN501) och en fas II-studie (SIRIUS) där patienterna tidigare har behandlats i de flesta fall med minst tre tidigare behandlingslinjer. Resultaten av fas II-studien och delar av fas I-II-studien har sedan sammanslagits (poolats) för att få en större patientpopulation om 148 patienter. I studierna jämfördes inte Darzalex med någon annan behandling.

En analys av de två poolade studierna visar att omkring 31 % som fick Darzalex svarade fullständigt eller delvis på behandling (95 % KI: 23,7–39,2). I studierna följde man M-komponenten utifrån de kriterier som International Myeloma Working Group har definierat.

Totalöverlevnaden median var 20,1 månader.

NT-rådet (Nya terapier), som ansvarar för den nationella processen för ordnat införande, rekommenderade regionerna om/hur läkemedlet ska användas efter att TLV har tagit fram en hälsoekonomisk rapport⁶⁾ och att NAC-gruppen (Nationella arbetsgruppen för cancerläkemedel) har presenterat en sammanvägd bedömning av läkemedlet. NT-rådet lämnade 2018-04-19 en positiv rekommendation om Darzalex, efter nationell förhandling med företaget som resulterat i ett avtal som gav återbäring för Darzalex i monoterapi.⁷⁾

Nu har Darzalex fått utökade användningsområden och då ofta i kombination med andra läkemedel men data för den här rapporten bygger på användning av Darzalex under perioden då läkemedlet enbart rekommenderades i monoterapi.

2 Frågeställningar

Den huvudsakliga frågeställningen att besvara är om det i region Stockholms samlade hälsodata finns möjlighet att påvisa att M-komponent finns registrerad vid behandling av multipelt myelom. Dessutom om det går att inhämta användning av rekvisitionsläkemedlet läkemedlet Darzalex (daratumumab) samt om M-komponent kan påvisas hos patienter som behandlas med Darzalex.

3 Metod

Arbetsätt, metoder och analys i projektet delas in i flera steg.

- Centrum för hälsodata (CHD) i Region Stockholm har i uppdrag att svara för att sammanställa en rapport i samverkan med Tandvårds och läkemedelförmånsverket (TLV) för att besvara huvudfrågeställningen. CHD äger inga egna data och måste anhålla om data från respektive informationsägare för att sammanställa data på individnivå för analys. Med det som bakgrund initierades ett forskningsprojekt med Region Stockholm, CHD som huvudman och en ansvarig forskare (PI) inom CHD utsågs. En etikansökan och forskningsplan påbörjades.
- Relevanta frågor och tillhörande variabler definierades för att kunna utvärdera M-komponent och Darzalex. Samråd skedde med referensgruppen.
- Eftersom inte en enda datakälla innehåller all den nödvändiga data som behövs för att besvara frågeställningen eftersöktes möjliga datakällor. Personliga kontakter med kliniska experter, dialog med registeransvariga samt informationsägare om vilken data som finns i olika register samt möjligheten för tillgång till data ledde till att en etikansökan kunde sammanställas och lämnas in.

- Etikansökan med bilagor inskickades 2020-10-07 och godkännande från Etikprövningsmyndigheten erhöles 2020-11-04.
Ansökan om komplettering till etikansökan skickades in 2020-12-08 och godkändes 2021-01-22. Kompletteringen avsåg inte frågeställning eller datauttag som berör den här rapporten.
- Anhållan om datauttag sändes ut från CHD till respektive informationsägare enligt gängse rutiner.
- Aktuella hälsodatakällor var VAL-databasen, KarDa och Cytodos.
VAL-databasens informationsägare är Hälsö och sjukvårdsförvaltningen, KarDa liksom Cytodos tillhör Karolinska Universitetssjukhuset. Informationsägarna genomförde en sedvanlig menprövning och informationssäkerhetsbedömning varefter beslut om att godkänna utlämnandet av data till CHD fastställdes.
- I början av februari 2021 levererades den första data från VAL-databasen och vid månadskiftet april-maj skedde den sista leveransen av data från journalsystemet i KarDa från KS.
- En kohort upprättades med patienter från VAL-databasen som bland annat inkluderade samtliga patienter med diagnosen multipelt myelom från 1 januari 2012 till 31 september 2020. Från Cytodos inkluderades information om rekvisitionsläkemedlet såsom start och avslut av behandling, dosering och annan information om behandling med Darzalex. Från journalsystemet i KarDa inkluderades information om M-komponent.
En forskningsdatabas var nu upprättad med pseudonymiserade personuppgifter enligt de rutiner som Region Stockholm arbetar efter.
- Analyserna bygger på att beskriva om M-komponent kan identifieras hos patienter i den kohort av samtliga patienter i regionen som diagnostiserades med multipelt mellan 2012 och 2020.
Dessutom hur information om behandling med Darzalex kan visas och bedöma om M-komponent kan identifieras och följas vid behandling med Darzalex.
- Några statistiska beräkningar har inte använts i det här projektet med anledning av att projektet har att identifiera om och var data kan finnas.

4 Data

Det ökade behovet av att analysera vård och behandlingar med Real World Data (RWD) medför oftast att hälsodata från flera olika datakällor behöver inhämtas och inkluderas i analyserna. En kohort skapas och variabler fylls därefter på från olika datakällor tills en komplett forskningsdatabas är upprättad.

I det här projektet har variabler inhämtats från tre datakällor från Hälsö och sjukvårdsförvaltningen, Region Stockholm samt Karolinska Universitetssjukhuset.

4.1 VAL⁸⁾

I region Stockholm bor cirka 2,3 miljoner invånare som tillsammans genererar cirka 17 miljoner vårdhändelser årligen. Region Stockholms uppföljningsdatabaser finns samlad i datalagret VAL. Vårdgivarna i Region Stockholm har att till VAL leverera in den information som har avtalats med regionen. VAL består av ett antal statistikdatabaser innehållande bland annat data om slutenvård, öppenvård, vårdhändelser, flyttningar till/från region Stockholm, avlidna inom regionen samt expedierade receptläkemedel.

Vid inläsning av data om producerad vård pseudonymiseras personnumret till ett för varje patient unikt ID-nummer. VAL upprättades 1995 och det unika ID numret följer patienten över åren och gör det möjligt att följa en persons vård hos olika vårdgivare under lång tid i de olika VAL tabellerna. Uthämtade läkemedel på recept finns registrerade sedan 2011.

Från VAL upprättas studiepopulationen och data inhämtas om samtliga patienter i regionen som har diagnostiserats med multipelt myelom under perioden 1 oktober 2011 till 31 september 2020.

Patienternas ålder, kön och andra diagnoser samt vårdhändelser inhämtades bland annat.

Darzalex är ett intravenöst läkemedel som bereds och administreras på sjukhusen och kan därför inte förskrivas och uthämtas på recept av patienterna. Information om Darzalex och vilka patienter som behandlas med läkemedlet kan inhämtas från VAL (alternativt Cytodos).

Vid en vårdhändelse registreras i VAL de åtgärder som utförts genom åtgärds-koder. I VAL-databasen ”öppen- och slutenvårdsdatabas” registreras upp till tio åtgärds-koder per vårdtillfälle. Åtgärds-koder som börjar på DT står för farmakologisk behandling. Läkemedel kan vid en sådan registrering anges som tillägg med en ATC-kod. Läkemedlet Darzalex som godkändes för användning inom EU den 20 maj 2016 har den aktiva substansen Daratumumab med ATC-kod L01XC24. Genom att använda de registrerade ATC-koderna i VAL identifierades de patienter i regionen som behandlats med Darzalex från tiden efter att läkemedlet är godkänt. Registrering av läkemedel till VAL bygger på frivillig registrering från vårdgivarna varvid osäkerhet kan finnas i att generellt använda data ur VAL för uppföljning av rekvisitionsläkemedel.

I VAL finns dock inte administrerad dos av rekvisitionsläkemedlet eller annan viktig information. För att erhålla en mer komplett information om en läkemedelsbehandling behöver man i stället inhämta sådan data från IT-verktyget Cytodos.

Datauttaget ur VAL genomfördes av TietoEnator som har HSF uppdrag att bistå med handläggning av datauttag när ett verkställighetsbeslut är undertecknat av informationsägaren. Beslutet föregicks av sedvanlig menprövning enligt rutiner för utlämning av data för forskningsändamål från VAL.

Tiden från att anhållan om datautlämning till att verkställighetsbeslut var undertecknat var en arbetsdag. Tiden från verkställighetsbeslut till leverans av data var sex arbetsdagar.

Det är i dag en väl inarbetad och snabb process för forskare att få ut data från VAL via CHD. Det finns dock en del omfattande förfrågningar som kräver större utredningar och tar längre tid än övriga förfrågningar om data. Framförallt kan det handla om datauttag med stora datamängder och breda frågeställningar.

4.2 Cytodos

En del läkemedel förskrivas inte på recept utan rekvideras till sjukhusen varav flera läkemedel också bereds på sjukhusets apotek, i det här fallet ApoEx. Antalet rekvisitionsläkemedel ökar i användning och därmed också kostnaderna för dem vilka oftast finansieras med regionala medel. Det finns ett stort behov av att, med data på detaljerad individnivå som grund, kunna följa upp användning av den här typen av läkemedel. Data på individnivå skulle kunna användas för att analysera om användningen sker till patienter utifrån indikationer och rekommendationer, hur den här typen av läkemedel handläggs, dosering, behandlingstid, kombinationsbehandlingar och beräkning av faktiska kostnader för beredda behandlingar och eventuellt svinn för att ta några exempel. Uppföljningar till gagn för vårdgivarna, beslutsfattare, betalare, läkemedelsföretag och myndigheter.

Därför var det med stor nyfikenhet som CHD tog beslutet att undersöka möjligheten att använda data från behandlingar på Karolinska Universitetssjukhuset ur Cytodos både vad gäller innehåll, tillgänglighet till data och teknisk uthämtning av data.

Cytodos är ett CE-märkt modulbaserat IT-verktyg som stödjer cytostatikabehandlingens olika delar såsom dosering, rekvisitering, tillverkning på apotek samt administrering av läkemedel. Det bygger på att beställning från kliniken sker med hjälp av att använda fastställda regimer från det nationella regimbiblioteket. Det finns moduler med olika funktioner för läkare, sjuksköterskor respektive apotek och som innehåller viktig information som kan komma till användning vid uppföljningar.

Cytodos används av flera sjukhus i regionen men det här projektet har enbart fokus på data om Darzalex från Karolinska Universitetssjukhuset

Att med etikgodkännande och forskningsplan anhålla om och använda data från IT-verktyget Cytodos var en för CHD ny möjlighet. I arbetet med att sätta samman en etikansökan i oktober 2020 togs en del personliga kontakter med brukare i vården som använder Cytodos om vilken data som finns tillgänglig. Dessutom inleddes dialog om möjligheten att tekniskt få ut data ur verktyget. Det visade sig finnas ett rapportverktyg inbyggt i Cytodos som kan användas för att filtrera fram de variabler som är aktuella att användas. Dock pågick det under tidsperioden, för vårt projekt, installation och intrimning av en ny version av Cytodos med kompletterande komponenter för att modellera Karolinskas uppföljningsbehov. Därmed var det en begränsad möjlighet att få ut data ur verktyget men med stor välvilja och gott samarbete med Centrum för Kliniska Cancerstudier - Studiebehandlingsenheten B8:09, Avdelning Datalager och analys samt en kompetent verksamhetsutvecklare från Teknisk Applikationsförvaltning på Karolinska Universitetssjukhuset kunde aktuell data utlämnas till CHD. Ansökan om datauttag hade tidigare godkänts enligt Karolinskas process för utlämnande av data för forskningsändamål.

Från Cytodos inhämtades data om Darzalex från att läkemedlet var godkänt att marknadsföras inom EU 20 maj 2016 till 31 september 2020. Variabler var bland annat start och avslut av behandlingen samt övriga behandlingstillfällen däremellan. Från Cytodos har enbart patienter behandlade på Karolinska Universitetssjukhuset identifierats vilket motsvarar 231 patienter som erhållit läkemedlet Darzalex. Härifrån kan bland annat data om behandlingstid och dosering inhämtas men som dock inte analyseras i den här rapporten.

Total tidsåtgång för datauttaget är komplicerat att beräkna eftersom ett större antal kontakter och möten krävdes i olika perioder från september 2020 till att data utlämnades till CHD 13 april 2021. Syftet med alla kontakter var att CHD för sin planering och sitt genomförande önskade inhämta kunskap om datainnehåll, uttagmöjligheter och process för godkännande om uttag ur Cytodos.

Tiden från att anhållan om datautlämning till att verkställighetsbeslut var undertecknat var 30 arbetsdagar och tiden från verkställighetsbeslut till slutleverans av data var 27 arbetsdagar.

4.3 KarDa

Karolinska universitetssjukhuset har byggt ett Hospital Intelligence-system i KarDa, Karolinska Datalager, som innehåller information från ett antal datasystem bland annat patientjournalssystemet TakeCare, operationsplaneringssystemet Orbit, ekonomi, löne- och personalsystem Raindance med flera.

Värden för M-komponent fanns att inhämta från journalerna i KarDa. Avsikten var att bedöma om M-komponent fanns registrerat, om det kunde användas för att analysera en patients värden och förändringar av M-komponent över tid samt om M-komponent kan kopplas till behandling med Darzalex.

Laboratorievärdet M-komponent anges bland annat i fritext under labsvar med analysnamn P-proteinfraktioner. För att en analys av M-komponent skulle vara möjlig att göras behövde enhet, värde och typ av M-komponent extraheras ur fritexten vilket i detta fall gjordes med hjälp av enklare textmining som CHD svarade för.

Totalt fanns det data för 1750 patienter och 6727 prov var registrerade i KarDa. De flesta av proven var registrerade före påbörjad behandling av Darzalex.

Andra variabler som används vid uppföljning vid behandling av multipelt myelom är koncentration av kappakedjor i plasma FLC (mg/l), koncentration av lambdakedjor i plasma FLC (mg/l) och kvoten mellan lätta kappakedjor och lätta lambdakedjor för Plasma FLC. Här fanns det cirka 50 000 prover vardera registrerade i KarDa. Ingår dock inte i det här projektets frågeställning.

Tiden från att anhållan om datautlämning till att verkställighetsbeslut var undertecknat var 30 arbetsdagar och tiden från verkställighetsbeslut till slutleverans av data var 35 arbetsdagar.

4.4 Tider för handläggning av godkännanden och databearbetning

CHD har som tidigare nämnts inga egna data utan måste för varje datauttag, efter att etikgodkännande och forskningsplan finns på plats, tillskriva informationsägaren för respektive datakälla om att få aktuella variabler utlämnande. Varje informationsägare har i sin tur att svara för en menprövning och kontroll av informationssäkerheten i datahanteringen. Därefter vidtar att sammanställa och lämna ut data till CHD.

För det mesta finns det vedertagna processer hos informationsägarna för att godkänna datauttaget och underteckna ett verkställighetsbeslut. Den tid det tar för själva datauttaget kan variera och vara beroende av att data ur nya datakällor efterfrågas, programvaror uppdateras, personal med kompetens att ta ut data eller skriva koder för uttag saknas eller inte har kompetens, datauttagets storlek, vilken typ av data som efterfrågas osv.

Tider från ansökan till beslut och leverans

Objekt	Ansökan inlämnad	Ansökan godkänd	Datauttag klart	Kommentar
Etikgodkännande	2020-10-07	2020-11-04 / 20 arbdag		
Komplettering	2020-12-08	2021-01-21 / 25 arbdag		Gäller inte det här projektet
Valdata	2021-01-18	2021-01-19 / 1 arbdag	2021-01-27 / 6 arbdag	Data levererades 7 arbdag från inlämnande av ansökan
Journaldata (Karda)	2021-01-21	2021-03-04 / 30 arbdag	2021-04-23 / 35 arbdag	Data slutlevererades 65 arbdag från inlämnande av ansökan ^{x)}
Cytodos	2021-01-21	2021-03-04 / 30 arbdag	2021-04-13 / 27 arbdag	Data slutlevererades 57 arbdag från inlämnande av ansökan ^{x)}

Arbdag – vardagar, ej helgdagar.

^{x)}Data levererades vid flera tillfällen men tiden anges när sista leveransen är klar.

Arbetstid för handläggning av etikansökan, datauttag och analysarbete

Aktivitet	Åtgärd	Ungefär arbetstid i timmar ^{a)}	Kommentar
Etikgodkännande	Förberedelse och sammanställning etikansökan och forskningsplan	180	Totalt antal timmar för två personer
Databeställning, praktisk hantering av data	Sammanställa ansökningar om datauttag, diverse kontakter och möten under hela projektet	80	Totalt antal timmar för två personer
Valdata	Datauttag	8	TietoEnator

Journaldata (Karda)	Datauttag	25	
Cytodos	Datauttag	40	Ingår en viss utveckling av rapportverktyget
Analysarbetet	Från att data ur VAL hade levererats, bearbetning av data samt analyserna	250	Analytikers arbete
Projektledning	Diverse uppgifter samt rapportskrivning	120	Analytiker och projektledare
Totalt antal arbetstimmar		659 timmar ^{b)}	

^{a)} Den totala arbetstiden är fördelad på i huvudsak fem personer/organisationer. Projektet har också inneburit kontakt med nya metoder och tidigare ej använda datakällor vilket medfört att en del tid har lagts på kunskapsinläring.

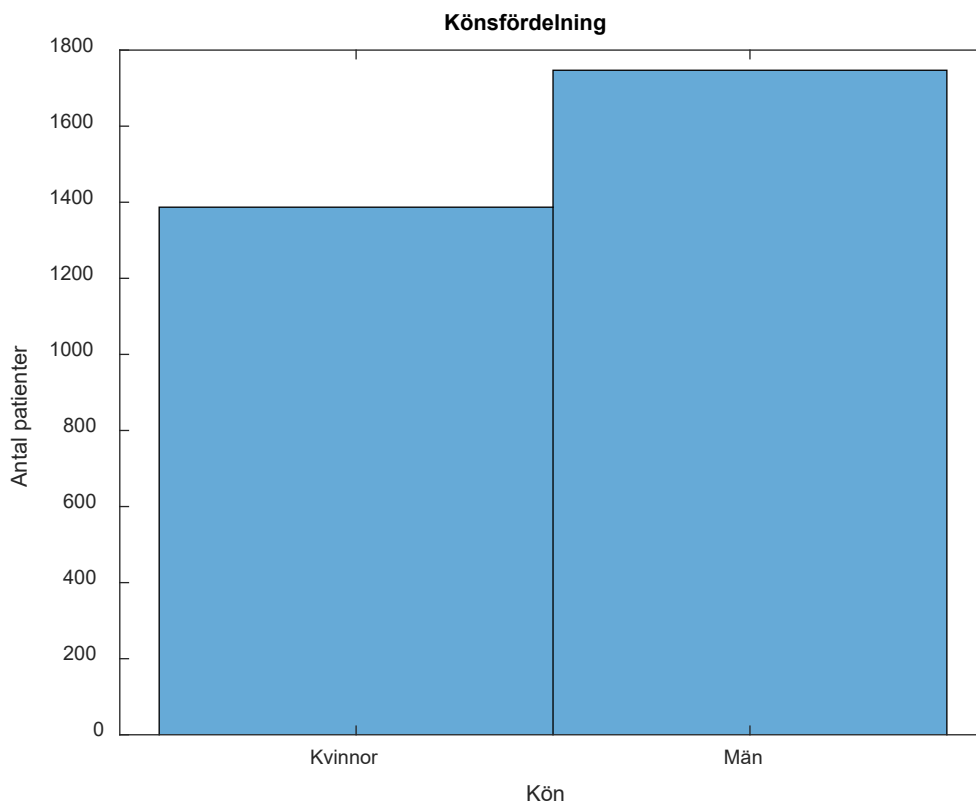
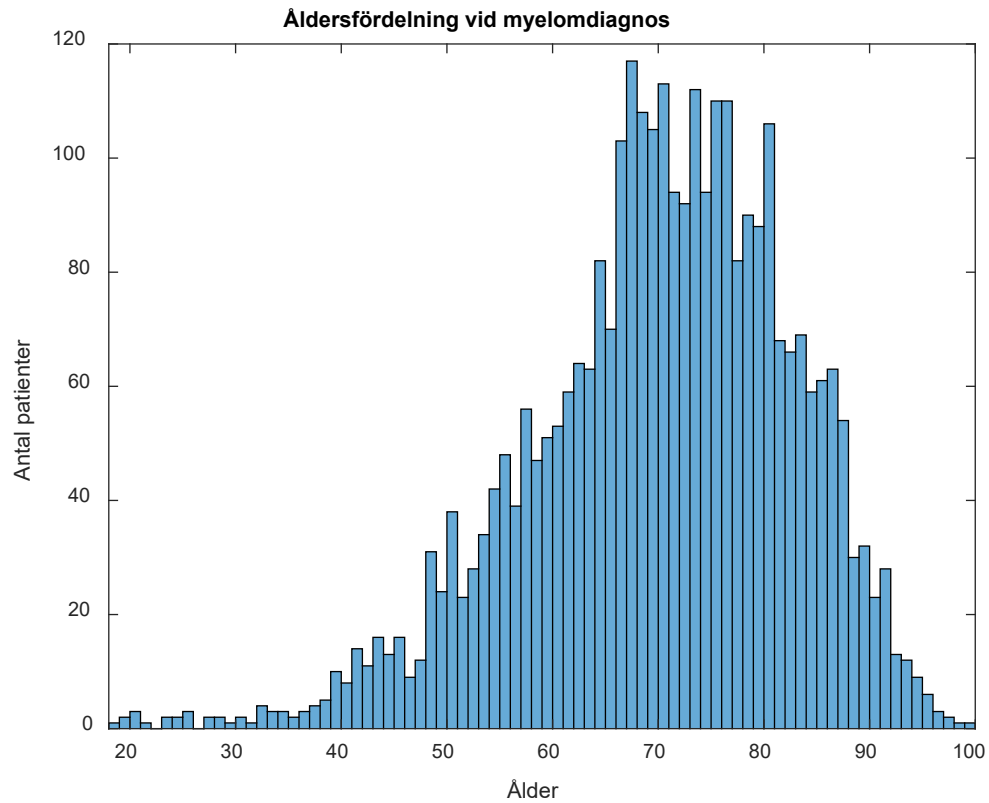
^{b)} Någon exakt tidmätning har inte gjorts. Resultatet är uppskattade tider.

4.5 Datasäkerhet och lagring av data

All data har hanterats i enlighet med personuppgiftslagens regler gällande datahantering och datasäkerhet i Sverige (PuL, 1998:206) samt enligt dataskyddsförordningen (GDPR, General Data Protection Regulation). Alla program för datahantering och analys har skrivits av ansvarig analytiker (PI) vid CHD. All data har bearbetats och analyserats i pseudonymiserad form enligt regionens och informationsägarnas rutiner och den upprättade forskningsdatabasen kommer att sparas i tio års tid i en datamiljö speciellt avsedd för forskningsändamål. Detsamma för kodnyckeln för pseudonymisering som också kommer att sparas i tio år hos Region Stockholm enligt gällande rutiner.

5 Resultat

Redovisningen ska visa att Stockholms samlade hälsodata ger möjlighet att påvisa att M-komponent finns registrerat och kan inhämtas vid behandling av patienter med multipelt myelom. Dessutom att det finns möjlighet att inhämta data om rekvisitionsläkemedlet Darzalex (daratumumab) från VAL och Cytodos samt att M-komponent kan påvisas i KarDa hos patienter som behandlas med Darzalex. Genom VAL-databasen identifierades 3134 unika patienter från hela regionen med diagnosen multipelt myelom under perioden 2012-01-01 till 2020-09-30.



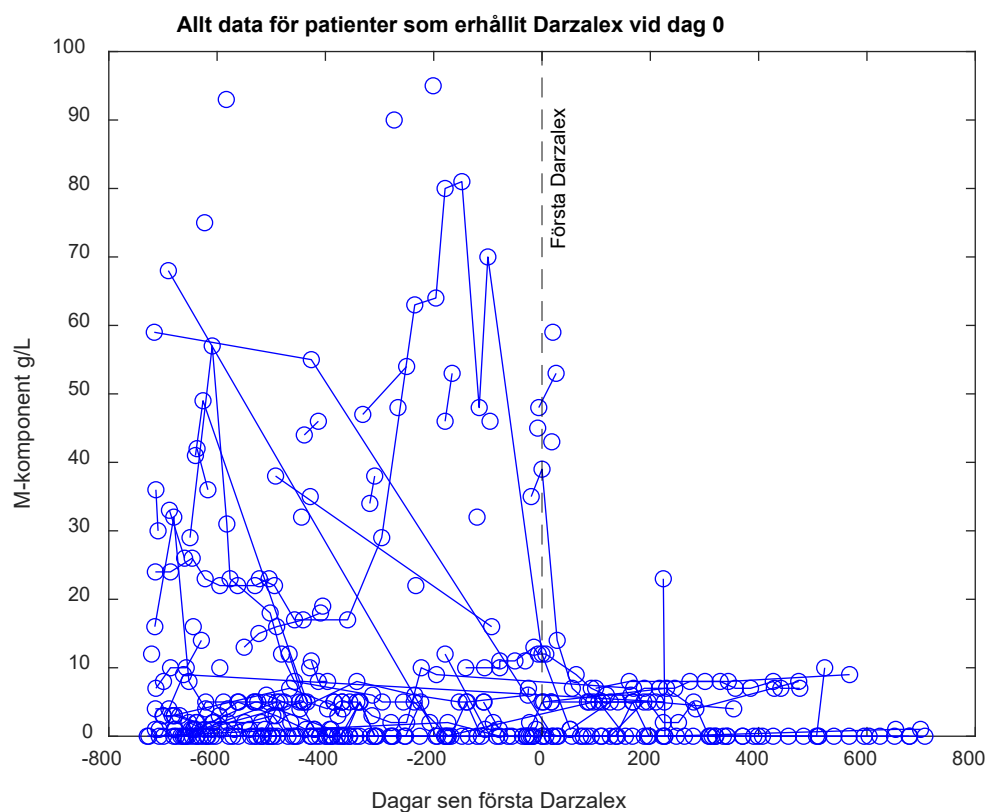
För de totalt 3134 patienterna i regionen, inhämtade från VAL, fanns det prov på M-komponent registrerade i KarDa (P-Proteinfractioner) för 1750 patienter, patienter behandlade på Karolinska Universitetssjukhuset. Totalt fanns 6727 registrerade prover på M-komponent för fördelat på 4524

prover med M-komponent synlig vid immunfixation och 2203 prover som saknar M-komponent synlig vid immunfixation (I analysen registreras dessa med värde 0).

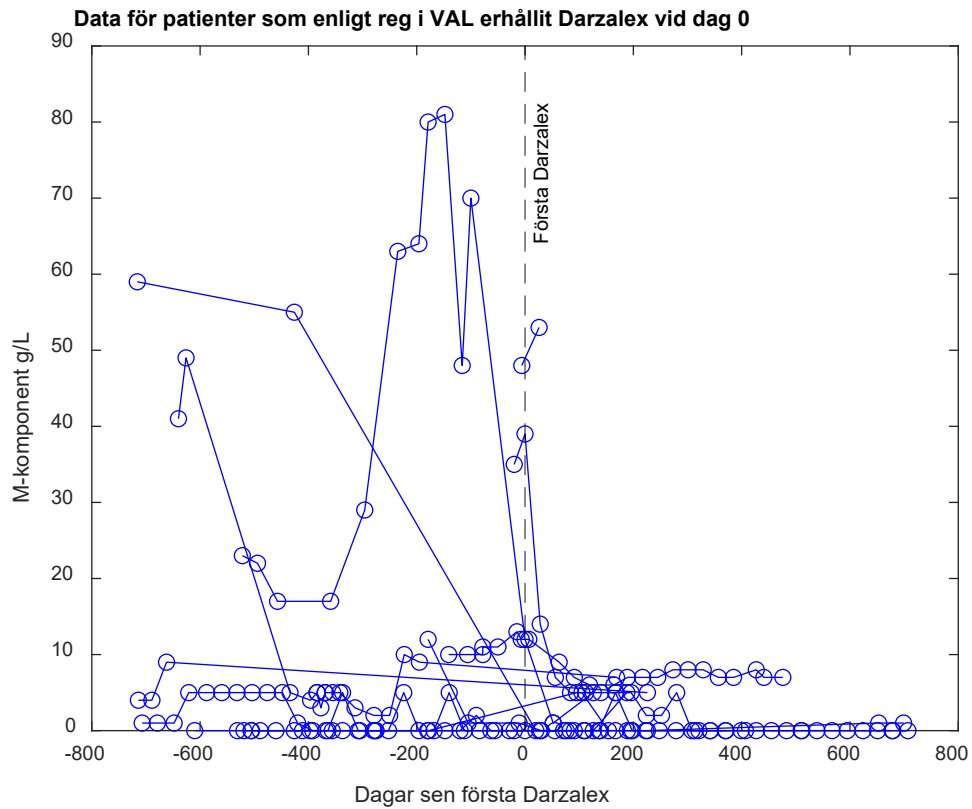
För patienter i regionen som behandlas med Darzalex och som det också finns data på om M-komponent kan man få uppgifter om behandling med Darzalex från VAL och för de av patienterna behandlade på Karolinska Universitetssjukhuset fanns M-komponent från KarDa. Det fanns 264 patienter som behandlades med Darzalex i regionen och som det fanns totalt 1401 prover registrerade på i KarDa. Endast regionens patienter registrerade i VAL för multipelt myelom har inhämtats men M-komponent har uthämtats enbart från KarDa det vill säga enbart för de patienter som i VAL har identifierats från Karolinska Universitetssjukhuset.

Av de totalt 264 patienterna i regionen fanns det värden på M-komponent registrerad inom perioden 2 år före till 2 år efter införandet av Darzalex för 101 patienter med 393 registrerade prover.

Anledningen till att inte M-komponent inhämtades för de 231 patienter från Cytodos som behandlades med Darzalex var att det var få patienter som hade M-komponent registrerat.



För att bedöma effekten av Darzalex på M-komponenten på enskilda patienter behövs värden på M-komponent både före och efter insättande av Darzalex. Data inhämtades från tolv patienter med totalt 177 registrerade prover, tagna både före och efter insättande av Darzalex. Någon analys av Darzalex påverkan på M-komponent har inte genomförts i det här projektet.



Projektet har visat att värden av M-komponent finns registrerat i journalsystemet TakeCare i Karda, att patienter som behandlas med Darzalex kan inhämtas från VAL respektive Cytodos och att M-komponent finns registrerat både före och efter start av behandling med Darzalex.

5.1 Sammanställning datakällor och antal

Aktivitet	Datakälla	Antal
Totalt antal patienter med multipelt myelom i regionen registrerade mellan 1 januari 2012 och 30 september 2020	VAL	3134
Av 3134 unika patienter från VAL, vilka hade M-komponent prov registrerade någon gång i KarDa (P-Proteinfraktioner)	VAL Journalssystemet TakeCare i KarDa	1750 patienter ^{a)} Totalt 6727 prov ^{b)}
Antal patienter regionen som i VAL kan indentifieras få behandling med Darzalex från 20 maj 2016. Totalt antal prover från patienterna behandlade på Karolinska Universitetssjukhuset på som kan hämtas i KarDa.	VAL Journalssystemet TakeCare i KarDa	264 patienter ^{c)} Totalt 1401 prov
Av 264 patienter registrerade i VAL och som behandlades med Darzalex, hur många hade något värde på M-komponent registrerade inom perioden 2 år före till 2 år efter införandet av Darzalex.	VAL Journalssystemet TakeCare i KarDa	101 pat Totalt 393 prover
Av de 101 patienterna, vilka hade värden registrerade både före och efter införandet av Darzalex	VAL Journalssystemet TakeCare i KarDa	12 pat ^{d)} Totalt 177 prover
Patienter registrerade i Cytodos och behandlade på Karolinska Universitetssjukhuset som erhållit läkemedlet Darzalex	Cytodos	231 ^{e)}

- En del av de 3134 patienterna har behandlats på andra sjukhus och finns inte därmed i KarDa samt registrering av rekvisitionsläkemedel i VAL är frivillig. M-komponent kommer enbart från Karolinska Universitetssjukhuset dvs ej från samtliga regionens patienter.
- 4524 M-komponent prov med M-komponent synlig vid immunfixation
2203 M-komponent prov saknar M-komponent synlig vid immunfixation
- Patienter från hela regionen som behandlas med Darzalex kan i VAL identifieras via åtgärds kod DT och med tillägg av ATC-kod L01XC24 daratumumab. För dessa patienter kan man söka i KarDa hur många prov på M-komponent som finns registrerade.
- Att så få patienter och prover hittades som gör det möjligt att följa patienterna över tid kan ha olika förklaringar. En bidragande orsak är att M-komponent är en del av utvärderingen av behandling varför det i KarDa fanns cirka 50 000
- Antalet patienter från Cytodos som behandlas på Karolinska Universitetssjukhuset och som erhållit läkemedlet Darzalex. Antalet prov på M-komponent kopplat till var för få för att inhämta på individnivå.

6 Diskussion och slutsats

6.1 Tillgång till hälsodata

Projektet hade att påvisa om det fanns möjlighet att identifiera om M-komponent finns registrerat och kan inhämtas från regionens register för hälsodata samt om behandling med rekvisitionsläkemedlet Darzalex inhämtas.

Det finns en mycket stor mängd datakällor i regionen som innehåller hälsodata men det är ett fåtal av dem som används regelbundet för forskningsändamål och som det därmed finns en upparbetad process hos vårdgivare/informationsägare för utlämning till forskning.

Darzalex som är ett så kallat rekvisitionsläkemedel som bereds och levereras av ApoEx som ansvarar för försörjning av läkemedel och förbrukningsmaterial till Karolinska Universitetssjukhuset.

När vi undersökte var data på individnivå fanns om Darzalex var det framförallt två källor som visade sig vara användbara. Dels fanns det möjlighet att från VAL via registret för vårdhändelser och med tillägg av ATC-kod för daratumumab få fram vilka patienter som hade startat behandling med Darzalex. Det är dock frivilligt för vården att rapportera in information om läkemedel i VAL varför data därifrån generellt kan vara svårt att finna information för hela eller delar de läkemedel man vill studera.

Den andra källan med information om Darzalex är IT-verktyget Cytodos som är ett stöd för beställning och administration av rekvisitionsläkemedel, framförallt inom cancervården. Cytodos har av CHD inte använts tidigare för inhämtade av data och det var därför viktigt att lägga ner en hel del tid för att undersöka om det gick att få ut data från verktyget, processen för godkännande, användbara variabler samt hur data om Darzalex kan extraheras. Från Cytodos kan betydligt mer detaljer på individnivå om användning av Darzelex inhämtas än från VAL Om motsvarande data finns att hämta från flera olika källor är det inte möjligt att de innehåller överlappande information som kan användas.

M-komponent registreras i journalsystemet TakeCare i KarDa och anges bland annat i fritext under labsvar med analysnamn P-proteinfraktioner. Utmaningen var att M-komponent måste extraheras ur fritexten vilket i detta fall gjordes med hjälp av enklare textmining som CHD arrangerade. Något enkelt sätt att få tag på M-komponent fanns alltså inte med den metod och datakälla som vi använde oss av. Möjligen finns det andra källor att tillgå men tiden till förfogande räckte inte till för att undersöka det. Möjligen kan laboratorerna som har genomfört analyserna spara resultaten i egna register. En utmaning är då att det kan finnas flera laboratorier som måste kontaktas och ge sitt tillstånd för och handlägga utlämningen.

Andra variabler som används vid uppföljning vid behandling av multipelt myelom är koncentration av kappakedjor i plasma FLC (mg/l), koncentration av lambdakedjor i plasma FLC (mg/l) och kvoten mellan lätta kappakedjor och lätta lambdakedjor för Plasma FLC. Här fanns det cirka 50 000 prover vardera registrerade i KarDa. Ingår dock inte i det här projektets frågeställning.

Slutsatsen är att data kan finnas i flera register i regionen som det är viktigt att värdera för att få ut de variabler som efterfrågas. När en frågeställning ska hanteras och en ny datakälla har identifierats är det viktigt att ansvariga för planering, beställning och analyser noga sätter sig in i registrets variabler, process för godkännande och utlämning och hur man tekniskt handlägger datauttag och utlämning. Det här kan ta mycket tid och resurser i anspråk men är viktigt för förståelsen för den data man hanterar.

6.2 Tidsåtgång

Projektet har vänt sig till hälsodataregister som dels är nya i sammanhanget som Cytodos men också etablerade datakällor såsom VAL och journalsystemet TakeCare.

Från etablerade register finns det oftast en väl fungerande process för godkännande, uttag och leverans av data och vanligtvis utlämnas data tämligen snabbt. Ibland kan det ändå ta lång tid på grund av att många ärenden har inkommit samtidigt, att det för tillfället saknas personal med kompetens att ta ut data eller skriva koder för uttag, programvaror som uppdateras, datauttagets storlek, vilken typ av data som efterfrågas osv.

När det blev möjlighet att nyttja Cytodos var det viktigt för projektet att steg för steg leda arbetet framåt tills ett färdigt dataset kunde levereras. En oerhört intressant och lärorik resa men som tar en hel del tid i anspråk för många personer och verksamheter som är involverade.

CHD eftersträvar att bistå med handläggning för utlämning av data till forskare så att utlämning av data från regionens register sker snabbt och med så stor säkerhet som möjligt i alla led. Därför har CHD satt samman olika samverkansgrupper som inkluderar sjukhusledningar, jurister och olika avdelningar i regionen och planering pågår för att även utveckla samverkan med patient- och anhörigrepresentanter.

Dessutom arbetar CHD även med tillfälligt sammansatta grupper, utvecklar av metoder, initierar egna projekt och medverkar i olika andra externt drivna projekt och samverkansformer. CHD utvecklar också kommunikation med olika verksamheter i och utanför regionen. Efterhand kommer processer och handläggning av data för forskning och verksamhetsuppföljning att utvecklas och effektiviseras.

Projektet har haft kort tid till förfogande och framförallt har vissa moment tagit mer tid än andra i anspråk. Men tack vare begränsningen i frågeställningar och datakällor, personliga kontakter och tillmötesgående personal inom Karolinska Universitetssjukhuset och på Hälso- och sjukvårdsförvaltningen har projektet levererat svar på frågeställningarna.

6.3 Datakvalitet

De data som finns tillgängliga när ett nytt läkemedel eller behandlingsmetod introduceras baseras på randomiserade kontrollerade studier (RCT), som i flera avseenden kan skilja sig från behandling i klinisk vardag. När Darzalex godkändes för marknadsföring inom EU bestod den offentliga huvuddokumentationen av en fas I-II-studie (GEN501) och en fas II-studie (SIRIUS) som har sammanslagits (poolats) för att få en större patientpopulation om 148 patienter. I studierna jämfördes inte Darzalex med någon annan behandling.

Patientunderlaget i RCT -studier skiljer sig åt mot verkligheten på många sätt eftersom studierna ser till att rekrytera så "neutrala" patienter som möjligt så att just läkemedlets effekt och säkerhet kan påvisas. I registerstudier finns inte den selekteringen av patienter utan där fångas patienter in såsom det är i den miljö som läkemedlen ska verka och där olika påverkansfaktorer inverkar. På grund av det här är det viktigt att fortsätta att söka kunskap om hur man med hjälp av hälsodata kan utveckla möjligheter och kvalitet i analyserna.

Kvaliteten på data från hälsodataregistrerna som används vid uppföljningar behöver generellt kontinuerligt utvärderas, dokumenteras och utvecklas för att man ska få en ökad trygghet i och acceptans för att använda hälsodata vid utvärderingar. En del register har redan utvärderats medan det finns behov av att kvalitetssäkra data från andra register, framförallt om de tidigare inte har använts för uppföljning.

6.4 Slutsats och framtida möjligheter till uppföljning

Projektet har visat att värden av M-komponent finns registrerat i journalsystemet TakeCare i KarDa, att information om patienter som behandlas med Darzalex kan inhämtas från två datakällor, VAL alternativt Cytodos och att M-komponent finns registrerat både före och efter start av behandling med Darzalex. För att vidare utvärdera hur M-komponent skulle kunna användas som surrogatutfall för behandling med Darzalex krävs ytterligare arbete och att flera provsvar adderas.

Att identifiera var och hur M-komponent fanns tillgängligt och hanteringen av data från textfiler samt hur man får tillgång till data om ett rekvisitionsläkemedel var ingen lätt uppgift för projektet, Det visar på att data finns för avancerade uppföljningar men att det behöver vara enklare att få tillgång till dem och använda dem för uppföljning. I dag krävs en stor personlig arbetsinsats av flera personer med speciella kompetenser för att få tillgång till data och göra analyser., både i aktuellt projekt och generellt vid uppföljningar med hjälp av hälsodataregister.

Nya läkemedelsbehandlingar måste kunna följas upp på en mer detaljerad nivå än vad som i dag kan göras med statistikuppgifter. Tillsammans med Regeringens syfte med den nationella **strategin**, att

långsiktigt stärka Sverige som **life science-nation**, behövs stora insatser genomföras för att göra data lättillgänglig och enkel att hantera samt att data kan finnas att söka från ett enda ställe.

7 Projektgrupp

Johanna Brinne-Roos, analytiker och metodutvecklare, Centrum för hälsodata, FoUI, Regionstyrelsen förvaltning

Sven-Åke Lööv, projektledare och senior rådgivare, Centrum för hälsodata, FoUI, Regionstyrelsen förvaltning

8 Refenspersoner

Åsa Rangert Derolf, överläkare PhD, hematolog, chef för Läkemedelsenheten, Hälso och sjukvårdsförvaltningen, Region Stockholm. Ordförande i Läkemedelskommittén.

Johan Falkenius, överläkare PhD, onkolog, Tema Cancer, Karolinska Universitetssjukhuset. Läkemedelsansvarig Tema Cancer.

Anders Viberg, apotekare, PhD, Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket

9 Projektet vill tacka

Utan stöd och hjälp från andra personer har det inte gått att genomföra det här projektet. Därför vill projektet rikta ett stort och varmt tack till följande personer och organisationer som har bidragit till projektets genomförande:

Marie-Christine Berglund, Stab Vårdstöd och Teknik, Karolinska Universitetssjukhuset

Katarina Holmberg, Stab Vårdstöd och Teknik, Karolinska Universitetssjukhuset

Susanne Wallberg, Centrum för kliniska studier, Karolinska Universitetssjukhuset

Franz Karlsson, Tema Cancer, Karolinska Universitetssjukhuset

Magnus Sundberg, Verksamhetsutvecklare, Karolinska Universitetssjukhuset

Torbjörn Söderström, Chefsläkare, Karolinska Universitetssjukhuset

Fredrik Schmekel, Hälso- och sjukvårdsförvaltningen, Region Stockholm

Mats Åberg, TietoEnator

Peter Andersson, Centrum för hälsodata, Region Stockholm

Clara Hellner, Centrum för hälsodata, Region Stockholm

Karolinska Universitetssjukhuset

Hälso- och sjukvårdsförvaltningen, Region Stockholm

Referenser

1. SBU. Värdering av effektivitet i klinisk vardag – Statistiska strategier för att hantera skillnader i behandlingseffektivitet mellan randomiserade kliniska prövningar och praktik. Ett regeringsuppdrag från Socialdepartementet Aktivitet 1.2 i den Nationella läkemedelsstrategin 2016–2018. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2016. SBU-rapport nr 256. ISBN 978-91-85413-99-7.
https://www.sbu.se/contentassets/60796f319a7d4fec836d50b7d2974c9e/vardering_effektivitet_klinisk-vardag_2016.pdf
2. Myelom, Kvalitetsregisterrapport September 2020.
https://cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/myelom/myelomrapport7_final.pdf
3. Myelom. Nationellt vårdprogram 2020-01-09 Version: 2.1.
<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/myelom/vardprogram/nationellt-varldprogram-myelom.pdf>
4. Internetmedicin <https://www.internetmedicin.se/>
5. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2016 Jul 7; 128(1): 37–44. Prepublished online 2016 May 23. doi: [10.1182/blood-2016-03-705210](https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-705210)
6. TLV. Underlag för beslut om subvention – Nyansökan. Nämnden för läkemedelsförmåner.
https://www.tlv.se/download/18.6140e4416020e776c3c344b/1512978618014/beslutsunderlag_darzalex.pdf
7. [https://janusinfo.se/download/18.4f6bed70172c02901d0e9a79/1593086730712/Daratumu-mab-\(Darzalex\)-200625.pdf](https://janusinfo.se/download/18.4f6bed70172c02901d0e9a79/1593086730712/Daratumu-mab-(Darzalex)-200625.pdf)
8. Valhandboken <http://www.gups.sll.se/val/Valhandbok.docx>