

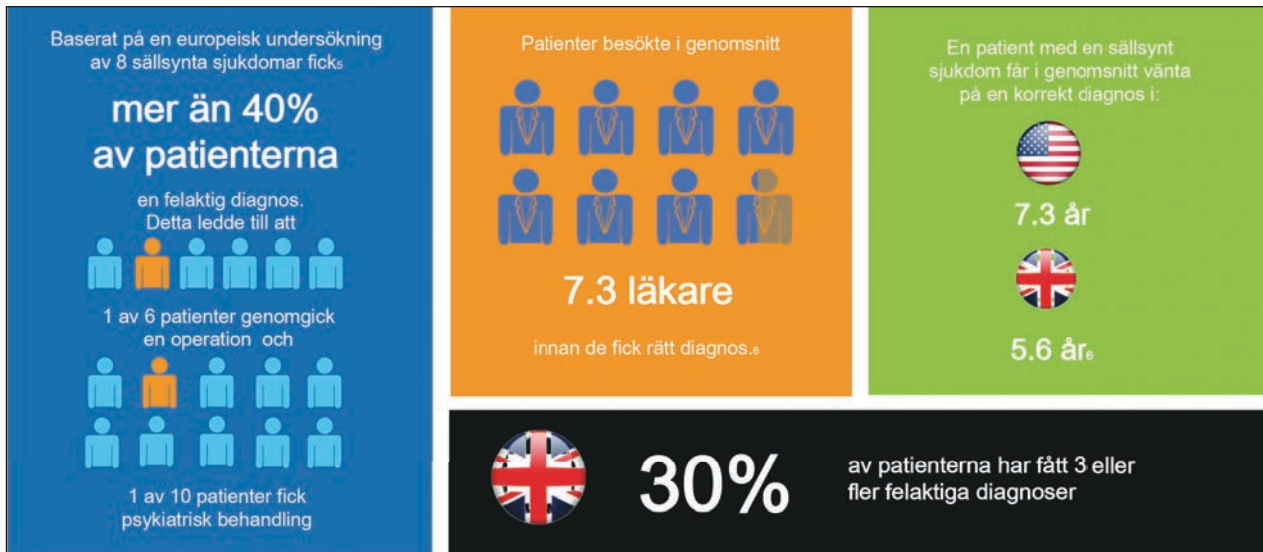




Tidig och korrekt sjukdomsdiagnos är centralt för ett optimalt behandlingsutfall. Vid sällsynta sjukdomar, som ofta förblir oupptäckta under många år, är detta särskilt problematiskt. Nya verktyg som använder data från kvalitetsregister, sjukhus och primärvården (real world data, RWD) och innovativa avancerade analysmetoder skapar möjligheter till dramatiska förbättringar när det gäller att hitta svårfunna patienter. Banbrytande exempel från studier av sällsynta multisystemsjukdomar och hjärtkärlsjukdom visar på spännande möjligheter att använda sådana metoder i bredare strategier för att påskynda effektiv behandling, skriver **John Rigg** och **Mats Rosenlund** från QuintilesIMS.

Hur prediktiv analys kan användas för att hitta patienter med sällsynta sjukdomar

Figur 1: Fördröjningar i diagnostiseringen av sällsynta sjukdomar



” Metoder som möjliggör tidigare upptäckt är därför en viktig komponent för att förbättra medvetenheten om och vården av sällsynta sjukdomar.

Identifiera patienter för snabbare behandling

Sällsynta sjukdomar drabbar en liten procentandel av befolkningen, men den exakta definitionen varierar.¹ Inom EU anses detta begrepp innefatta sjukdomar med högst 5 fall per 10 000 personer och i USA färre än 200 000 personer. Men med cirka 7 000 redan identifierade sällsynta sjukdomar, är den samlade bördan betydande. I dag lever ungefär 350 miljoner människor världen över med en sällsynt sjukdom, vilket är fler än alla fall av aids och cancer tillsammans.² Allt eftersom i genomsnitt fem nya sällsynta sjukdomar beskrivs varje vecka i den medicinska litteraturen,³ fortsätter antalet patienter att öka.

Sällsynta sjukdomar är ofta genetiska, kroniska, livshotande och handikappande,^{1,3} och de flesta är obotliga. Under de senaste åren har dock viktiga genombrott gjorts inom precisionsmedicinen, (den gren av medicinen som gör det möjligt att anpassa sjukvårdstjänster och behandling till indi-

videns specifika genetiska profil [IMS Health RWE Dictionary; <http://rwe-dictionary.com/>]), bland annat med terapier specifikt riktade mot de orsakande faktorerna i stället för mot enbart symtomen. Fler behandlingsalternativ och över 450 säräkemedel (läkemedel avsedda för diagnostisering, profylax eller behandling av livshotande eller handikappande sällsynta sjukdomar [<http://www.eurordis.org/about-orphan-drugs/>]) under utveckling gör att utsikterna ser allt ljusare ut för många.⁴

Men även om utvecklingen rullar vidare finns det enorma hinder som måste övervinnas innan patienter kan dra nytta av dessa innovationer. Det stora antalet sällsynta sjukdomar med brett varierande sjukdomstecken och symptom-bild gör det svårt att snabbt sätta rätt diagnos.¹

Felaktiga diagnoser, många läkarbesök och administrering av överksamma interventioner skapar fördröjningar [Figur 1].

Sådana fördröjningar innebär alltför ofta att sällsynta sjukdomar inte upptäcks förrän de har nått ett stadium där även exceptionella behandlingar är mindre effektiva. Med tanke på att många sällsynta sjukdomar är progressiva kan en sen diagnos få oerhörda konsekvenser i form av kroppslig försämring, onödig stress och i vissa fall döden.⁸ De ekonomiska följderna kan också vara betydande både för de berörda individerna och för samhället som helhet, med tanke på de många läkarbesöken och användningen av kostsamma diagnostiska metoder.⁹ Som Kole och Faurisson har observerat,¹⁰ kan också sena diagnoser hämma kunskapsutvecklingen om sällsynta sjukdomar och förhindra ökad förståelse av olika sjukdomars tidiga manifestationer.

Metoder som möjliggör tidigare upptäckt är därför en viktig komponent för att förbättra medvetenheten om och vården av sällsynta sjukdomar. Som en patient vars sällsynta diagnos fördröjts med 5 år uttryckte det: "Jag önskar att jag hade en trollformel som kunde hjälpa andra att få rätt diagnos."¹¹ Faktum är att möjligheten att hitta en sådan aldrig har varit bättre.

En banbrytande metod baserad på RWD

Jämsides med den forskning som just nu revolutionerar behandlingen av sällsynta sjukdomar pågår också två

parallella utvecklingar, nämligen expansionen av Real World Data (RWD) och innovationerna inom analytiska metoder som kan användas för att analysera all denna data. Tillsammans med klinisk kunskap, skapar detta möjligheter till nya screeningverktyg genom utvecklingen av algoritmer för att identifiera nya odiagnostiserade patienter.

1. Expansion av RWD: Den exponentiella ökningen av elektronisk vårdinformation inkluderar stora mängder data från källor som elektroniska patientjournaler, sjukförsäkringar och patientregister. Detaljerad data om symtom, diagnoser, läkarbesök, behandlingshistorik, laborietester osv, samlas rutinmässigt in från patienter. I kombination med den växande förmågan att integrera data från olika källor, ger detta en aldrig tidigare skådad datakälla för att hitta odiagnostiserade patienter.

2. Innovation inom analysmetoder: Det har skett en enorm utveckling av avancerade analysmetoder inom branscher som exempelvis finans- och konsumentprodukter. Sofistikerade prediktionsmodeller och algoritmer som revolutionerade ansiktsgenkänningsystem i sökmotorer hjälper nu till att lösa komplicerade problem inom sjukvården. Tekniker för maskininlärning (en samling avancerade datadrivna statistiska metoder som kan användas för att identifiera komplexa mönster i data) kan exempelvis användas för att identifiera komplexa, subtila mönster i stora datamängder från diagnoserade patienter för att hjälpa till att identifiera nya fall av en viss sjukdom. Genom att använda mönsterigenkänningstekniker och maskininlärning har man lyckats hitta odiagnostiserade patienter med sällsynta sjukdomar som en nål i en höstack.

Dramatiska förbättringar i detektion

QuintilesIMS har genomfört banbrytande forskning som visar på styrkan hos RWD när det gäller att lösa problemen med underdiagnostisering av sällsynta sjukdomar. Detta illustreras i följande två färskas fallstudier. Den första visar hur odiagnostiserade patienter

kan hittas med hjälp av screeningverktyg baserade på avancerade analysmetoder, den andra hur RWD kan användas för att identifiera potentiella barriärer inom sjukvårdssystemet när det gäller diagnostisering av ovanliga sjukdomar. De två metoderna kompletterar varandra genom att angripa problemen på patientnivå respektive systemnivå.

som hade en bekräftad diagnos av sjukdomen. Detta gav en högriskgrupp som innehöll 8 procent bekräftade fall. Testsamplet riskbedömdes sedan med den förfinade algoritmen som utnyttjade maskininlärningstekniker. Detta gav en prevalens av den bekräftade diagnosen i gruppen med högst risk på 20,5 procent. Med tanke på att endast 0,7 procent av patienterna i testsamplet

” Genom att använda mönsterigenkänningstekniker och maskininlärning har man lyckats hitta odiagnostiserade patienter med sällsynta sjukdomar som en nål i en höstack.

Fallstudie 1.
Tidigare identifiering av patienter med hög risk för multisystems sjukdomar. En nyligen genomförd studie i Storbritannien på en sällsynt multisystems sjukdom illustrerar hur man kan använda en så kallad screeningalgoritm. Projektets fokus var att identifiera patienter med denna speciella, mycket underdiagnostiserade sjukdom, som i upp till 40 procent av de identifierade fallen diagnostiseras sent, ofta efter flera decennier. Potentiellt odiagnostiserade patienter identifierades genom att med hjälp av avancerade maskininlärningstekniker, i kombination med klinisk expertis, leta efter mönster i rutinmässigt insamlade primärvårds- och administrativa data som kan vara prediktiva för sjukdomsförekomst.

Analysen utfördes i två faser med användning av oidentifierade elektroniska patientjournaler. Först utvecklade analysexperter en screeningalgoritm med hjälp av klassiska statistiska metoder kombinerade med klinisk expertis. Därefter användes avancerade maskininlärningstekniker för att förfinas och optimera algoritmen.

Ett testsampel ("blindat") med 70 000 slumpmässigt utvalda patienter riskbedömdes med den initiala algoritmen utan vetskap om vilka patienter

faktiskt hade sjukdomen, visar detta att algoritmen kan användas för att drastiskt öka oddsens att hitta högriskpatienter tidigare [Figur 2].

Fallstudie 2. **Identifiering av barriärer i vårdssystemet som leder till underdiagnostisering.**

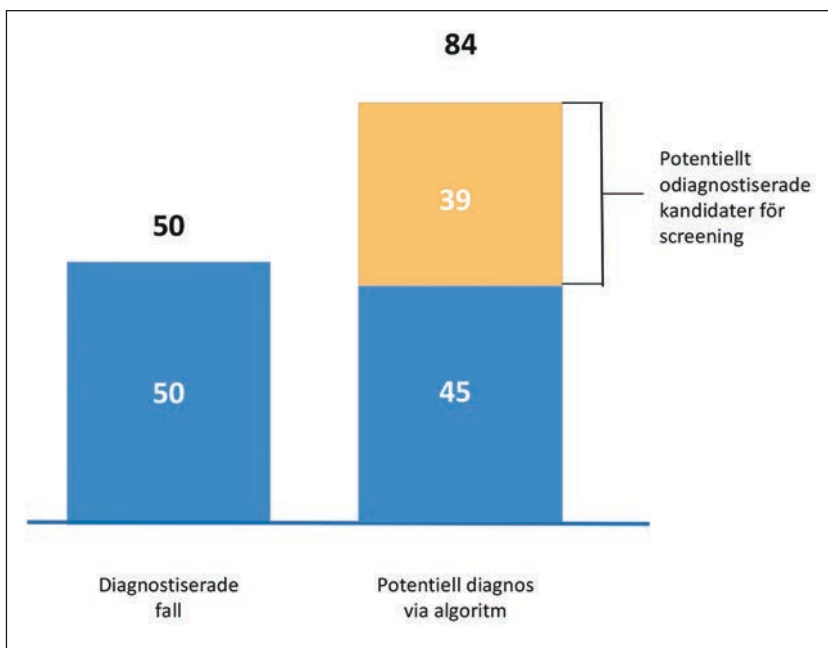
Den andra fallstudien är en analys som utfördes för att, i en komplex diagnostiseringsväg via flera kliniker, ta reda på om en utdragen diagnosprocess kan vara en orsakande faktor till sen presentation av en potentiellt dödlig, sällsynt hjärtsjukdom. Vid tidig upptäckt kan sjukdomen vara reversibel eller möjlig att hantera med behandling.

Med hjälp av en genomgång av litteraturen och olika datakällor utvecklades en algoritm för att kunna definiera en patientkohort baserad på specialistvårdsdata i ett stort EU-land. Resultaten pekade på en bra överensstämmelse mellan den identifierade kohorten och litteraturen när det gäller sjukdomens incidens och demografi, vilket gjorde det möjligt att beskriva mönster av vårdutnyttjande och diagnossättning hos dessa patienter under mer än 5 år (april 2009 till oktober 2014).

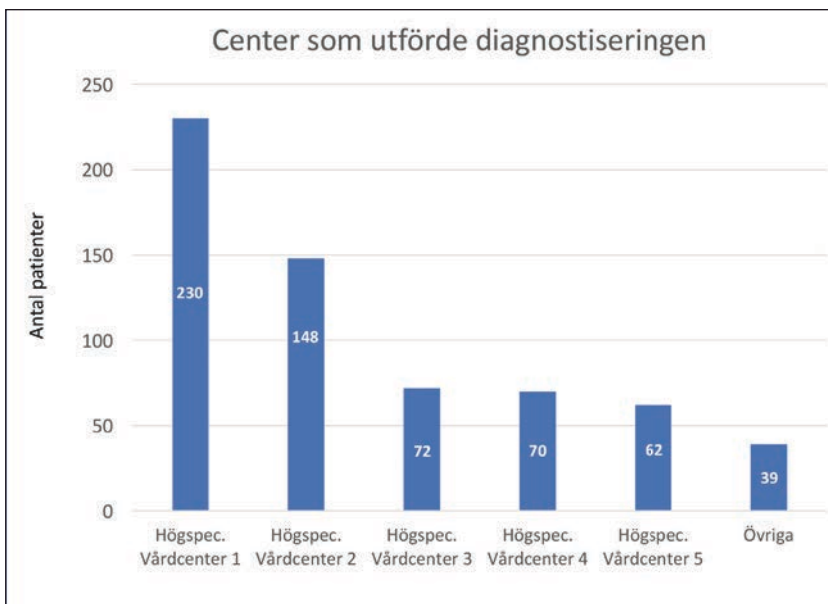
Analysen visade ett stort antal sjukvårdshändelser (21 för den genomsnittliga patienten) under tre år före den



Figur 2: Potentiellt odiagnostiserade patienter identifierade för screening



Figur 3: Variation av sjukdomsincidens per högspecialiserat vårdcenter



” Dessa exempel illustrerar styrkan av nyare analysmetoder av RWD för att bättre nå fram till patienter som lider av en sällsynt sjukdom där det i dag kan finnas behandlingar.

formella diagnosen och att över 90 procent av patienterna var kända för sjukhusystemet inom treårsperioden. Det visades också på en bred variation i de typer av diagnostiska vägar som följdes för att nå fram till ett högspecialiserat vårdcenter. Det visade sig att patienter i genomsnitt undersöktes på tre olika sjukhus under de tre åren före diagnosen och inom fem olika specialiteter. Vidare identifierade studien en betydande variabilitet i incidensen per 100 000 invånare, som var högre i det ledande diagnoscentrets upptagsområde [Figur 3]. Detta tyder på problem med underdiagnostisering i andra delar av landet.

Insikter från denna forskning motogs positivt av ledande kliniska specialister inom området som ett nytt och tidigare obekant perspektiv på deras patientpopulation. Studien genererade hypoteser för framtida arbete och fungerade som ett underlag för uppbyggnaden av en omfattande RWD-pool som informationskälla för detta terapiområde, i samarbete med akademiska och kliniska institutioner.

Dessa exempel illustrerar styrkan av nyare analysmetoder av RWD för att bättre nå fram till patienter som lider av en sällsynt sjukdom där det i dag kan finnas behandlingar.

Imponerande resultat men utmaningar kvarstår

Vi har nu evidens som visar hur användningen av avancerade analysmetoder på stora mängder RWD kan bidra till att identifiera odiagnostiserade patienter med sällsynta sjukdomar. Dessa screeningalgoritmer kan utgöra en viktig komponent i portföljen av strategier för att nå fram med rätt behandling, inklusive innovativa nya behandlingar, till patienter med sällsynta sjukdomar.

Den ökande tillgängligheten till RWD skapar en rik grund för screeningalgoritmer medan utveckling inom maskininlärning och prediktiva analysmetoder, såsom signaldetektionsteori, gör det möjligt att skilja mellan "signal" och "brus" för att göra algoritmerna exakta och kostnadseffektiva. Utmaningar kvarstår dock innan de kan användas för att flagga högriskpatienter enbart utifrån medicinska journaler, patientsekretessen måste skyddas, underliggande data måste vara tillräckligt

omfattande för att nå den kritiska massan för dessa svårfunna patienter och kliniker måste vara villiga att anamma möjligheten att använda resultat från screeningalgoritmer.

Om vi menar allvar med att utveckla bättre behandlingar för att förbättra livet för patienter med sällsynta sjukdomar, så bör det även skapas insatser för att hitta dessa patienter. RWD och prediktiva analysmetoder kan otvivelaktigt spela en viktig roll för att nå det målet.

JOHN RIGG, PhD, Principal and Head of Predictive Analytics, RWE Solutions, QuintilesIMS
john.rigg@uk.imshealth.com



MATS ROSENLUND, PhD, Sr Principal RWES, Northern Europe, QuintilesIMS
mrosenlund@se.imshealth.com



1. What is a rare disease? EURORDIS. Rare Diseases Europe. <http://www.eurordis.org/content/what-rare-disease>

2. Global Genes. Tillgänglig på <https://globalgenes.org/who-we-are-2/> Hämtad den 6 dec 2015

3. Medicines for rare diseases. European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000034.jsp

4. PhRMA. A Decade Of Innovation in Rare Diseases 2005-2015. PhRMA, 2015. Tillgänglig på: <http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/PhRMA-Decade-of-Innovation-Rare-Diseases.pdf> Hämtade den 6 december 2015

5. EURORDIS – Rare Diseases Europe. Survey of the delay in diagnosis for 8 rare diseases in Europe ('EURORDISCARE2'). Tillgänglig på: www.eurordis.org/IMG/pdf/Fact_Sheet_Eurordiscare2.pdf

6. Engel PA, Bagal S, Broback M, Boice N. Physician and patient perceptions regarding physician training in rare diseases: The need for stronger educational initiatives for physicians. *Journal of Rare Disorders*, 2013; 1(2): 1-15. <http://www.journalofrareorders.com/pub/IssuePDFs/Engel.pdf>

7. Limb L, Nutt S, Sen A. Experiences of rare diseases: An insight from patients and families. *Rare Disease UK*. December, 2010. Tillgänglig på: <http://www.raredisease.org.uk/documents/RDUK-Family-Report.pdf> Hämtad den 6 december 2015

8. EURORDIS. Voice of 12,000 patients. Experiences and Expectations of Rare Disease Patients on Diagnosis and Care in Europe. A report based on the EurordisCare2 and EurordisCare3 Surveys. EURORDIS, 2009. Tillgänglig på: <http://www.eurordis.org/publication/voice-12000-patients>

9. Rare Disease Impact Report: Insights from patients and the medical community. Shire, April 2013. Tillgänglig på: <http://www.geneticalliance.org.uk/docs/e-update/rare-disease-impact-report.pdf> and <https://www.shire.com/newsroom/2013/april/shire-launches-report> Hämtad den 6 december 2015

10. Kole A, Faurisson F. Rare diseases social epidemiology: Analysis of inequalities. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2010; 686: 223-50

11. Inspire. The road to diagnosis: Stories from patients with rare diseases. 2011. <https://www.inspire.com/static/inspire/reports/inspire-rare-disease-day-report-2011.pdf>



Ashfield

Vi på Ashfield Nordic har många konsulter i uppdrag

Under året direktrekryterar vi även:

Market Access Director, Produktchef, Medical Director, Sälj- och Marknadschef, Regulatory Affairs Manager, MSL, Key Account Manager, Business Unit Manager, Produktspecialist, Portfolio Manager, Country Medical Lead, Marknadsassistent...

Vilken position behöver du hjälp att rekrytera till?

Ashfield Nordic AB

The leading Outsourcing & Recruitment partner within Life Science in the Nordics

We'll make it happen

