



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Text mining real-world data to evaluate systemic anti-cancer therapy

Laar, S.A. van

Citation

Laar, S. A. van. (2023, October 12). *Text mining real-world data to evaluate systemic anti-cancer therapy*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3643700>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3643700>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Chapter 10

English summary

Nederlandse samenvatting

English summary

In the Netherlands, approximately 120,000 people are diagnosed with cancer, and 45,000 die from cancer on a yearly basis. A significant amount of these patients receive a treatment with anti-cancer drugs. Over the last decennia, the number of drug treatment options has greatly expanded. Next to chemotherapy, targeted therapies such as tyrosine kinase inhibitors and monoclonal antibodies, including immune checkpoint inhibitors, have become available.

The randomized controlled trial (RCT) has been the golden standard to investigate treatment efficacy and safety before marketing authorization, due to their strict in- and exclusion criteria, highly protocolized treatment regimens, and rigid statistical analysis plan. However, this comes with the disadvantage of limited external validity, and limited insights in, for example, rare or long-term adverse events (AEs). Also, due to the high unmet medical need, treatments can receive approval based on surrogate endpoints as progression-free survival (PFS) and recurrence-free survival (RFS), since it can take years before median overall survival is reached. And, the number of initial registration trials with a single-arm or non-randomized design is rising. Therefore, a knowledge gap between the trial and clinical practice remains.

The interest in real-world data (RWD), healthcare data generated in daily clinical practice, has risen, since RWD can be complementary to trial results. The electronic health record (EHR) is an important source of longitudinal patient data for the evaluation of oncologic treatments. However, since most RWD in EHR is stored in unstructured free-text notes, manual chart review has been the standard method of data extraction, which is highly time-consuming and error-prone. Text mining is a range of techniques that can automatize information extraction from unstructured text. This might improve the efficiency of the collection of data from EHR.

The aim of this thesis was to investigate if a text-mining tool is suitable for the collection of RWD from EHRs to evaluate cancer treatments in clinical practice.

In general, the amount of RWD available of oncologic patients and their disease and treatment trajectory has significantly grown. All RWD sources have their own strengths and limitations and therefore can be used to investigate various aspects of oncologic drug treatments in daily practice. In **Chapter 2** we have provided a non-exhaustive overview of the most used RWD sources, including traditional sources

as the case report form, electronic health records, administrative claims data, and more emerging fields as patient reported outcomes, cancer registries, mobile applications, wearable devices, and social media data. Data from these sources can, already, generate significant insights when used to estimate real-world effectiveness, monitor pharmacovigilance, calculate cost-effectiveness, describe general treatment utilization patterns, and support personalized treatment choice of cancer treatments. However, for RWD to reach its full potential in the evaluation of oncologic treatments, sources have to be more harmonized and complete, the connection between RWD sources has to be improved and artificial intelligence could be used to further enhance insights, while keeping patient privacy in mind.

In **Chapter 3** we validated the text-mining tool CTcue for data collection from EHRs in a cohort of 100 metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients that received a total of 175 systemic anti-cancer treatments. Both by text mining and manual chart review patients were identified and baseline patient characteristics, disease characteristics, and treatment outcomes were extracted. The comparison between the data sets showed that patients could be adequately identified and therefore included with the text-mining tool. Furthermore, treatment outcomes, including the overall survival (OS) and PFS, could be determined with no significant difference between median survival rate. Also, all structured data could be collected with high accuracy. However, information extraction of unstructured data, for example comorbidities and adverse drug events, showed varying results on accuracy (F1-scores ranging from 51.4–100). This showed that some queries still need to be optimized. Finally, this study showed that the data extraction by text mining was seven times faster, and only took 12 minutes per patient spent on data validation versus 86 minutes by manual chart review. These findings show that using a text-mining tool the efficiency of RWD collection from EHR can be improved considerably, especially since the queries have the potential to be reused in other hospitals and other oncologic populations.

After validation of the text-mining tool, it was used to evaluate multiple treatment aspects. Part 2 focussed on the treatment effectiveness and treatment patterns.

First, in **Chapter 4** text mining EHR was used to evaluate mRCC treatments of patients that were treated both in the Leiden University Medical Center and the Haga Teaching Hospital. Between January 2015 and May 2020, 122 patients started with systemic anti-cancer treatment. Most of these patients started on pazopanib (n=70), sunitinib (n=34), and nivolumab plus ipilimumab (n=28). Of the patients that finished their

first-line treatment, 64% received follow-up treatment; subsequent, 62% of the patients that finished second-line treatment continued on a third-line. This study showed a multitude of treatment paths, however most used treatments in the second- and third line were cabozantinib and nivolumab. Furthermore, for first-line pazopanib and sunitinib we able to determine the median PFS (pazopanib: 16.3 months; sunitinib: 6.9 months) and median OS (pazopanib: 39.3 months; sunitinib: 28.1 months). These overall survival outcomes were probably better than expected from the pivotal trials. The extensive follow-up treatments patients received, may have contributed to the improved outcomes. Furthermore, the used EHR text-mining method was easily applied for evaluation of treatments in two hospitals, which may be useful to expand in the future, especially in the rapidly evolving field of renal cell carcinoma treatments.

Next, a part of the queries used in **Chapter 4** were also applied to review patterns and effectiveness of population of patients with metastatic hepatocellular carcinoma (HCC). However, as hepatocellular carcinoma has many known potential prognostic factors, these were added in this study in **Chapter 5**, to further investigate which patients are most likely to benefit from treatment. The population of 94 patients included between 2015 and 2021 first showed that sorafenib was the most used first-line treatment (88% of the patients). Only a limited number of patients (16%) started a second-line treatment, mostly regorafenib. This finding was not unexpected, as only from 2017 onwards systemic treatments were registered next to sorafenib. Further, patients receiving first-line sorafenib had a median PFS of 4.1 months and median OS of 10.5 months. However, at least 28% of the patients did not meet eligibility criteria. Specifically patients with a Child-Pugh score of B or C were associated with worse outcomes, and these patients in general might not clinically benefit of treatment. This study showed that reuse of queries in another population was possible, and that the collection of RWD for the evaluation of the current, but also upcoming HCC treatment patterns and outcomes can be performed efficiently with our text-mining method.

Part 3 focussed on RWD on treatment safety. Even though new drug treatments are monitored before the marketing approval, post approval monitoring is needed to identify AEs occurring in subgroups, especially patients not meeting trial eligibility criteria, AEs that occur later after the start of a medication, and rare events.

Compared to palliative treatments, the acceptance of AEs is lower for adjuvant treatments in the curative setting. For melanoma, only since 2018 three adjuvant treatments are registered. Therefore, we focussed in **Chapter 6** on the tolerability and safety of

these adjuvant melanoma treatments. For tolerability, the tool was used to identify the most relevant part of the EHR in regards of the end of treatment; for safety, text mining was used to identify common AEs. The study included 122 patients, 54 on nivolumab, 48 on pembrolizumab and 20 on dabrafenib plus trametinib. When first focussing on the reasons to terminate treatment – the tolerability – it showed that patients receiving dabrafenib plus trametinib significantly more often ended treatment due to toxicity compared to patients on nivolumab and pembrolizumab ($p=0.024$). Treatment-limiting toxicity from dabrafenib plus trametinib was primarily a combination of reversible AEs, including pyrexia and fatigue. For the immune checkpoint inhibitors it were mainly immune-related AEs. Regarding safety, this study showed results comparable to the clinical trial data, except for a higher incidence of treatment-limiting AEs for both nivolumab and dabrafenib plus trametinib, thyroid-related irAEs for nivolumab and pembrolizumab, and some mild AEs. Furthermore, to have an indication of effectiveness, the recurrence-free survival at year 1 was estimated and found to be comparable to trial results. Overall, this study showed that an extensive text-mining approach can be a valuable method to collect real-world safety data on cancer treatments.

Furthermore, some AEs are severe but can be prevented with prophylactic treatment. Granulocyte colony-stimulating factors (G-CSFs) to prevent chemotherapy induced febrile neutropenia (FN) is one of those. However, primary prevention is only indicated for high risk patients in guidelines. By application of text mining to the EHR we were able to review G-CSF use in daily practice in breast cancer patients in **Chapter 7** by not only identifying patients and treatments from structured data, but also FN risk factors, G-CSF used and incidence of FN from unstructured data. Among the 77 patients receiving high-risk treatment, 88% started with G-CSF treatment. The undertreatment resulted in a higher incidence of FN. Most of the 113 patients on intermediate risk treatments, had two or more risk factors, they probably should have started with primary G-CSF prevention, however, few did. Therefore, we concluded that G-CSF use in current practice is not completely in accordance with the guidelines, in particular for patients treated with intermediate risk treatment regimens, and may result in unnecessary toxicity for patients. Additionally, the awareness of risk factors related with neutropenia should be enlarged and these risk factors could be more clearly defined in the guidelines. Finally, text-mining methods can be effectively implemented to review daily practice for the evaluation and improvement of patient care.

At last, the data-extraction method was used ad hoc, for a fast estimation of the severity of AEs of a potential treatment of Covid-19. In **Chapter 8** we reacted on a signal that the treatment of Covid-19 with remdesivir could result in renal- and liver damage and investigate the changes in renal- and liver function after treatment initiation. Reviewing the renal- and liver functions of 103 Covid-19 patients in the first 15 days after remdesivir initiation showed that at least 20% would not have met trial eligibility criteria. Also, even though up to one-third of the patients had changes in their renal- and liver function, a limited amount could be labelled as serious. Our observations indicate that kidney- and liver dysfunction should not be an absolute contra-indication for the use of remdesivir in Covid-19 patients, and that by regularly monitoring kidney- and liver function, treatment with remdesivir can be justified in these patients. However, verification of these findings in a larger cohort was needed. In addition, this study nicely illustrates that text mining can be easily applied to address ad hoc questions arising from daily clinical practice.

In **Chapter 9** the methods and findings of the studies in this thesis are discussed and future perspectives are presented. This thesis, in general, showed that text mining is a suitable method to collect RWD and review oncologic drug treatments, including treatment patterns, effectiveness, safety, prognostic factors and guideline adherence. Even though the EHR is an extensive RWD source on systemic anti-cancer treatments, it still comes with challenges in regards to secondary data use, especially combined with text mining. Not only the variability, but also omissions, inconsistencies and errors in the EHR influence the accuracy of text mining. Therefore, further improving the data quality in the EHR is essential to establish meaningful real-world evidence. Also, the next step in improving the text mining might be by introducing machine-learning based natural language processing queries based on large datasets. Plus, guidelines how to use EHR text mining should be developed in order to standardize steps as data validation and cut-off values. Finally, RWD should be actively used to create insights, and be an active part of treatment evaluation, in regards to treatment policies, costs and shared decision making.

In the end, RWD must result in better insights into all aspects of cancer treatments, especially what treatment would benefit an individual patient best in every phase of their disease, and therefore optimize systemic cancer therapy.

Nederlandse samenvatting

In Nederland worden jaarlijks ongeveer 120.000 patiënten gediagnostiseerd met kanker en overlijden 45.000 patiënten aan kanker. Een significant deel van deze patiënten met kanker krijgt een behandeling met geneesmiddelen. In de laatste decennia is het aantal beschikbare geneesmiddelen hiervoor enorm uitgebreid. Naast chemotherapie is er nu ook nu ook *targeted therapy*, doelgerichte therapie, beschikbaar. Dit zijn de tyrosine kinase remmers en de monoklonale antilichamen, inclusief de checkpointremmers.

De *randomized controlled trial* (RCT, gerandomiseerd onderzoek) is de gouden standaard om onderzoek te doen naar de effectiviteit en veiligheid van geneesmiddelen voor het verkrijgen van marketingautorisatie, omdat ze strikte in- en exclusiecriteria, hoog geprotocolleerde behandelregimes en een rigide statistisch analyseplan hebben. Echter, de beperkte externe validiteit en het beperkte inzicht in bijvoorbeeld zeldzame of langtermijn bijwerkingen zijn nadelen. Door de hoge medische urgentie van deze nieuwe behandelingen, worden behandelingen op basis van surrogaat eindpunten als progressievrije overleving (PFS) en recidiefvrije overleving (RFS) goedgekeurd, omdat het jaren kan duren voordat de mediaan van de algehele overleving is bereikt.. Daarnaast neemt het aantal registratietrials met maar één studiearm of een niet-gerandomiseerd design toe. Door deze snelle ontwikkelingen, blijft de kennis over de effecten van geneesmiddelen in de praktijk vaak nog achter.

De interesse in *real-world data* (RWD), gezondheidsdata gegenereerd in de dagelijkse praktijk, is toegenomen, aangezien deze RWD aanvullend kan zijn aan de trialresultaten. Het elektronische patiëntendossier (EPD) is een belangrijke bron van longitudinale patiëntendata voor de evaluatie van oncologische behandelingen. Echter, sinds de meeste RWD in het EPD is opgeslagen in ongestructureerde, vrije tekstnotities, is handmatig dossieronderzoek lang de standaardmethode voor dataextractie geweest. Dit is zowel tijdrovend als foutgevoelig.

Text mining is een proces dat een reeks aan technieken omvat waarmee geautomatiseerd informatie uit ongestructureerde teksten geëxtraheerd kan worden. Hierdoor kan mogelijk ook de dataverzameling uit EPD's efficiënter plaatsvinden. Het doel van deze thesis was om te onderzoeken of een text-mining programma geschikt is voor data-extractie uit EPD's om op deze wijze de geneesmiddelbehandelingen van kanker in de praktijk te evalueren.

In het algemeen is de hoeveelheid RWD die beschikbaar is over oncologische patiënten en hun ziekte- en behandeltraject significant toegenomen. Alle bronnen van RWD hebben hun voor- en nadelen, en kunnen gebruikt worden om verschillende aspecten van oncologische geneesmiddelbehandelingen in de dagelijkse praktijk te evalueren. In **hoofdstuk 2** hebben we een niet-uitputtend overzicht van de meest gebruikte RWD-bronnen gegeven, inclusief traditionele bronnen als het *case report form*, een vragenlijst per patiënt, elektronische patiëntendossiers, administratieve declaratiegegevens, en de nieuwere bronnen als de patiënt-gerapporteerde uitkomsten, kankerregistraties, mobiele applicaties, draagbare technologie en sociale media. Data uit deze bronnen kan nu al significante inzichten genereren. Bijvoorbeeld om de *real-world* effectiviteit in te schatten, de farmacovigilantie te monitoren, de kosteneffectiviteit te berekenen, algemene geneesmiddelbehandelpatronen te bepalen en gepersonaliseerde geneesmiddelkeuzes te ondersteunen. Echter, om het volledige potentieel van deze RWD te benutten voor het evalueren van oncologische geneesmiddelen, moeten bronnen meer geharmoniseerd, compleet en ook met elkaar te combineren worden. Bovendien kan kunstmatige intelligentie behulpzaam zijn om extra inzichten te creëren, terwijl rekening gehouden blijft worden met de privacy van de individuele patiënt.

In **hoofdstuk 3** hebben we text-mining tool CTcue gevalideerd door data uit het EPD van het Leids Universitair Medisch Centrum te verzamelen van een cohort van 100 patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom die in totaal 175 systemische anti-kankerbehandelingen kregen. Als eerste werden zowel met text mining als met handmatig dossieronderzoek patiënten geïdentificeerd en vervolgens de patiënt- en ziektekaracteristieken bij de start van de behandeling en de behandeluitkomsten verzameld. De vergelijking tussen de beide datasets liet zien dat met de text-mining tool patiënten adequaat geïdentificeerd en daarmee geïncludeerd konden worden. Ook konden de behandeluitkomsten, PFS en overleving (OS), bepaald worden zonder significant verschil in mediane overleving tussen beide methodes. Verder kon gestructureerde data verzameld worden met hoge accuraatheid. De informatie-extractie van ongestructureerde data, bijvoorbeeld van bijwerkingen en comorbiditeiten, liet resultaten zien die nogal verschilden betreffende de accuraatheid (F1-scores tussen 51.4–100). Hieruit concludeerden we dat sommige zoekopdrachten nog kunnen worden geoptimaliseerd. Als laatste liet deze studie zien dat de dataextractie met text mining zeven keer sneller was dan de handmatige dataverzameling: het kostte maar 12 minuten per patiënt, besteed aan dataverificatie, vergeleken met 86 minuten bij de handmatige dataverzameling. Deze bevindingen laten zien dat het gebruik van een

text-mining tool de verzameling van RWD uit het EPD significant efficiënter kan maken, ook omdat de opgestelde zoekopdrachten de potentie hebben om hergebruikt te worden voor de dataverzameling in andere ziekenhuizen en oncologische populaties.

Na validatie is de text-mining tool gebruikt om verschillende aspecten van behandelingen te evalueren.

In deel 2 wordt gefocust op de effectiviteit van behandelingen en behandelpatronen. Eerst is, in **hoofdstuk 4**, text mining gebruikt om de behandelingen te evalueren van patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom in zowel het Leids Universitair Medisch Centrum als het Haga ziekenhuis. Tussen januari 2015 en mei 2020 zijn 122 patiënten gestart met een systemische anti-kankerbehandeling. De meeste van deze patiënten startten op pazopanib (n=70), sunitinib (n=34), en nivolumab met ipilimumab (n=28). 64% van de patiënten die een eerstelijnsbehandeling heeft afgerond tijdens de studieperiode ontving een tweedelijnsbehandeling, en daarvan startte weer 62% een derdelijnsbehandeling. Deze studie liet een grote variatie aan behandelpaden zien; cabozantinib en nivolumab waren de meest gebruikte behandelingen in tweede en derde lijn. Verder was het in deze studie voor de eerstelijnsbehandelingen pazopanib en sunitinib mogelijk om de mediane PFS (pazopanib: 16.3 maanden; sunitinib: 6.9 maanden) en mediane OS (pazopanib: 39.3 maanden; sunitinib: 28.1 maanden) te bepalen. Deze overlevingsuitkomsten lijken beter dan verwacht op basis van de registratietrials. De uitgebreide opvolging met tweede- en derdelijnsbehandelingen die deze patiënten ontvingen kan mogelijk aan deze betere uitkomsten hebben bijgedragen. Verder was het praktisch eenvoudig om de EPD text-mining methode toe te passen voor de evaluatie van geneesmiddelen in twee ziekenhuizen. Dit kan relevant zijn om het aantal ziekenhuizen voor dataverzameling uit te breiden in de toekomst, zeker omdat het veld van niercelcarcinoombehandelingen op dit moment snel ontwikkelt.

Vervolgens is een deel van de zoekopdrachten uit **hoofdstuk 4** gebruikt om de patronen en effectiviteit van de behandeling van patiënten met gemetastaseerd hepatocellulair carcinoom (HCC) te evalueren. Aangezien er voor HCC vele mogelijke prognostische factoren zijn, is in **hoofdstuk 5** voor een selectie van deze factoren onderzocht of deze de uitkomsten van de behandelingen beïnvloeden. De populatie van 94 patiënten die hun behandeling startte tussen 2015 en 2021 ontving als eerstelijnsbehandeling voornamelijk sorafenib (88% van de patiënten). Een select deel van de patiënten (16%) kreeg een tweedelijnsbehandeling, voornamelijk met regorafenib. Dit is niet geheel onverwacht, aangezien pas vanaf 2017 andere systemische behandelingen naast

sorafenib werden geregistreerd. Patiënten die een eerstelijnsbehandeling met sorafenib ontvingen hadden een mediane PFS van 4.1 maanden en een mediane OS van 10.5 maand. Echter, 28% van deze patiënten voldeed niet aan de in- en exclusiecriteria van de trials onderzocht in deze studie. De patiënten met een Child-Pugh score van B of C werden in deze studie geassocieerd met een relatief slechtere uitkomst, en deze patiënten hebben mogelijk geen enkel klinisch voordeel bij deze behandeling. Als laatste laat deze studie zien dat het hergebruiken van de zoekopdrachten in een andere populatie mogelijk is, en dat de verzameling van RWD voor de evaluatie van huidige, maar ook aankomende HCC-behandelingen, zowel de patronen als de uitkomsten, efficiënt uitgevoerd kan worden met deze text-mining methode.

In deel 3 is gefocust op RWD over de veiligheid van oncologische behandelingen. Ondanks dat bijwerkingen (AEs) gemonitord worden voor de toelating van een geneesmiddel tot de markt, zijn post-autorisatiestudies nodig om bijwerkingen in de praktijk te monitoren. Dit gaat bijvoorbeeld over bijwerkingen in patiënten die niet aan de in- en exclusiecriteria van trials zouden voldoen, maar ook over bijwerkingen die pas na een langere periode van behandelen optreden of zeldzame bijwerkingen.

In vergelijking met de palliatieve oncologische behandelingen is de acceptatie van bijwerkingen bij adjuvante behandelingen in de curatieve setting lager. Voor de behandeling van melanoom zijn er sinds 2018 drie adjuvante behandelingen geregistreerd. In **hoofdstuk 6** hebben we de tolerantie en veiligheid van deze drie adjuvante melanoombehandelingen bestudeerd. Om uit te zoeken of bijwerkingen de reden van het stoppen van de geneesmiddelbehandeling waren, is de text-mining tool gebruikt. Hiermee zijn de meest relevante stukken EPD aan het einde van de behandeling te selecteren, om zo de reden van stoppen te kunnen bepalen. Daarnaast zijn ook de meest voorkomende AEs uit de trials geïdentificeerd in de tekst om een inschatting te maken van de veiligheid van de geneesmiddelen. In deze studie zijn 122 patiënten geïncludeerd; 54 kregen nivolumab, 48 kregen pembrolizumab en 20 patiënten werden behandeld met dabrafenib en trametinib. Patiënten die behandeld werden met dabrafenib en trametinib stopten significant vaker vanwege bijwerkingen dan patiënten behandeld met nivolumab en pembrolizumab ($p=0.024$).

De bijwerkingen van dabrafenib en trametinib die reden tot stoppen waren, waren voornamelijk combinaties van reversibele AEs, inclusief pyrexie en vermoeidheid. Bij de immuuncheckpointremmers waren het voornamelijk immuungerelateerde bijwerkingen. Wat betreft veiligheid laat deze studie vergelijkbare resultaten zien met

de registratietrials, met uitzondering van een hogere incidentie van AEs die reden tot stoppen waren voor zowel nivolumab als dabrafenib met trametinib, schildkliergerelateerde AEs voor zowel nivolumab als pembrolizumab, en een aantal milde AEs. Om een indicatie van de effectiviteit te krijgen, was de RFS op 1 jaar geschat, deze was voor alle behandelingen vergelijkbaar met de studieresultaten. In het algemeen laten de resultaten van deze studie zien dat een uitgebreide text-mining aanpak een waardevolle methode kan zijn om in de praktijk veiligheidsdata van kankerbehandelingen te verzamelen.

Sommige AEs zijn ernstig, maar kunnen (deels) voorkomen worden door een profylactische behandeling. Granulocyt kolonie-stimulerende factoren (G-CSFs) ter preventie van chemotherapie-geïnduceerde febrile neutropenie (FN) is een van deze behandelingen. Primaire preventie met G-CSFs is volgens de richtlijnen geïndiceerd voor patiënten met een hoog risico op FN. Door text mining van EPDs toe te passen waren we in staat om het juiste gebruik van G-CSFs in de dagelijkse praktijk te evalueren in een populatie van borstkankerpatiënten, zoals beschreven in **hoofdstuk 7**. In deze studie hebben we patiënten en behandelingen geïdentificeerd uit gestructureerde data en risicofactoren voor FN, G-CSF-gebruik en FN-incidentie uit ongestructureerde data. Van de 77 patiënten die een behandeling ontvingen met een hoog risico op FN startte 88% met een G-CSF behandeling. De onderhandeling resulteerde in een hogere incidentie van FN. De meeste van de 113 patiënten die behandeling ontvingen met een gemiddeld risico op FN hadden twee of meer risicofactoren. Daarom hadden deze patiënten mogelijk primaire preventie met een G-CSF moeten krijgen, echter dit werd bij weinig patiënten gedaan.

Daarom concludeerden we dat de toepassing van G-CSF in de dagelijkse praktijk niet helemaal in lijn is met de richtlijnen. Dit gold vooral voor patiënten die een behandeling met een gemiddeld risico ontvingen en daardoor onnodig werden blootgesteld aan toxiciteit. We doen een aanbeveling om de bewustwording betreffende de mogelijke risicofactoren voor neutropenie te vergroten en de risicofactoren duidelijker te definiëren in de richtlijnen. Tot slot laat deze studie zien dat text mining ook effectief kan worden geïmplementeerd om het volgen van richtlijnen in de dagelijkse praktijk te evalueren en zo patiëntenzorg te verbeteren.

Als laatste is de data-extractiemethode gebruikt voor een onderwerp net buiten de scope van deze thesis, namelijk voor een snelle inschatting van de ernst van de bijwerkingen van een behandeling van Covid-19. Slechte nier- en leverfunctie waren beide contra-indicaties voor de behandeling met remdesivir, echter werd dit in de praktijk alsnog gebruikt. Om een inschatting te maken van de invloed van remdesivir op de

nier- en leverfunctie, hebben we de veranderingen in nier- en leverfunctie na de start van de behandeling onderzocht in **hoofdstuk 8**. In deze studie zijn de nier- en leverfuncties van 103 Covid-19 patiënten in de eerste 15 dagen na start weergegeven. Twintig procent van de patiënten voldeed niet aan de trial in- en exclusiecriteria bij start op basis van de nier- en leverfunctie. Echter, ondanks dat een derde van de patiënten veranderingen in de functies liet zien, had een beperkte hoeveelheid patiënten ernstige verslechtering van hun nier- en leverwaarden. Onze observaties geven aan dat een matige tot slechte nier- en leverfunctie bij start geen absolute contra-indicatie zou moeten zijn voor het gebruik van remdesivir bij Covid-19, mits frequente monitoring van de functies tijdens de behandeling van deze patiënten. Echter was verificatie van deze bevindingen in een groter cohort nodig. Op dit moment is remdesivir niet meer geïndiceerd voor de behandeling van Covid-19.

In **hoofdstuk 9** zijn de methode en de bevindingen van de studies in deze thesis bediscussieerd en zijn de toekomstperspectieven geschetst. Deze thesis laat in het algemeen zien dat text mining een geschikte methode is voor het verzamelen van praktijkdata en het evalueren van de uitkomsten van oncologische geneesmiddelenbehandelingen, inclusief de behandelpatronen, effectiviteit, veiligheid, prognostische factoren en het volgen van richtlijnen. Ondanks dat het EPD een uitgebreide bron van RWD is voor de evaluatie van systemische anti-kankerbehandelingen, zijn er uitdagingen wat betreft het secundair gebruik van data, specifiek gecombineerd met text mining. Niet alleen de variabiliteit, maar ook omissies, inconsistenties en fouten in het EPD beïnvloeden de accuraatheid van de resultaten van het tekst-minen. Daarom is het noodzakelijk om de datakwaliteit in de EPDs verder te verbeteren. Ook kan het tekst-minen zelf worden verbeterd met bijvoorbeeld het introduceren van zoekopdrachten gebaseerd op *machine-learning* en *natural language processing* getraind op grote datasets. Aanvullend moeten er richtlijnen worden ontwikkeld over hoe EPD text mining moet worden toegepast, met gestandaardiseerde stappen als datavalidatie en afkapwaarden. Als laatste kan RWD actief gebruikt worden om inzichten te creëren en kan het deel uitmaken van de evaluatie van behandelingen wat betreft het behandelbeleid, de kosten en in de gedeelde besluitvorming.

Uiteindelijk moet de beschikbaarheid van RWD resulteren in betere inzichten in alle aspecten van kankerbehandelingen, met name welke behandeling het meest geschikt is voor een individuele patiënt in elke fase van de ziekte, en daarmee de systemische behandeling van kanker verbeteren.