

Hur bra är nuklearmedicin?

Elin Trägårdh

Professor, överläkare

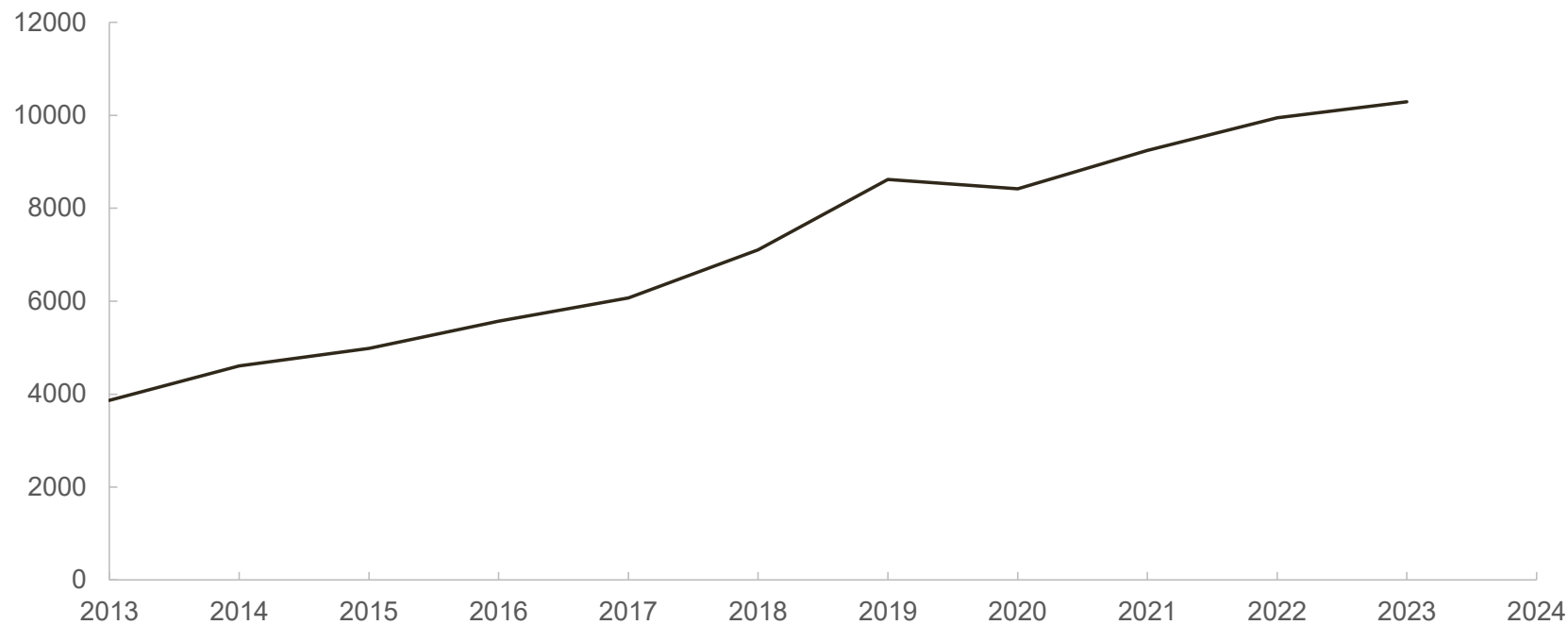
Lunds universitet, Skånes universitetssjukhus



Hur bra är ett diagnostiskt test?



Vad är detta?



LUNDS
UNIVERSITET

 **Skånes
universitets-
sjukhus**

När införa nytt test?

- Ersätta ett tidigare test
 - Bättre diagnostisk prestanda, lättare (tekniskt, tolkningsmässigt och/eller för patienten), mindre biverkningar, snabbare
- Tilläggstest
 - T.ex. använda om standardtestet visat negativt resultat och tilläggstestet har högre sensitivitet
- Triage
 - Nytt test läggs till före existerande test och endast patienter med ett viss resultat på triageringstestet går vidare till nästa test



Ersättning

	Nytt test	Existerande test
Intrakraniell blödning	MR	DT
Prostatacancer	PSMA-PET	DT+skelettscintigrafi
Kolorektalcancer	DT-koloskopi	Bariumgenomlysning
Diskherniering	MR	Myelografi

Tilläggsstest

	Nytt test	Existerande test
Kolorektalcancer	FDG-PET	DT
Urinblåsecancer	FDG-PET	DT, cystoskopi

Triagering

	Nytt test	Existerande test
Lungemboli	D-dimer	DT/Lungscint
Hjärtsvikt	BNP	Ekokardiografi
Bröstcancer	Sentinel node	Axillutrymning
Downs syndrom	Nackupplarning på UL	Moderkaks/fostervattenprov

Ett diagnostisk test i sig ändrar inget

...

Inte behandling

Inte överlevnad

Inte kostnader



Hur bra är ett diagnostiskt test?

Samhällelig effekt
(kostnad-nyttoanalys ur
ett samhälleligt
perspektiv)

**Effekt på kliniska
patientutfall** (förändring i
livslängd, kostnad per vunnen
QALY)

Terapeutisk effekt (ändras behandlingen
beroende på vad undersökningen visar)

Effekt på diagnostiskt tänkande (har undersökningen varit
till nytta för att ställa diagnos, skillnad i klinikerns subjektiva
uppskattning av möjliga diagnoser före och efter testet)

Effekt på diagnostisk noggrannhet (sensitivitet, specificitet, prediktiva
värden)

Teknisk effekt (mängd brus, skärpa, bildupplösning)

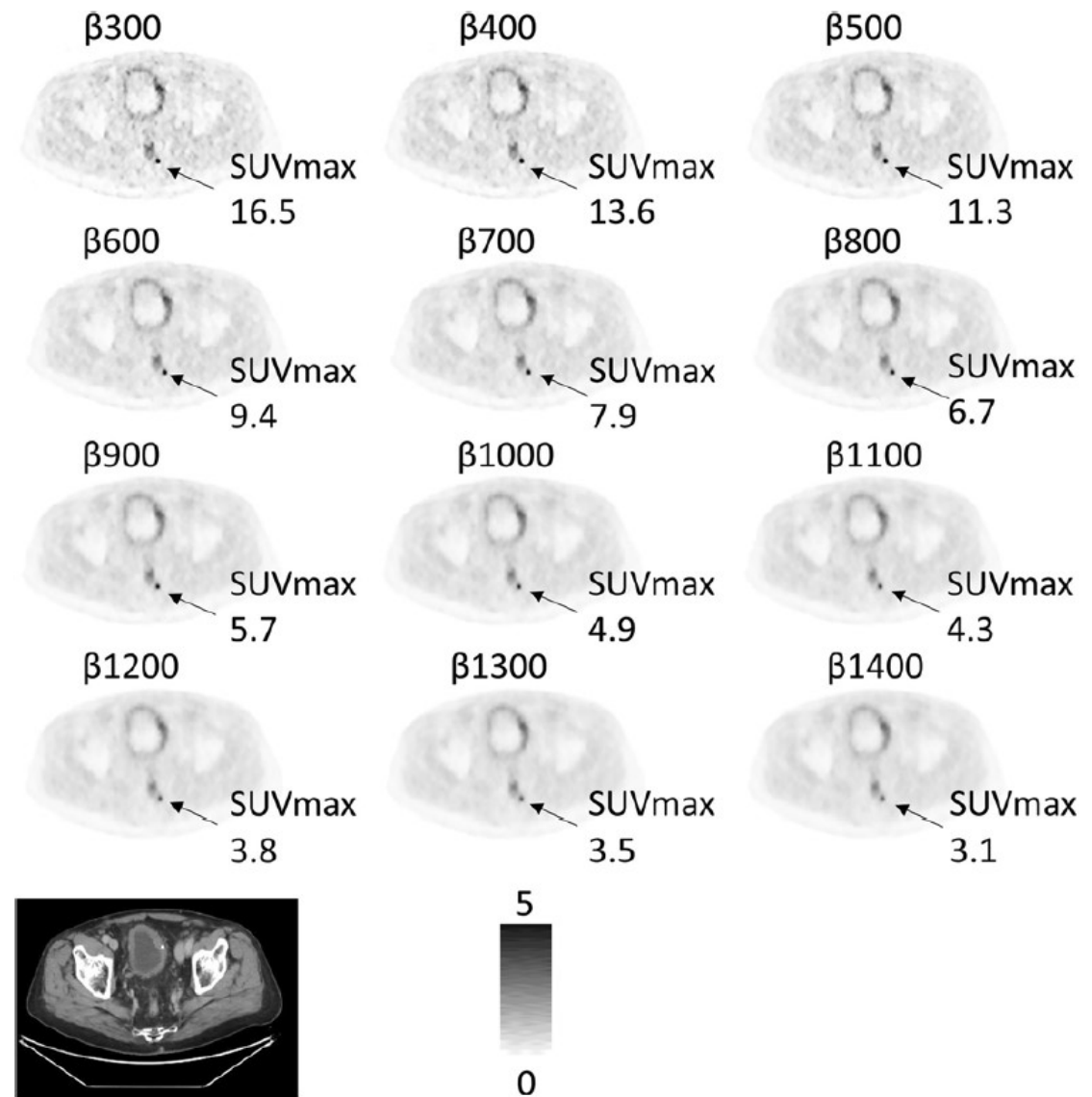
Teknisk effekt

- Bildupplösning
- Mängd brus
- Skärpa



Teknisk effekt

- Bästa sättet att rekonstruera?



Effekt på diagnostisk noggrannhet

- Sensitivitet
- Specificitet
- Positivt prediktivt värde (PPV)
- Negativt prediktivt värde (NPV)
- Receiver operating characteristics (ROC)



Sensitivitet

- Känslighet
- Testets förmåga att påvisa tillståndet hos dem som (enligt referenstestet) faktiskt har detta
- Hur stor andel av alla försöksdeltagare som har ett tillstånd som indextestet lyckas identifiera



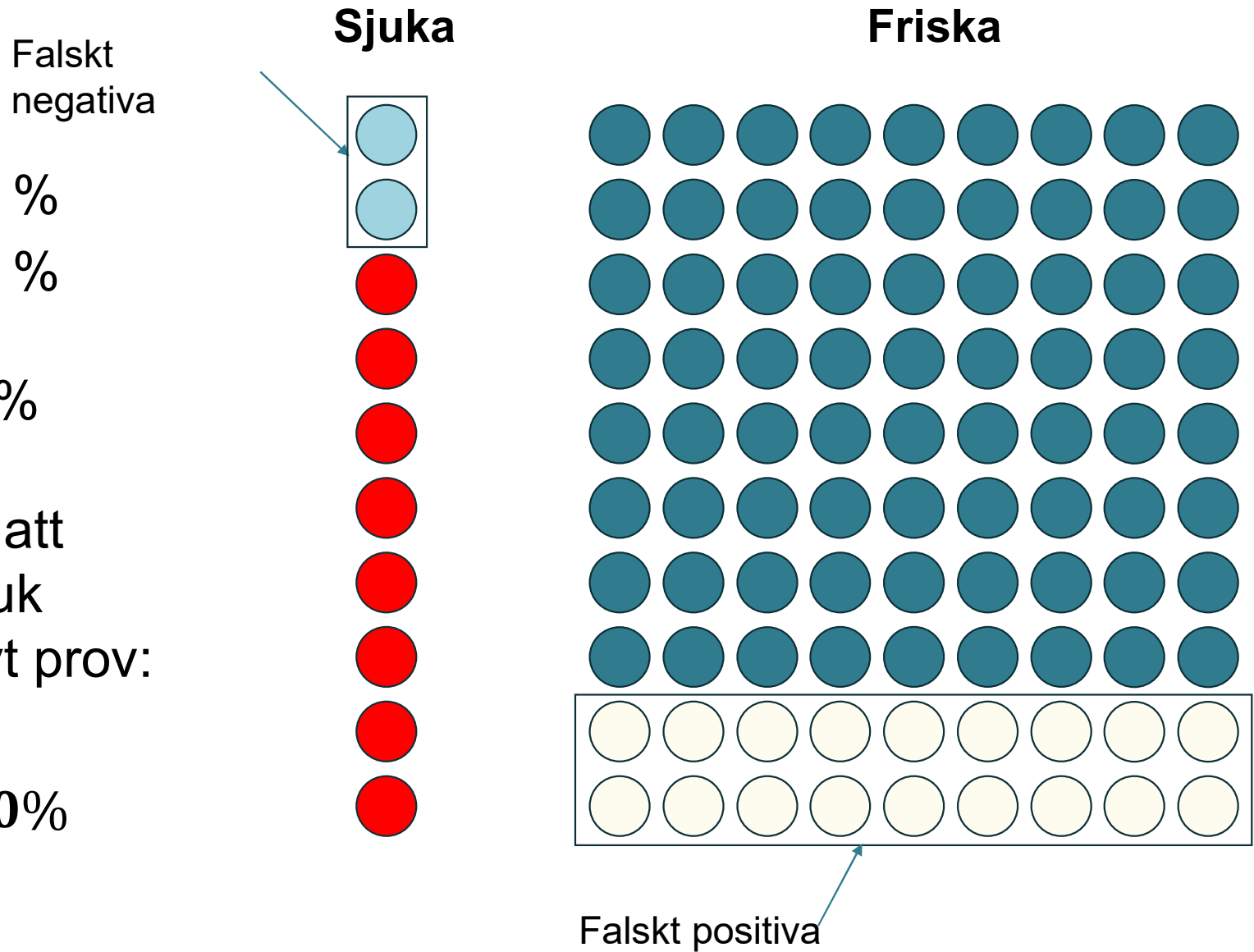
Specificitet

- Testets träffsäkerhet
- Testets förmåga att utesluta tillståndet bland de försöksdeltagare som (enligt referenstestet) saknar detta
- Anger hur stor andel försöksdeltagare som indextestet förmår att korrekt frikänna från tillståndet



- Sensitivitet: 80 %
- Specificitet: 80 %
- Prevalens: 10 %
- Sannolikheten att patienten är sjuk givet ett positivt prov:

PPV: $\frac{8}{8+18} = 30\%$

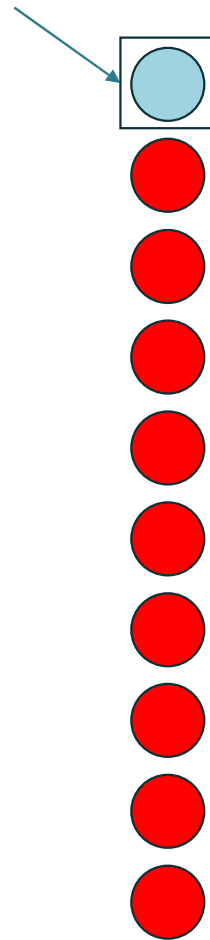


- Sensitivitet: 90 %
- Specificitet: 80 %
- Prevalens: 10 %
- Sannolikheten att patienten är sjuk givet ett positivt prov:

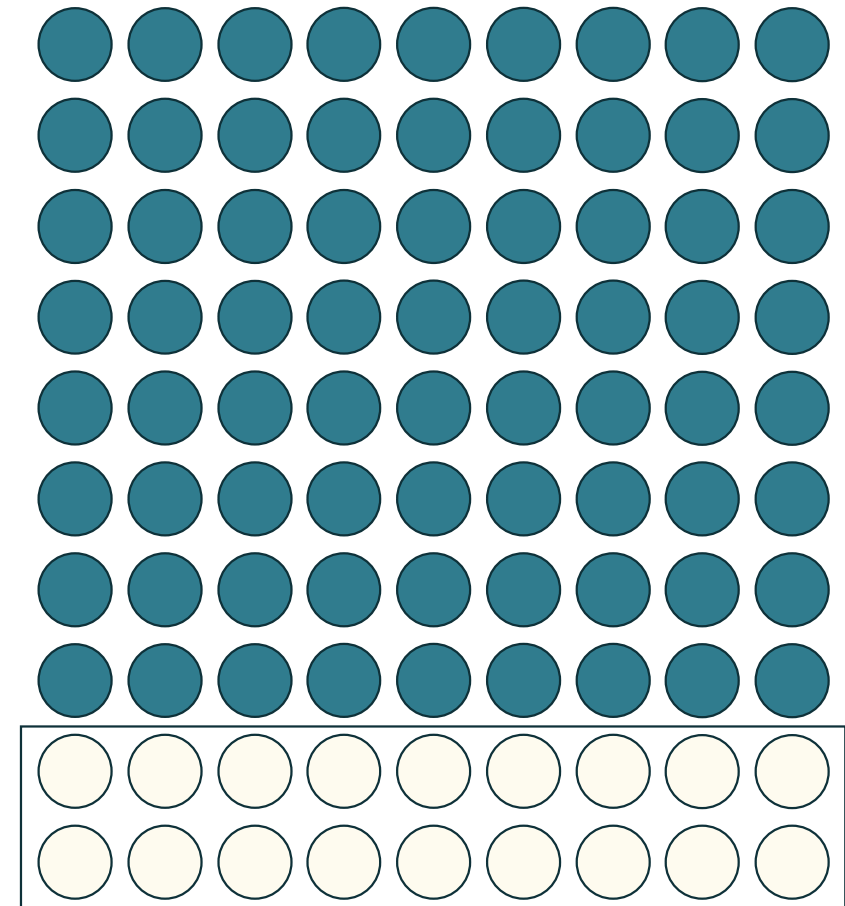
PPV: $\frac{9}{9+18} = 33\%$

Falskt negativa

Sjuka



Friska



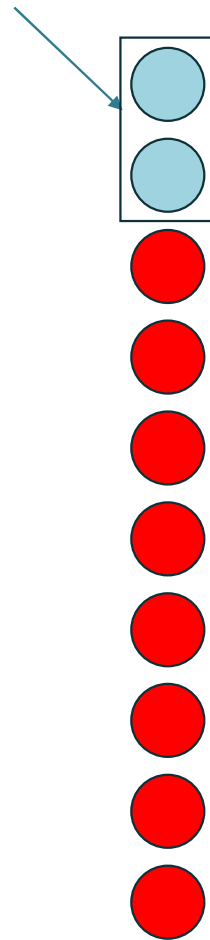
Falskt positiva

- Sensitivitet: 80 %
- Specificitet: 90 %
- Prevalens: 10 %
- Sannolikheten att patienten är sjuk givet ett positivt prov:

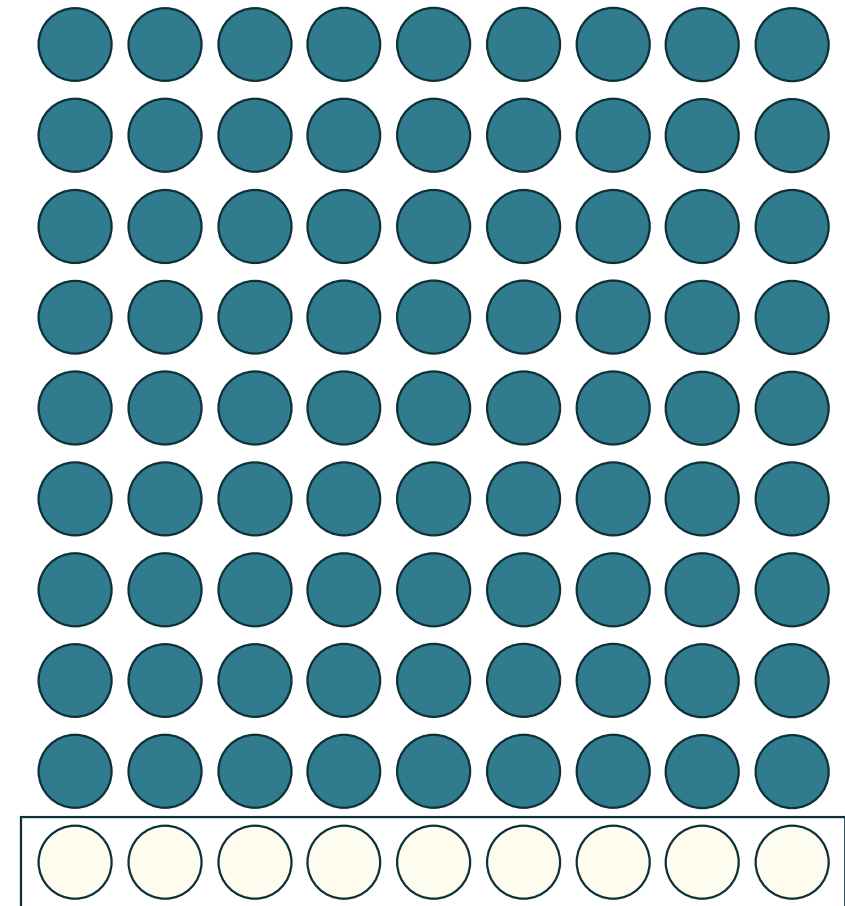
PPV: $\frac{8}{8+9} = 47\%$

Falskt negativa

Sjuka



Friska



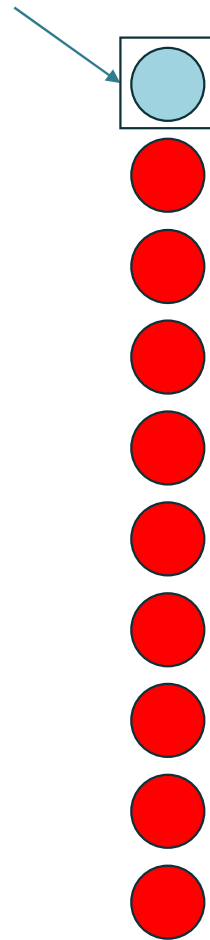
Falskt positiva

- Sensitivitet: 90 %
- Specificitet: 90 %
- Prevalens: 10 %
- Sannolikheten att patienten är sjuk givet ett positivt prov:

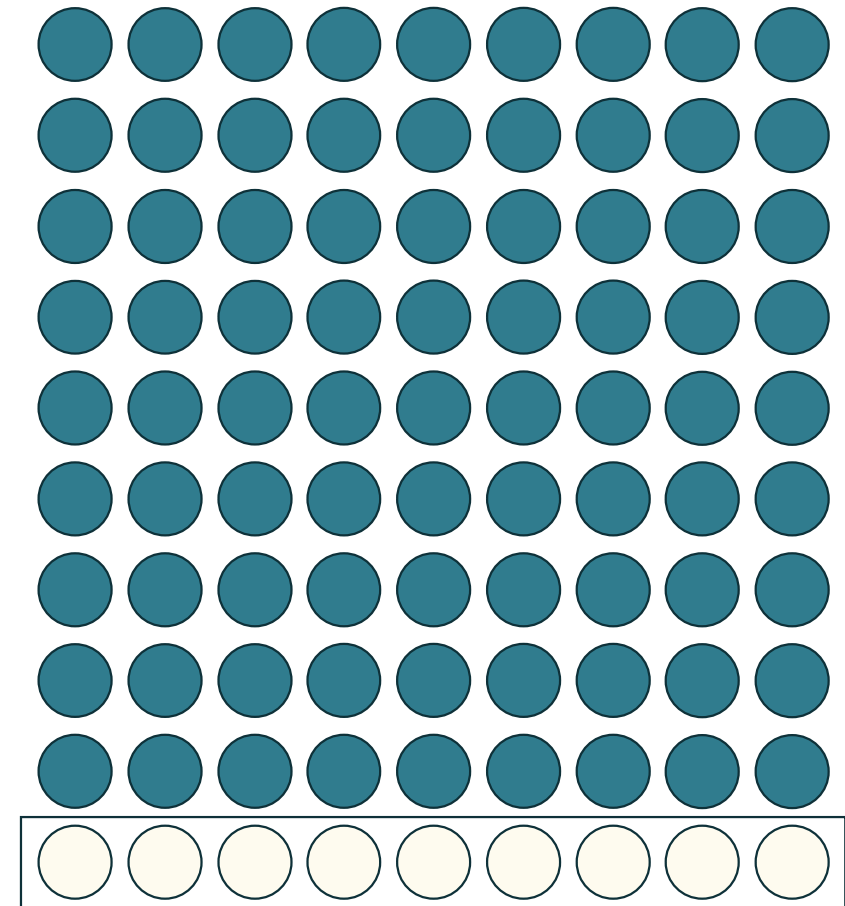
PPV: $\frac{9}{9+9} = 50\%$

Falskt negativa

Sjuka



Friska



Falskt positiva

Vad utmärker bra studier av diagnostisk tillförlitlighet?

- Försöksdeltagarna är representativa för den grupp som i praktiken ska genomgå testet
- Referenstestet ger korrekt besked om deltagarnas tillstånd
- Referens- och indextesterna har genomförts så snart efter varandra att tillståndet inte hunnits förändras mellan testtillfällena
- Samtliga försöksdeltagare (eller åtminstone ett slumpmässigt urval) har undersökts med referenstestet

Vad utmärker bra studier av diagnostisk tillförlitlighet? - forts

- Ett och samma referenstest har används oavsett vad indextestet visat
- Referenstestet är oberoende av indextestet
- Svaren på index- och referenstest ska ha tolkats blindat
- Testsvaren har tolkats med tillgång till samma information som man har vid rutinmässig användning av indextestet
- Förekomst av oklara testsvar redovisas
- Bortfall av försöksdeltagare från studien redovisas



Förmåga hos PSMA-PET att hitta lymfkörtelmetastaser

- 104 patienter
- PSMA PET-DT
- Lymfkörtelutrymning

Högriskcancer

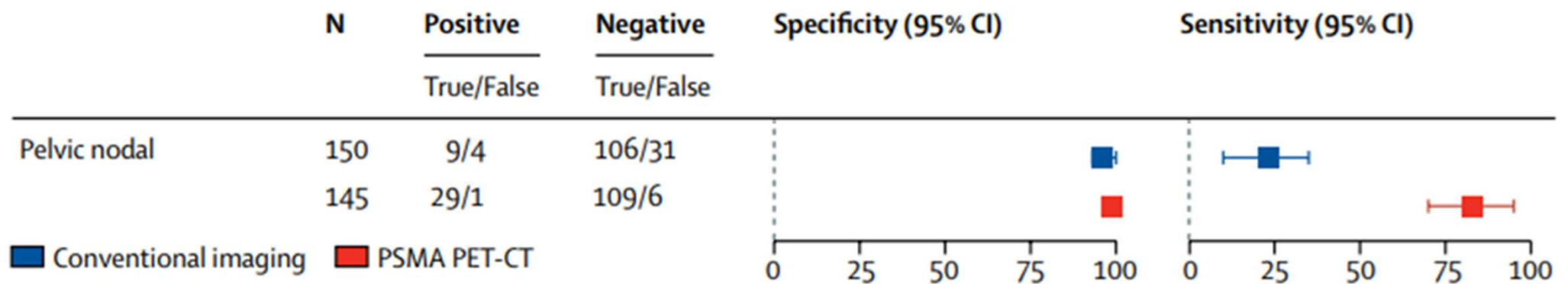
- Sensitivitet 35%
- Specificitet 97%
- PPV 78%
- NPV 82%

Ingvar et al 2022



Förmåga hos PSMA-PET att hitta lymfkörtelmetastaser

- proPSMA, randomiserad multicenterstudie
- 302 patienter med nyupptäckt högrisk prostatacancer, PSMA-PET resp DT+skelettscint
- Referensmetod: PAD, imaging, biokemi vid 6 mån uppföljning



Hofman et al 2020

Flurpiridaz för ischemidetektion

- 578 patienter
- Flurpiridaz-PET och myokardscint
- Invasiv angiografi (50% stenos)
- Sensitivitet 83% PET, 69% SPECT
- Specificitet 64% PET, 62% SPECT
- AUC 0,80 PET, 0,68 SPECT

Maddahi J et al 2023



Effekt på diagnostiskt tänkande/behandling

- Har det diagnostiska testet varit till nytta för att ställa diagnos?
- Har det diagnostiska testet varit till nytta för planering av behandling?
- Har behandlingar kunnat undvikas med hjälp av information från det diagnostiska testet?
- Har det diagnostiska testet ändrat den planerade behandlingen?

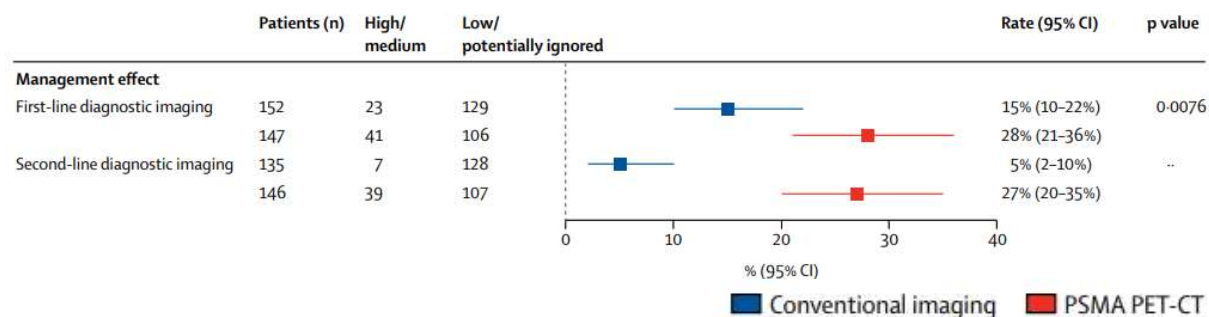
Ändrad handläggning

PET och prostatacancer 1

- Kombinerad cholin- och fluorid-PET vid stadiindelning av högrisk prostatacancer ändrade handläggning av 18/90 (20%), från kurativ till icke-kurativ

PET och prostatacancer 2

- proPSMA
- PSMA-PET ändrade handläggning oftare än DT+skelettscint (till palliativ, ändring i RT-område, ändrad kirurgi)



Kjölhede et al, 2012, Hofman et al 2022

Effekt på kliniska utfall

- Andel patienter som förbättras med diagnostiskt test jmf utan
- Sjuklighet eller behandlingar som undvikits efter att information från det diagnostiska testet erhållits
- Förändring i förväntad livslängd
- Kostnad per vunnen QALY pga information från det diagnostiska testet
- Hazardkvot, Kaplan-Meier, QALY, ICER



Utfall och utfallsmått

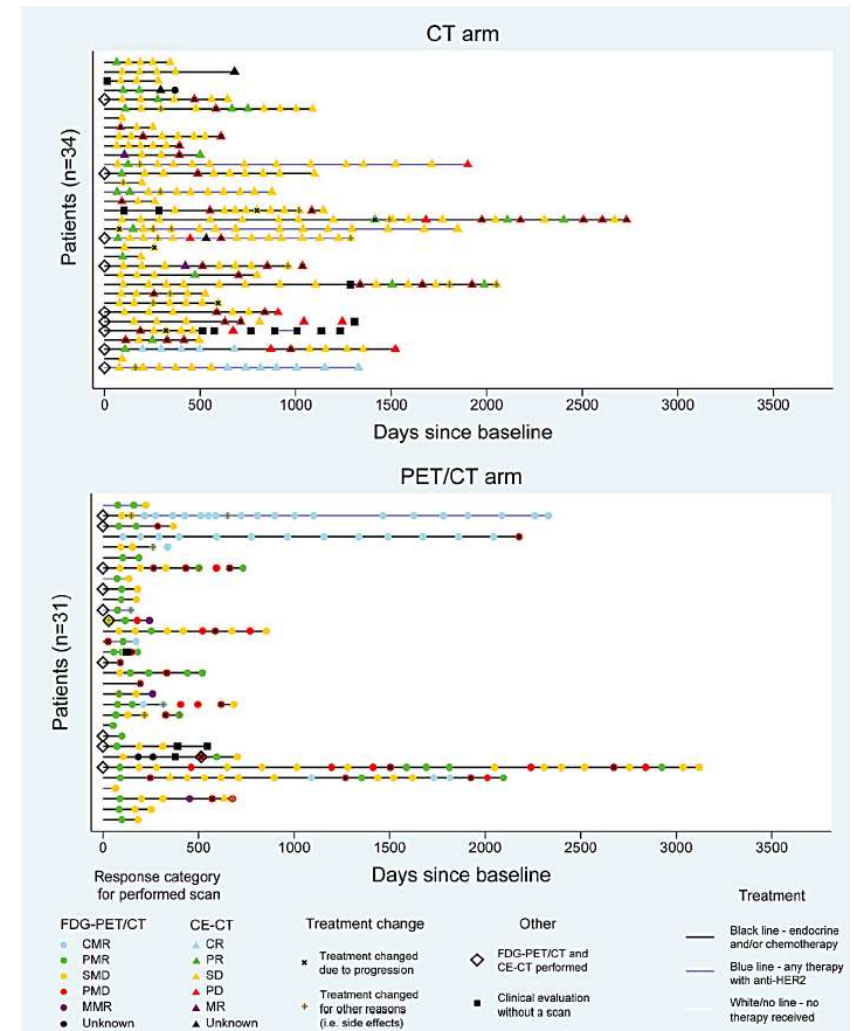
- **Primärt utfall** bör vara viktigt för de som berörs av tillståndet
- **Sekundärt utfall** är viktiga om de har en direkt koppling till hälsoutfall
- **Surrogatmått**, markör för förändring av ett tillstånd (tex bentäthet istället för frakturer, blodtryck istället för stroke), ofta enklare att mäta
- **Hazardkvot**: mått som liknar relativ risk/oddskvot, beskriver sannolikhet för ett utfall i insatsgruppen jmf kontrollgruppen för ett givet tidsintervall



DT eller PET för att följa patienter med spridd bröstcancer?

- Responsutvärdering vid spridd bröstcancer
- Retrospektiv, singel-centerstudie
- DT (n=34 pat, 286 scans) eller PET (n=31 pat, 189 scans)

Naghavi-Behzad et al 2021

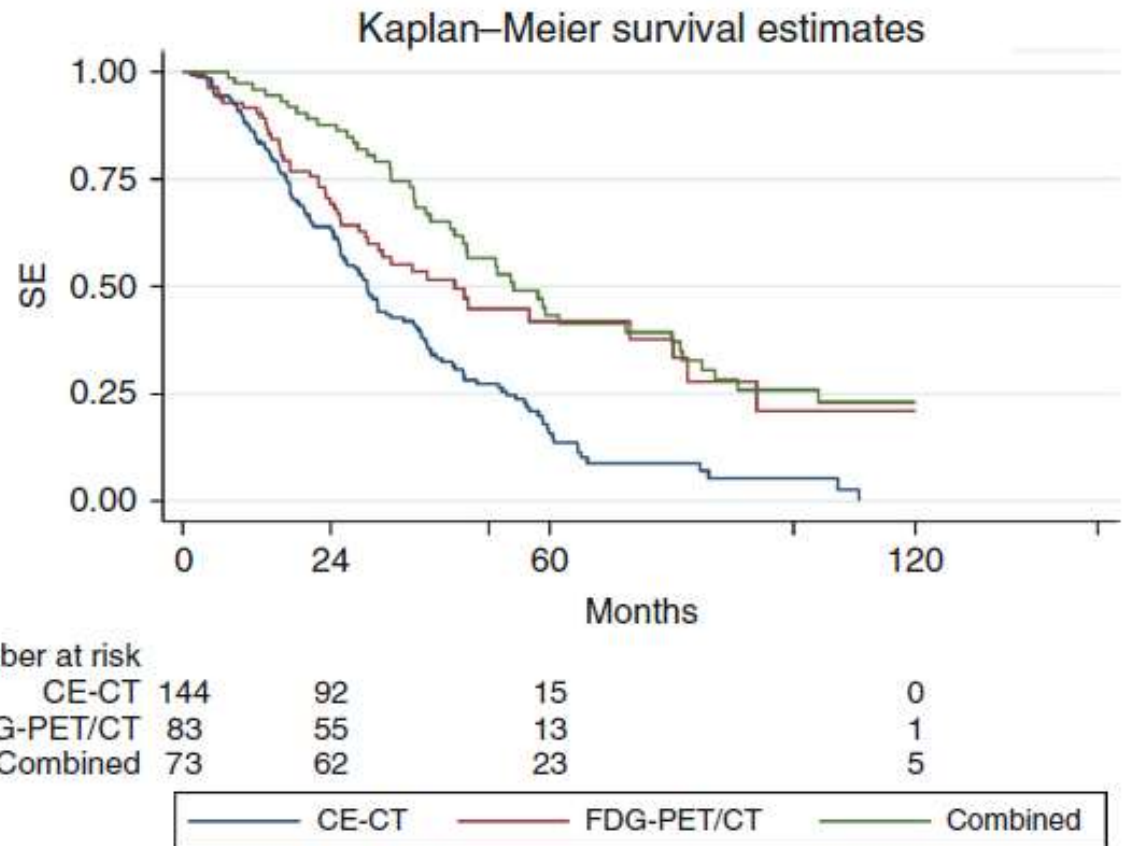


DT eller PET för att följa patienter med spridd bröstcancer?

- Överlevnad hos patienter med spridd bröstcancer, som följes med DT, PET eller kombination
- PET (n=83), DT (n=144), kombination (n=73)
- Justerades för kliniska, histopatologiska variabler

DT eller PET för att följa patienter med spridd bröstcancer?

- 5-årsöverlevnad 42% för PET, 43% för kombination, 16% för DT
- PET hittade första progression 4.7 månader tidigare än DT => tidigare behandlingsjustering?



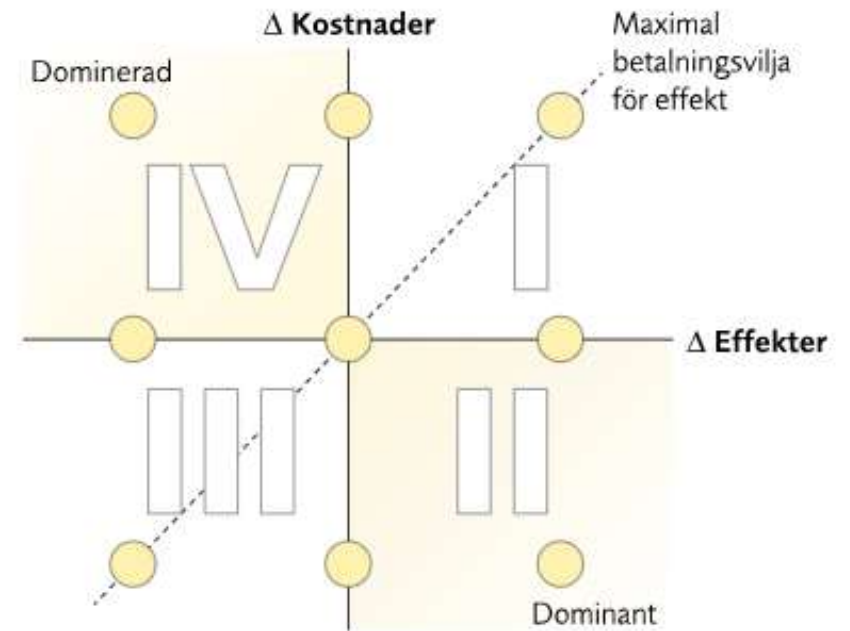
Svårigheter

- Förbättrad diagnostik => ändrad handläggning av patienter
=> bättre överlevnad
 - Patienten som går från FN till TP kan vara speciell, ej nödvändigtvis behöva samma behandling som andra TP
 - Patienten som går från FN till TP med nytt test kan vara i ett tidigare/mindre allvarligt sjukdomstillstånd, och kan behöva samma behandling som andra TP



Kostnadseffektivitet

- Två eller fler insatser jämförs med avseende på kostnad och effekt
- Lätt om en insats har lägre kostnad och bättre effekt
- Det vanligare är att en effektivare insats är mer kostnadskrävande
- Är den effektiva insatsen värd den ökade kostnaden?



*I = Högre kostnad/högre effekt; II = Lägre kostnad/högre effekt
III = Lägre kostnad/lägre effekt; IV = Högre kostnad/lägre effekt
jämfört med alternativet*

Hälsoekonomiska mått

- **QALY** = kvalitetsjusterade levnadsår. Tar hänsyn till livslängd och livskvalitet (0-1). Exempel: behandling förlänger livet med 5 år med livskvalitetsvikt 0.7 = $5 \cdot 0,7 = 3,5$ QALY
- **ICER** = inkrementell kostnadseffektivitetskvot. Kostnaden för att uppnå ytterligare en effektenhet (t.ex. vunnet levnadsår) när man väljer den ena insatsen framför den andra. Sätts ofta i relation till ett belopp som samhället är villigt att betala för viss effektenhet



Hälsoekonomiska mått – forts.

- **Direkta kostnader:** personal, lokal, utrustning
- **Indirekta kostnader:** produktionsbortfall när en patient inte kan arbeta, sjuknärvaro när individ har lägre produktivitet till följd av sjukdom
- **Empiriska analyser:** samla in data om kostnader och effekter inom en studie
- **Modellanalyser:** kombinerar effektdata från kliniska studier med uppgifter om kostnader och risk för sjukdom från andra källor



DT eller PET för att följa patienter med spridd bröstcancer?

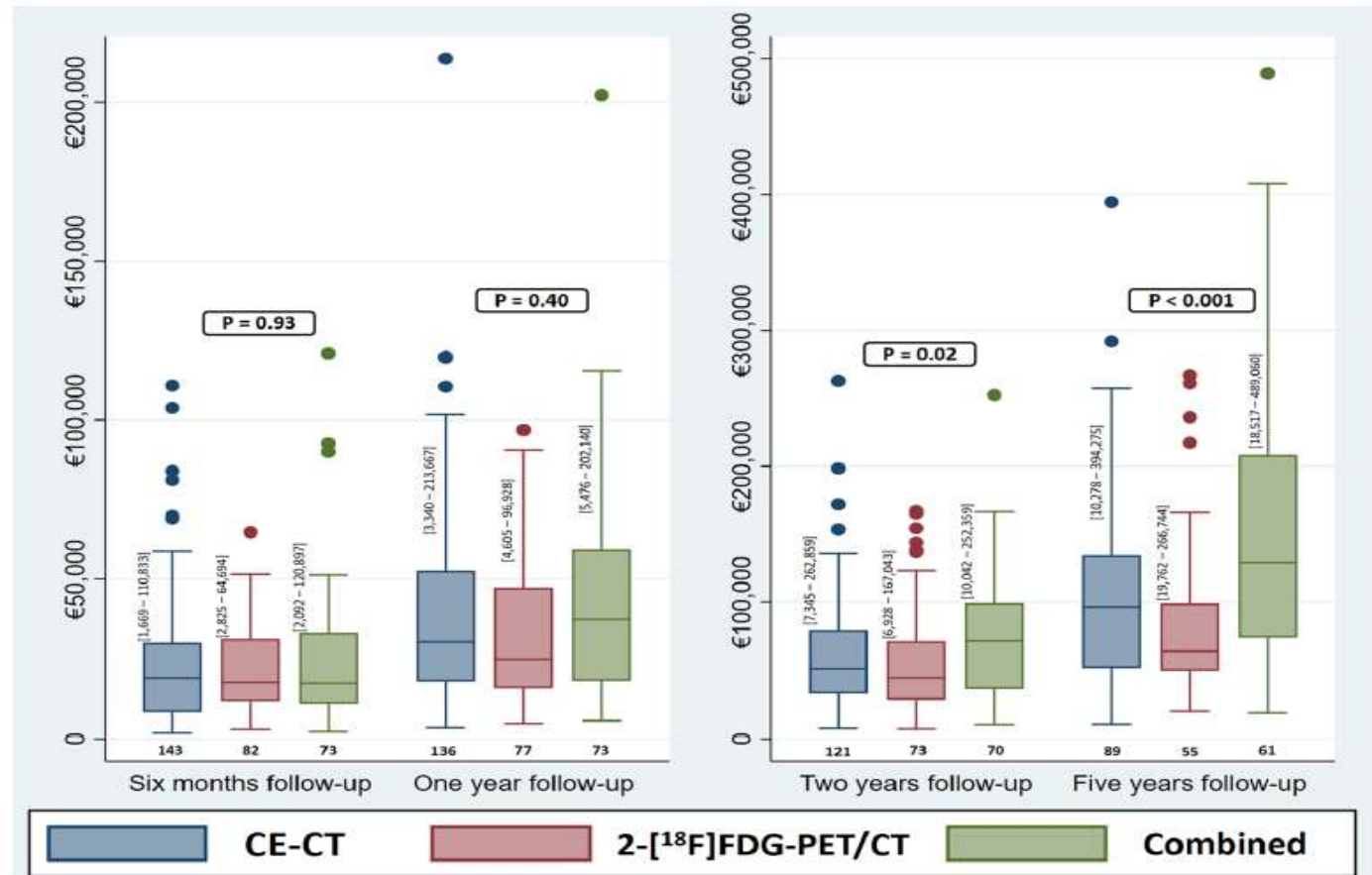
- Kostnadseffektivitet PET jmf DT för att utvärdera behandlingseffekt vid spridd bröstcancer
- DT (n=144), PET (n=83), kombination (n=73)
- Sjukvårdsrelaterade kostnader 2007-2019
- Kostnad/pat: 91500€ för DT, 84000€ för PET, 165800€ för kombination
- ICER -527€ / mån PET jmf DT

Naghavi-Behzad et al 2023

Characteristics	DRG code	Cost (€)
Breast cancer diagnosis package	09MA08	4719
Visit at department of oncology	BVAA3	238
Basic hospital bed price (per day)	"Sengedag"	279
Imaging		
2-[¹⁸ F]FDG-PET scan	36PR03	1203
2-[¹⁸ F]FDG-PET with integrated CT scan	36PR02	1549
Contrast-enhanced CT scan	30PR06	269
MRI scan	30PR02	392
Treatment planning for anti-cancer treatments		
Vinorelbine + Pertuzumab/Trastuzumab	27MP22	3237
Paclitaxel ± Carboplatin	27MP21	2308
Eribulin + antibody therapy	27MP19	4605
Antibody therapy	27MP26	2312
Fulvestrant + radiotherapy (1-2 fractions)	27MP23	2834
Radiation therapy (standard protocol)	27MP15	1031
Anti-cancer treatments		
Tamoxifen + visit at department	34PR06	856
Fulvestrant + Pegfilgrastim	34PR05	1258
Palbociclib + Letrozol	BWHA442	1645
Letrozol + visit at department of oncology	BWHC12	856
Radiation therapy		
Complete program of radiation therapy (at least 5 fractions)	27MP01	14,557
Radiation therapy (two fractions)	27MP03	812
Radiation therapy (single fraction)	27MP04	416
Invasive procedures		
Biopsy with fine needle aspiration (FNA)	09PR04	645
Needle biopsy on lymph nodes with ultrasound guide	05PR02	652
Mastectomy (with/without lymph node dissection)	09MP04-6	1869-4923

DT eller PET för att följa patienter med spridd bröstcancer?

Akkumulerad kostnad



Naghavi-Behzad et al 2023

Effekt på samhällsnivå

- Kostnad-nyttoanalys eller kostnadseffektivitetsanalys ur ett samhälleligt perspektiv



TLV (tandvårds och läkemedelsförmånsverket)

NT-rådet (rådet för nya terapier)

- TLV genomför hälsoekonomiska bedömningar och tar fram underlag för beslut i regionerna
- NT-rådet bestämmer vad TLV ska utvärdera och ger rekommendation till regionerna baserat på bl.a. TLVs bedömningar



TLV (tandvårds och läkemedelsförmånsverket)

NT-rådet (rådet för nya terapier)

- Värdebaserad prissättning:

Ju större hälsovinst...

Ju svårare sjukdom...

Ju dyrare den alternativa behandlingen är...

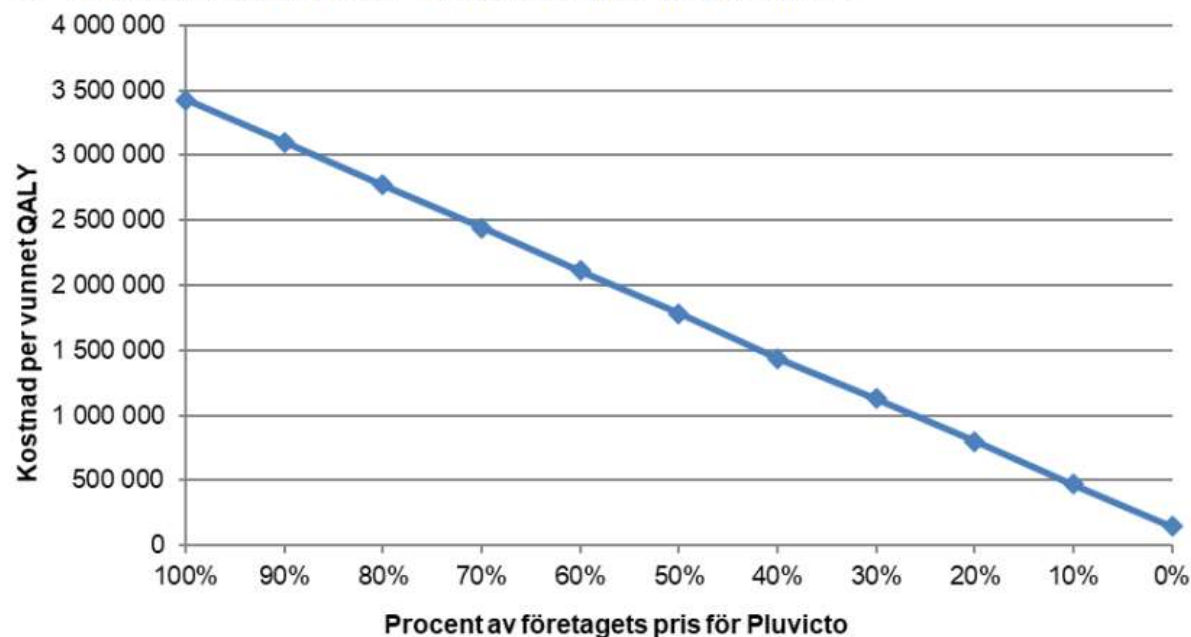
...desto högre pris accepteras



Pluvicto i Sverige?

- Pluvicto godkänt för försäljning i Europa 2022-12-09
- TLV: Hälsoekonomisk bedömning av Pluvicto från VISION-studien.
 - Patienter behandlade med Pluvicto lever längre (4 mån)
 - Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår drygt 3,4 miljoner kr mot standardbehandling.
- NT-rådets rekommendation till regionerna är att inte använda Pluvicto vid spridd prostatacancer

Figur 16 - Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer (miljoner kronor)



Hur bra är ett diagnostiskt test?

Samhällelig effekt
(kostnad-nyttanalyt ur
ett samhälleligt
perspektiv)

**Effekt på kliniska
patientutfall** (förändring i
livslängd, kostnad per vunnen
QALY)

Terapeutisk effekt (ändras behandlingen
beroende på vad undersökningen visar)

Effekt på diagnostiskt tänkande (har undersökningen varit
till nytta för att ställa diagnos, skillnad i klinikerns subjektiva
uppskattning av möjliga diagnoser före och efter testet)

Effekt på diagnostisk noggrannhet (sensitivitet, specificitet, prediktiva
värden)

Teknisk effekt (mängd brus, skärpa, bildupplösning)

