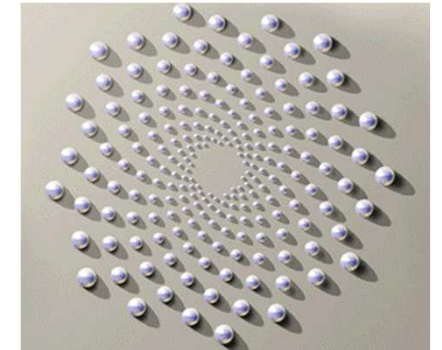




MODEL DE SIMULACIÓ MATEMÀTICA PER AVALUAR ESTRATÈGIES DE PREVENCIÓ DE CÀNCER DE PULMÓ



Albert Santiago Boíl



Marcela Fu, Carmen Vidal, Marta Trapero, Montse Garcia, Mireia Diaz

Unitat d'Infeccions i Càncer (UNIC-I&I), Programa de Recerca en Epidemiologia del Càncer, ICO-IDIBELL

Unitat de Control del Tabac, Programa de Prevenció i Control del Càncer, ICO-IDIBELL

Unitat de Cribratge del Càncer Programa de Prevenció i Control del Càncer, ICO-IDIBELL

Departament d'Economia i Organització d'Empreses, Facultat de Ciències Econòmiques i Socials, UIC

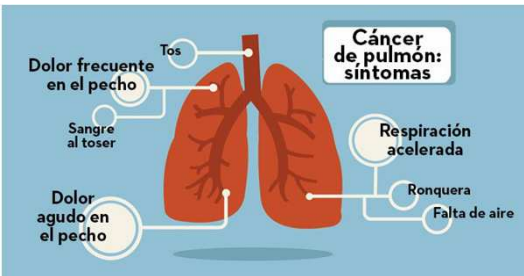
Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC), Madrid

EL CÀNCER DE PULMÓ

SOBRE EL CÀNCER DE PULMÓ

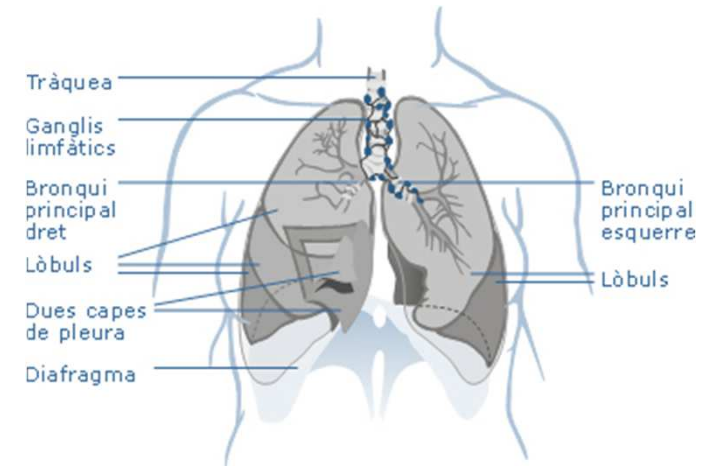
☞ El **càncer de pulmó** s'origina a les cèl·lules del teixit pulmonar i pot disseminar-se a través dels vasos sanguinis o limfàtics.

☞ El càncer de pulmó no produeix símptomes en la fase inicial .



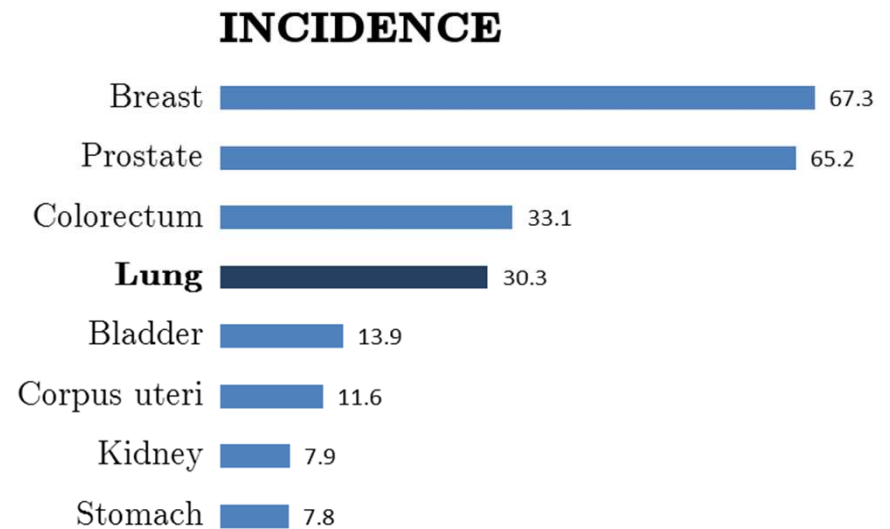
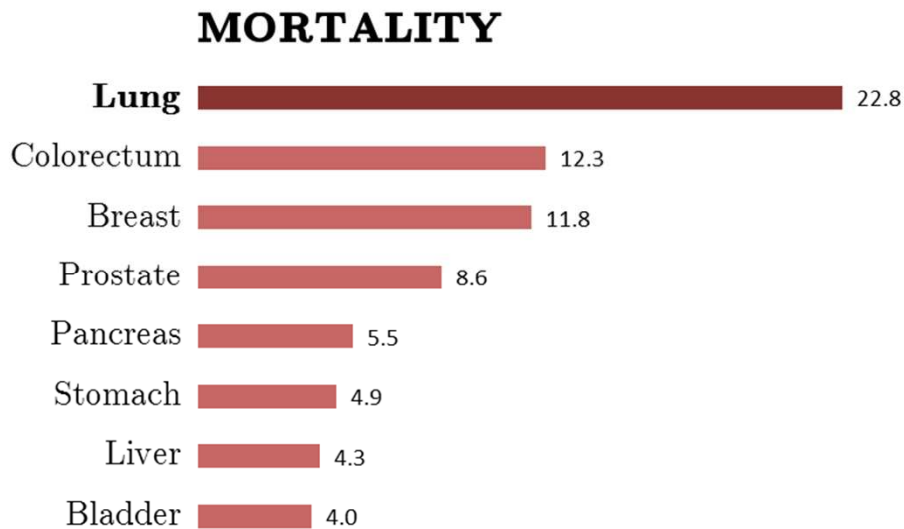
☞ En fases més avançades, els símptomes més freqüents com la tos, dificultat respiratòria, cansament o pèrdua de pes, es poden confondre amb els d'altres causes. Aquest fet pot retardar el diagnòstic.

☞ És el càncer amb pitjor pronòstic si no es detecta precoçment.



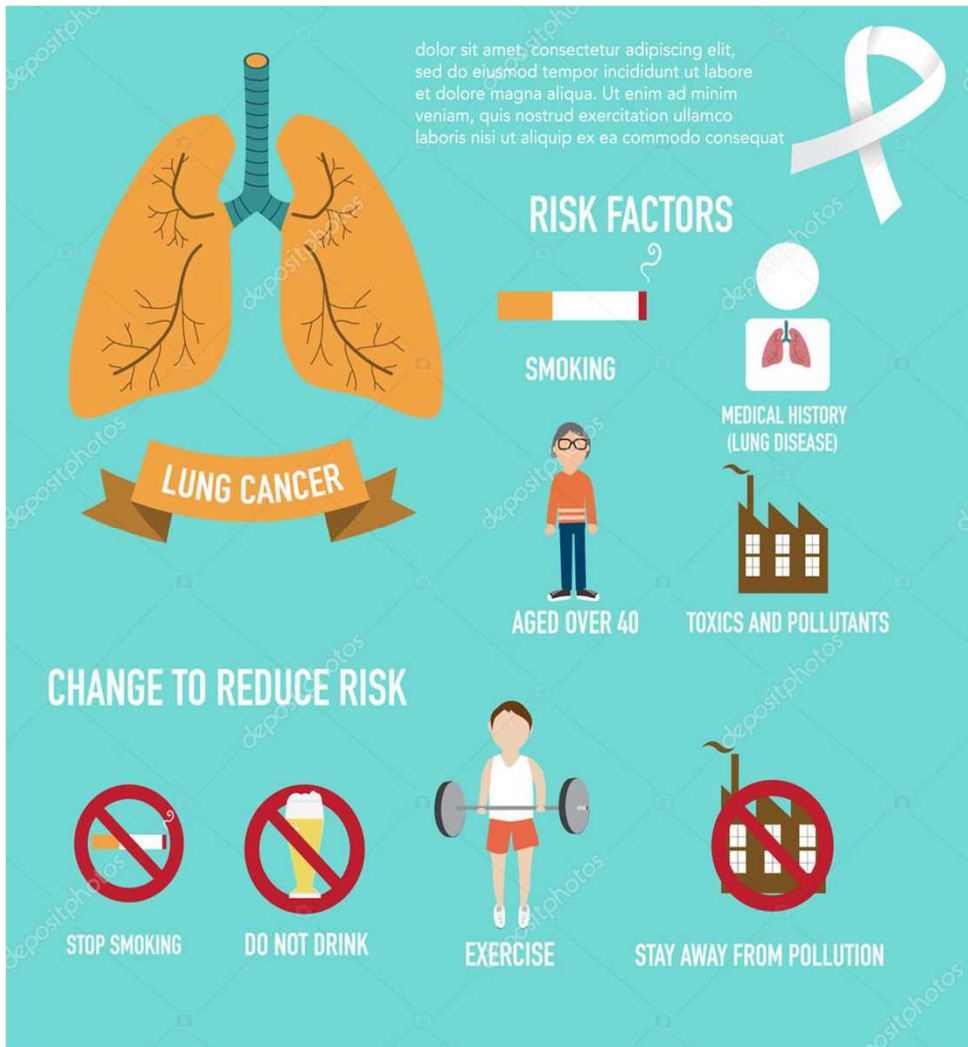
ESTADÍSTIQUES DEL CÀNCER DE PULMÓ

☞ El càncer de pulmó és la **causa principal de mort per càncer** en homes i dones del món occidental i és dels càncers més freqüents.



☞ Cada any es diagnostiquen al voltant de 1.824.701 nous casos de càncer de pulmó i hi ha 1.589.925 morts per causa d'aquest càncer.

CAUSES DEL CÀNCER DE PULMÓ



☞ Es desconeixen les causes, però se sap que hi ha certs factors que augmenten la probabilitat de desenvolupar càncer de pulmó.

☞ **Tabac.** El tabac és el desencadenant més important. Entre el 80-95% dels casos es produeixen en fumadors. El risc augmenta amb la quantitat i el temps.

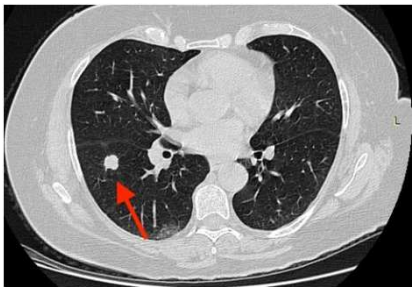
☞ Edat. El risc augmenta amb l'edat.

☞ Altres. L'exposició a alguns carcinògens i la història familiar o personal de càncer.

LA PREVENCIÓ DEL CÀNCER DE PULMÓ



☞ **DEIXAR DE FUMAR.** No fumar i deixar de fumar és la millor eina de prevenció contra el càncer de pulmó. El risc es redueix progressivament amb el temps, i s'estima que la reducció és del 80% al cap de 15 anys. Així doncs, també es redueix la **incidència** de càncer de pulmó.



☞ **CRIBRATGE.** Diversos assajos han demostrat que la detecció precoç amb tomografia computada de baixa dosi (LDCT) en persones d'alt risc de càncer de pulmó redueix la **mortalitat** per càncer de pulmó.

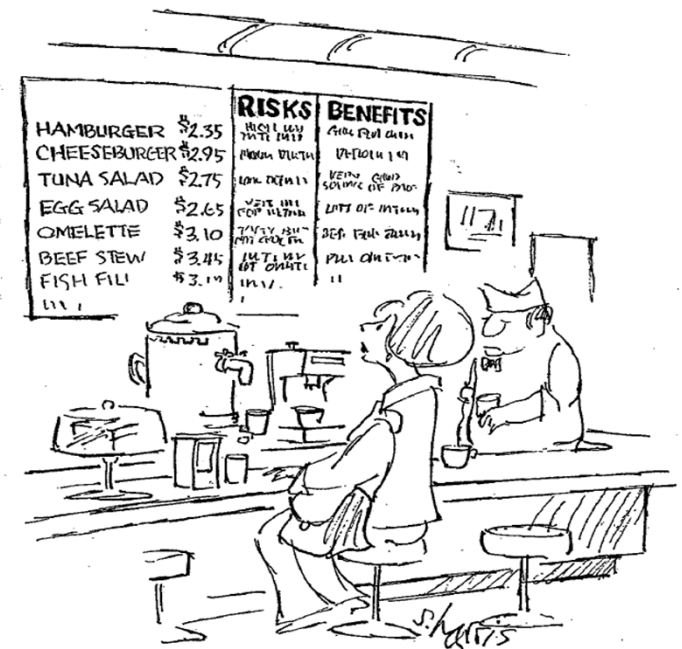
**ANÀLISI DE DECISIÓ, MODELS MATEMÀTICS I
COST-EFECTIVITAT**

ANÀLISI DE DECISIÓ

☞ **La presa de decisions** en salut és un procés complex, i es complica encara més per l'aparició continua de millors tecnologies sanitàries.

☞ Si bé la disponibilitat de noves tecnologies representa una potencial millora per a la prevenció, diagnòstic i tractament de les malalties, al mateix temps constitueix el major determinant del creixement de la despesa en salut.

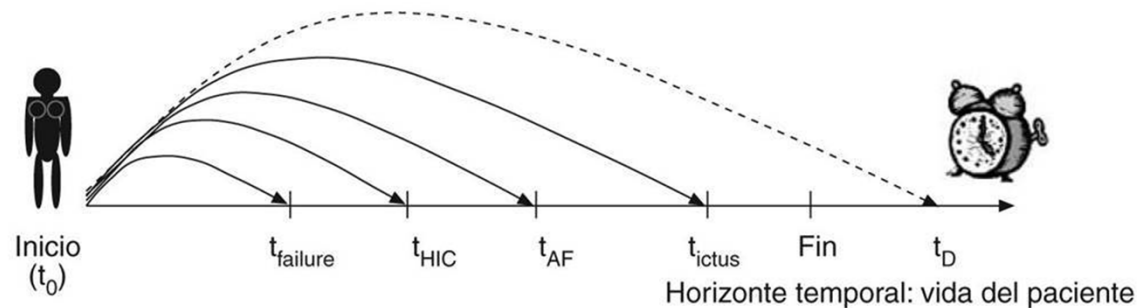
☞ El repte dels decisors sanitaris consisteix en aconseguir els millors resultats en salut amb els recursos disponibles, en un context de demanda creixent i pressupostos limitats.



© 2001 The New Yorker Collection from cartoonbank.com. All Rights Reserved.

MODELS MATEMÀTICS

- ☞ L'ús de **models matemàtics** en la presa de decisions d'estratègies preventives és una pràctica freqüent.
- ☞ El model ha de reproduir la història natural de la malaltia i simular diverses estratègies preventives d'interès.



- ☞ La finalitat és estimar els resultats en salut a llarg termini i els costos de les diferents estratègies preventives per tal de comparar-les.
- ☞ L'eina més utilitzada per a la comparació és l'**anàlisi de cost-efectivitat**.

ANÀLISI DE COST-EFECTIVITAT



☞ L'anàlisi de **cost-efectivitat** permet comparar dues o més intervencions per tal de determinar quines maximitzen el benefici sanitari amb els recursos econòmics disponibles.

☞ La relació cost-efectivitat incremental (**ICER**) és la principal mesura habitual en l'anàlisi de cost-efectivitat.

☞ L'ICER es defineix com el cost incremental dividit pel canvi en els resultats en salut entre dues intervencions:

$$ICER = \frac{(Cost\ intervenció\ 1 - Cost\ intervenció\ 2)}{(Salut\ intervenció\ 1 - Salut\ intervenció\ 2)}$$

QALYs i ICERs

- ☞ Una de les formes més comuns d'avaluar els resultats en salut és mitjançant els QALYs (anys de vida ajustats per qualitat) que consideren tant la quantitat como la qualitat de vida.
- ☞ Un any en perfecte estat de salut equival a un QALY, i disminueix a menor salut fins el valor zero que equival a la mort.
- ☞ En aquest cas, les unitats de l'ICER són en euros per QALY (€/QALY) guanyat, és a dir, la quantitat de diners que costa millorar el resultat sanitari



"I'M SORRY, HENRY, BUT YOU'RE JUST NOT COST EFFECTIVE ANY MORE."

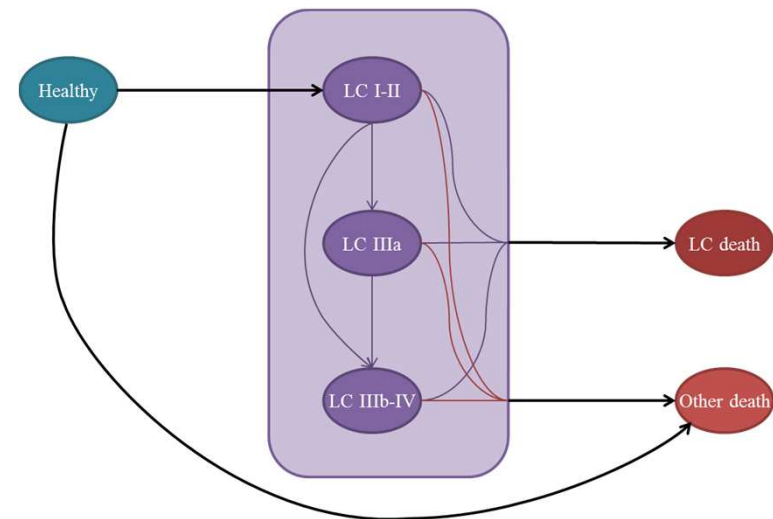
- ☞ Els ICERs es comparen amb valors que determinen el llindar per sota del qual una estratègia és cost-efectiva.

MODEL DE CÀNCER DE PULMÓ

MODEL DE MARKOV

☞ Per tal d'avaluar diferents estratègies de prevenció del càncer de pulmó a Espanya, s'ha construït un **model de simulació matemàtica** codificat en R i C++.

☞ Model basat en una **cadena de Markov** formada per 6 estats de salut pels quals un individu pot transitar, i un conjunt de transicions entre aquests estats associades a la probabilitat que els individus es moguin d'un estat a l'altre en períodes de 6 mesos.



MATRIU DE TRANSICIÓ

👉 Les **probabilitats de transició** entre diferents estats de salut estan representades amb **matrius de transició**. Cada cel·la de la matriu conté la probabilitat de passar d'un estat (fila) a un altra (columna).

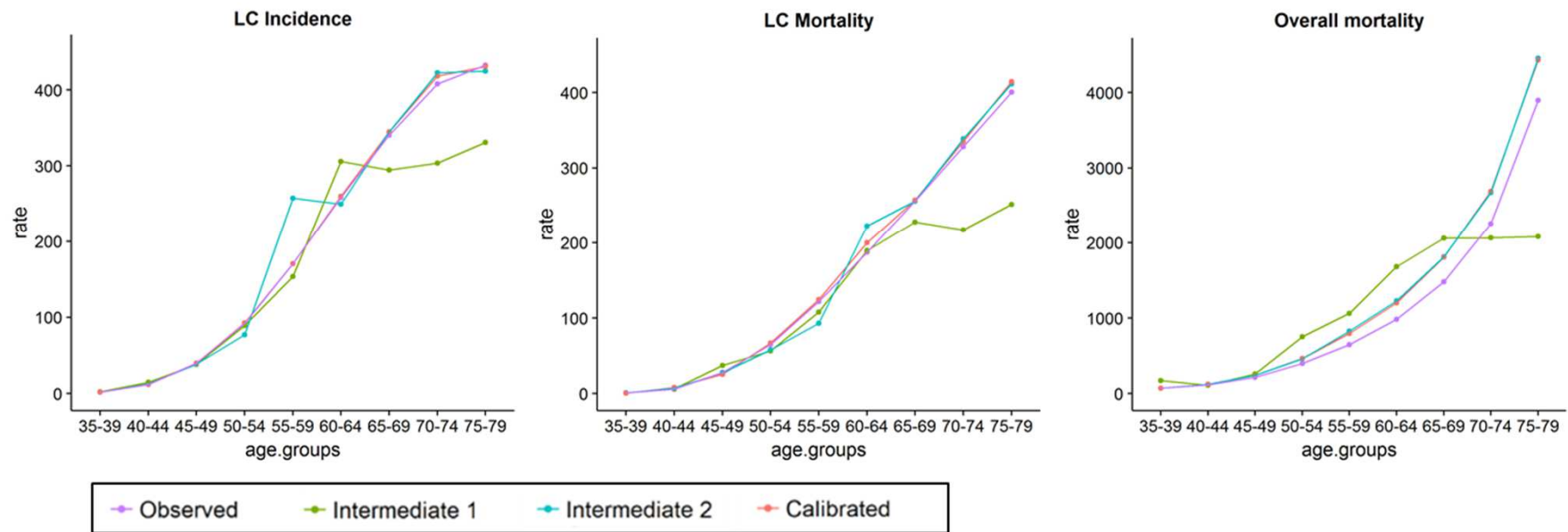
	Healthy	LC I-II	LC IIIa	LC IIIb-IV	LC death	Other death
Healthy	0.998754	0.000004	0	0	0	0.001242
LC I-II	0	0.510113	0.009	0.44	0.040886	0.000001
LC IIIa	0	0	0.952113	0.007	0.040886	0.000001
LC IIIb-IV	0	0	0	0.959113	0.040886	0.000001
LC death	0	0	0	0	1	0
Other death	0	0	0	0	0	1

👉 Aquestes matrius han de reproduir la incidència i la mortalitat de càncer de pulmó a Espanya.

CALIBRACIÓ

👉 Això s'aconseguirà mitjançant el procés de **calibració** on s'escullen unes probabilitats inicials basades en la literatura científica i es modifiquen lleugerament de forma iterativa fins que la producció es consideri prou bona.

Calibration examples



MÈTODES DE CALIBRACIÓ

☞ La calibració es realitza mitjançant dos algorismes d'optimització: **Nelder-Mead** i **Simulated Annealing**.

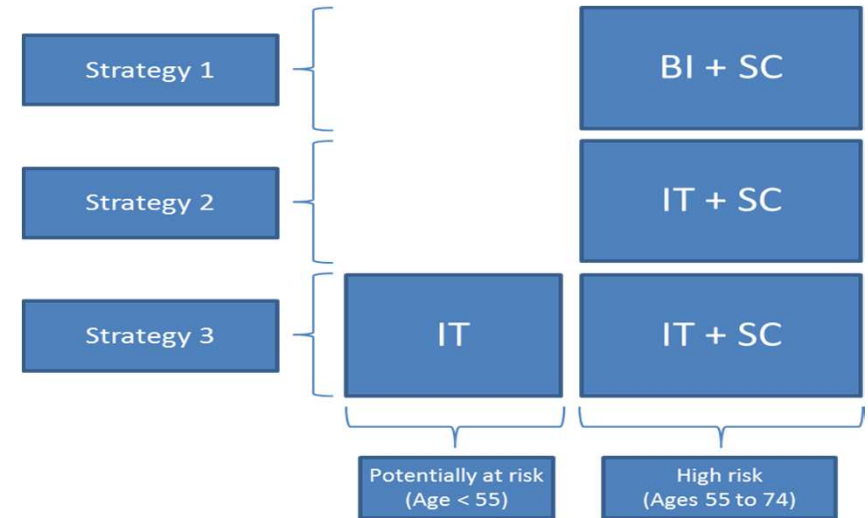
☞ El **mètode Nelder-Mead** és un mètode d'optimització numèrica d'ús general, basat en transformacions geomètriques d'un simplex no degenerat, i s'utilitza quan es desconeixen les derivades de la funció objectiu.

☞ L'**algorisme Simulated Annealing** és una tècnica probabilística que explora tot l'espai de paràmetres, acceptant solucions que són pitjors que la solució actual segons una probabilitat que progressivament disminueix a 0, i acceptant millors solucions segons una probabilitat que augmenta progressivament a 1.

ESTRATÈGIES PREVENTIVES MODELADES

INTERVENCIIONS I ESTRATÈGIES

Es compara la **no intervenció** amb tres **estratègies preventives** que combinen les intervencions (**a**, **b** i **c**) en dos tipus de població (alt risc i potencialment a risc de desenvolupar càncer de pulmó).



INTERVENCIIONS

- a)** Intervenció breu (BI): el metge pregunta al pacient si fuma, i en cas afirmatiu, se li realitza una intervenció basada en les 5 A's: Ask, Advise, Assess, Assist i Arrange.
- b)** Tractament intensiu (IT): tractament farmacològic que consta d'una visita inicial i 6 visites de seguiment als 15 dies, 1 mes, 2, 3, 6 i 12 mesos.
- c)** Cribratge organitzat (SC): es realitzen 3 proves de LDCT durant un període de 3 anys que es realitzarien a les unitats de cribratge (serveis de Radiologia).

EXEMPLE DE RESULTATS

OUTCOMES DEL MODEL

La següent taula mostra alguns **outcomes del model** per a la no intervenció i les 3 estratègies avaluades: el cost per persona i els QALYs descomptats al llarg de la vida, i el percentatge de reducció en el risc de desenvolupar càncer de pulmó respecte la no intervenció.

#	Strategy	Quitting	Screening	Cost	QALY	Incidence reduction
-	No intervention	No quitting	No screening	339.857	23.31628	Ref.
1	Strategy 1	Brief at 55	Screening at 55	337.413	23.31999	1.5%
2	Strategy 2	Intensive at 55	Screening at 55	348.691	23.32192	3.7%
3	Strategy 3	Intensive at 35	Screening at 55	338.020	23.33208	6.8%

RESULTATS DE L'ANÀLISI DE COST-EFECTIVITAT

La següent taula mostra l'**anàlisi de cost-efectivitat** de les 3 estratègies. Veiem que l'estratègia 1 és cost-saving versus la no intervenció, l'estratègia 3 costa €50 per QALY guanyat comparat amb l'estratègia 1 i l'estratègia 2 queda dominada per l'estratègia 3.

Strategy	Cost	Δ Cost	QALY	Δ QALY	ICER
Strategy 1	337.413		23.31999		CS
Strategy 3	338.020	0.607	23.33208	0.01209	€50
Strategy 2	348.691	-	23.32192	-	Dominated