

«Modélisation médico-économique par des modèles de Markov et application dans R»

CARRANZA ALARCON, Yonatan Carlos
Biostatistiques - Mathématique appliquée

SUPERVISEURS
LIQUET Benoit, BASCHET Louise, MARQUE Sebastien



UNIVERSITÉ
DE MONTPELLIER

01 Septembre 2017

Plan

Modélisation médico-économique par des modèles de Markov

- 1 Introduction
- 2 Modélisation médico-économique
- 3 Validation du package Heemod
 - Mise en œuvre des cas pratiques
- 4 Conclusions

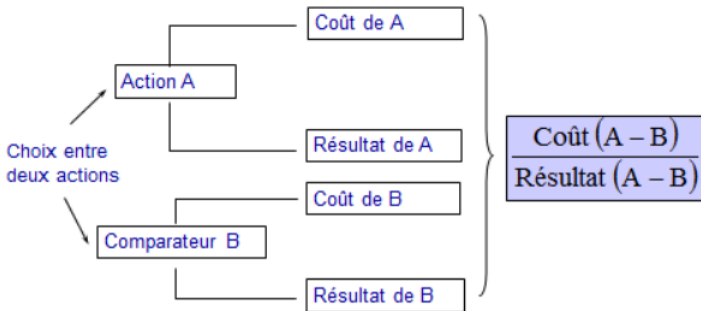
Plan

- 1 Introduction
- 2 Modélisation médico-économique
- 3 Validation du package Heemod
 - Mise en œuvre des cas pratiques
- 4 Conclusions

Introduction

Evaluation médico-économique

- Evaluation des différentiels de **coût**¹ et d'**efficacité**² de deux actions.



1. Permettre l'allocation efficace des ressources de santé limitées.
2. Améliorer la qualité de vie ainsi que l'espérance de vie.

Problématique chez Capionis

- Recherche d'un nouveau logiciel.



Problématique chez Capionis

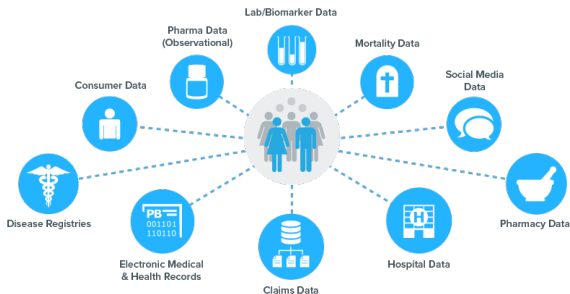
- 1 ***Pourquoi Capionis recherche activement une alternative à Microsoft Excel ?***
 - Amélioration, automatisation et accélération du processus de validation et mis en oeuvre des évaluations médico-économiques
 - C'est une source d'erreur, limite de traçabilité et non-spécialisé pour résoudre problèmes en statistique.
- 2 ***Un package R pour des évaluations médico-économiques ?***
 - R est un Open-Source, i.e. d'usage gratuit.
 - **Heemod**

Plan

- 1 Introduction
- 2 Modélisation médico-économique**
- 3 Validation du package Heemod
 - Mise en œuvre des cas pratiques
- 4 Conclusions

Modèle de décision multi-state type markovien

Pourquoi faisons-nous de la modélisation, plutôt que l'estimation statistique ?

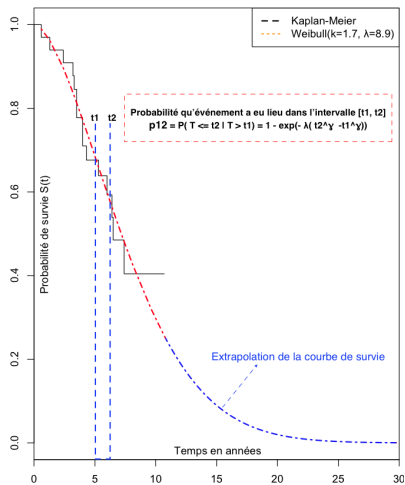


Données cliniques de patients à long-terme disponibles ?

Modèle de decision multi-state type markovien

Est-ce que les données cliniques de patients à long-term sont disponibles ?

- Les données cliniques disponibles sont de **court-terme**.
- L'évaluation médico économique évalue l'ensemble des différentiels de coût et de résultat attendus pour **un horizon temporel suffisamment long**.
- Besoin de faire des hypothèses d'extrapolation des données (e.g. extrapolation de courbes de survie).

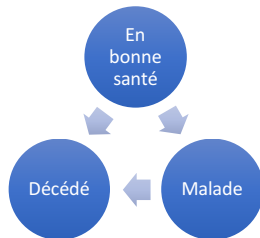


Modèle de décision multi-state type markovien

Quels types de modèles de décision existent pour cette problématique ?

1 *Modèles multi-états de type markovien*

- Modélisation des études longitudinales.
- Représentation des états de santé mutuellement exclusifs.
- Propriété de Markov (absence de “memoire”).



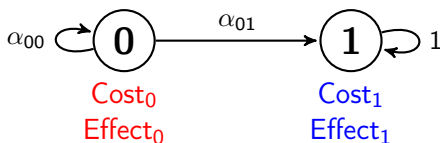
Relation entre analyse de survie et processus de Markov.

$$\alpha_{hj}(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{\mathbb{P}(X(t + \Delta t) = j | X(t) = h)}{\Delta t}, \quad h, j \in E$$

Markov Homogène

Les intensités de transition sont constantes.

Alors $p_{hj}(s - t) = \mathbb{P}(X_{s-t} = 1 | X_0 = 0)$ sont aussi constantes.

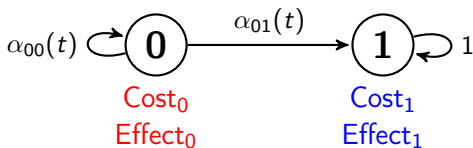


$$\mathbb{P}(X_t = 1 | X_0 = 0) = 1 - \exp(-\alpha_{01}t)$$

$$\mathbb{P}(X_t = 0 | X_0 = 0) = \exp(-\alpha_{01}t)$$

Markov Non-Homogène

Exemple : L'intensité de transition de $0 \rightarrow 1$ a une distribution Weibull comme fonction de survie paramétrique, avec des paramètres λ et γ .



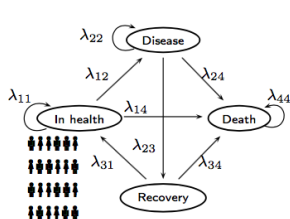
$$\alpha_{01}(t) = \lambda \gamma t^{\gamma-1}$$

$$\mathcal{H}_{01}(t) = \lambda t^\gamma$$

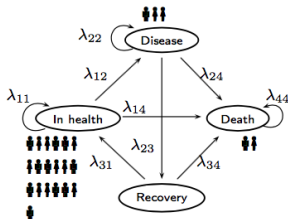
$$p_{01}(s, t) = 1 - \exp(-\lambda s^\gamma + \lambda t^\gamma)$$

$$p_{00}(s, t) = 1 - p_{01}(s, t)$$

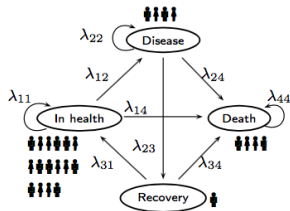
Simulation cohorte multi-états [1]



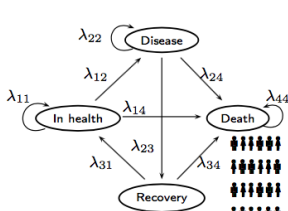
(a) follow-up time = 0



(b) follow-up time = 1



(c) follow-up time = j



(d) follow-up time = J

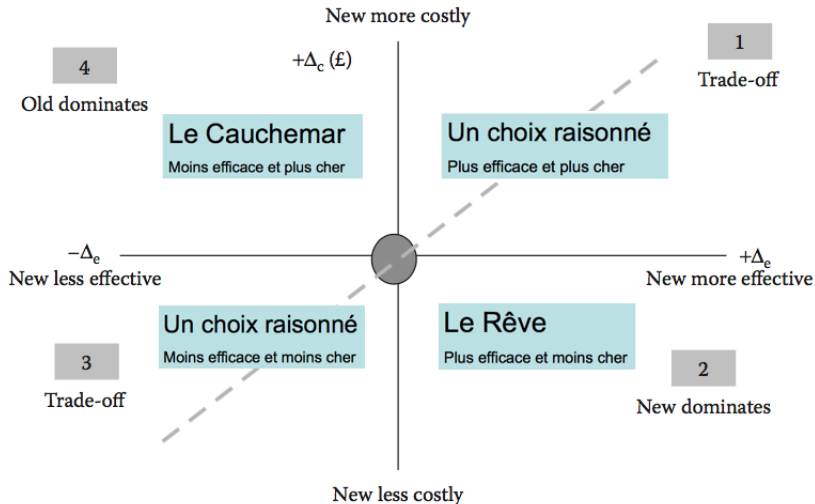
$$Cost_A = \sum_{i=1}^N \sum_{s=1}^S p_{s,t_i} * C_{s,A}$$

$$Effect_A = \sum_{i=1}^N \sum_{s=1}^S p_{s,t_i} * e_{s,A}$$

$$ICER = \frac{Cost_A - Cost_B}{Effect_A - Effect_B}$$

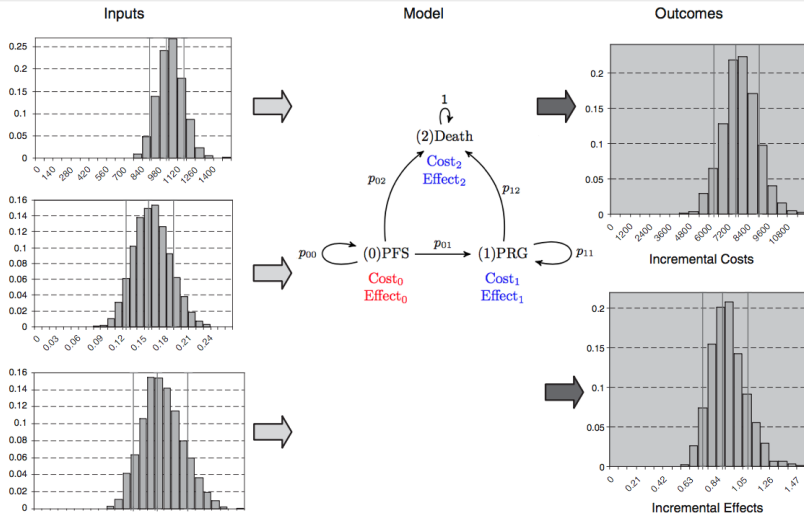
d'où p_{s,t_i} est le nombre de patients dans l'état s et le temps t_i , $C_{s,A}$ est le coût à l'état s et $e_{s,A}$ l'effectivité ou gain de santé à l'état s .

Interpretation de résultats



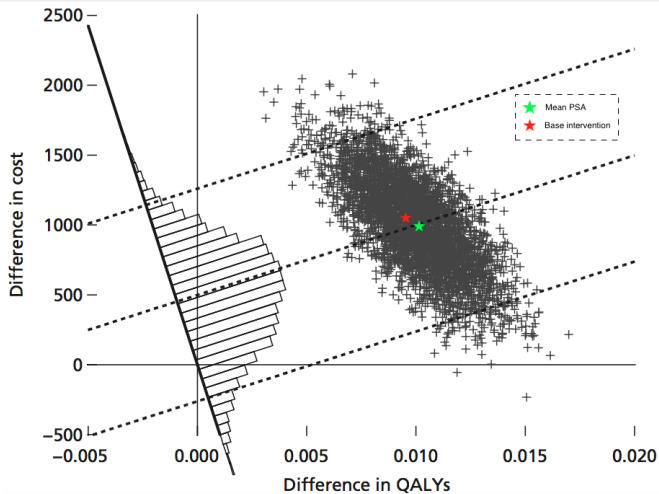
Analyse de sensibilité probabiliste

Definition des lois a priori pour les paramètres



Analyse de sensibilité probabiliste

Plan coût-efficacité



Plan

- 1 Introduction
- 2 Modélisation médico-économique
- 3 Validation du package Heemod**
 - Mise en œuvre des cas pratiques
- 4 Conclusions

Validation du Heemod package

- 1 Caractéristiques à valider dans Heemod
 - Evaluation de l'exactitude du package à des situations extrêmes (e.g. de résultats précis numériquement)
 - Simplicité d'usage pour mettre en oeuvre une évaluation médico économique.
 - Temps d'exécutions (e.g. l'analyse de sensibilité).
 - Evaluation de la mise en forme sur la présentation de résultats d'analyse d'incertitude.
- 2 Méthodologie de validation : implémentation de 3 cas pratiques.

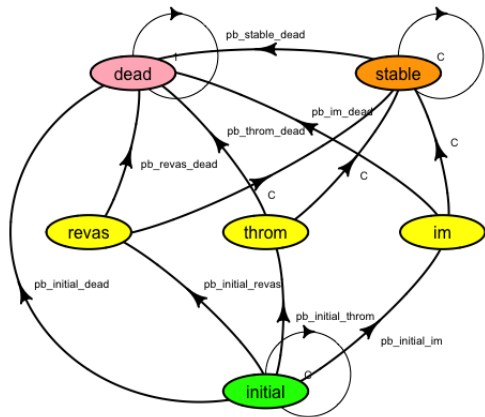
Evaluation médico-économique

Drug-eluting stents (nu) versus bare-metal stents (actif)

Source d'inspiration : L. Baschet et al. "Cost-effectiveness of drug-eluting stents versus bare-metal stents in patients undergoing percutaneous coronary intervention"

Objectif : Le principe est d'évaluer le coût-efficacité de stents nu contre les stents actifs, chez les patients nécessitant d'une Intervention coronarienne percutanée en France.

Modélisation : Il a été modélisé avec 6 états de santé.



Evaluation médico-économique

Drug-eluting stents (actifs) versus bare-metal stents (nu)

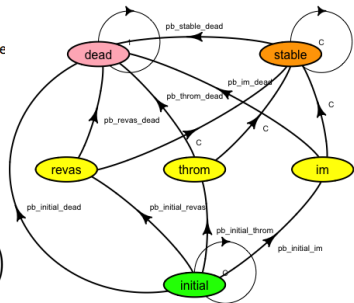
Definition des matrices transitions par intervention

```
matrix_stent_nu <- define_transition(
  state_names = c("initial", "im", "throm", "revas", "stable", "dead"),
  C, pb_initial_im, pb_initial_throm, pb_initial_revas, 0, pb_initial_de
  0, 0, 0, 0, C, pb_stable_dead,
  0, 0, 0, 0, C, pb_stable_dead,
  0, 0, 0, 0, C, pb_stable_dead,
  0, 0, 0, 0, C, pb_stable_dead,
  0, 0, 0, 0, 0, 1
)
```

Par exemple :

$$pb_stable_dead = \max \left(p_{death}, 1 - \exp \left(\frac{\ln(1 - p_{stable})}{2} \right) \right)$$

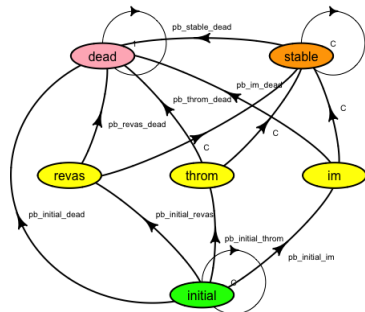
où p_{death} et p_{stable} sont "estimations" obtenues des essais cliniques.



Evaluation médico-économique

Drug-eluting stents (actifs) versus bare-metal stents (nu)

- Cycle markovien à 6 mois.
- Horizon de 5 ans.
- Coûts-efficacité par état.



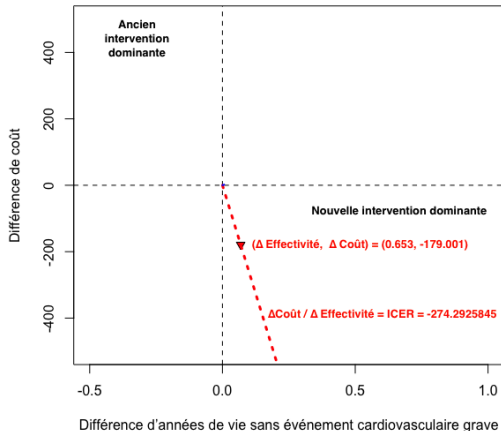
```
state_initial <- define_state(
  cost_event = 0,
  cost_state_initial = cost_initial,
  cost_state_stable = 0,
  cost_event_dead = 0,
  cost_brute = cost_event + cost_state_initial + cost_state_stable + cost_event_dead,
  cost_total = discount(cost_brute, r=rate, period = 2, first = T),
  lyf_event = discount(1, r=rate, period = 2, first = T)
)
```

EME du drug-eluting stents versus bare-metal stents

Résultats déterministe du modèle médico-économique

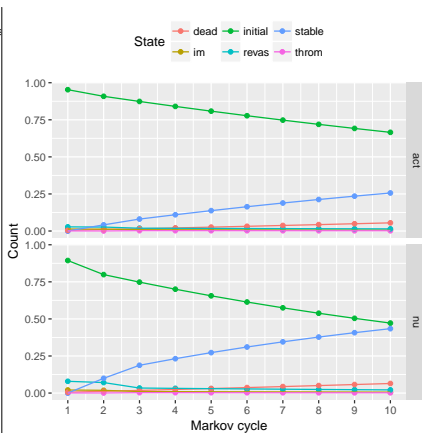
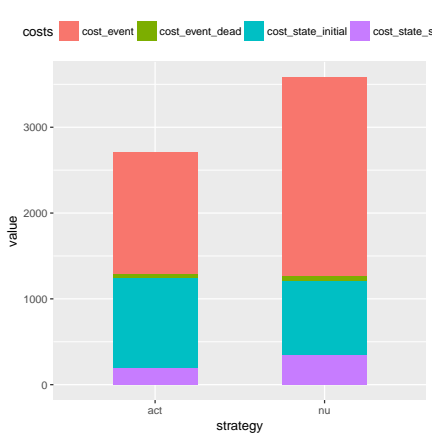
Nous exécutons le modèle pour un horizon de 5 ans (i.e. 10 cycles markoviens).

```
## Initial state counts:
## initial = 1, im = 0, throm = 0,
## revas = 0, stable = 0, dead = 0
##
## Counting method: 'beginning'.
##
## Values:
##      cost_total  life_year
## nu      7240.959  3.485391
## act      7044.614  4.150208
##
## Differences:
##      Cost Diff.  Effect Diff.  ICER  ker.
## act  -196.34    0.664        -295.336  nu
```



EME du drug-eluting stents versus bare-metal stents

Résultats déterministe du modèle médico-économique



EME du drug-eluting stents versus bare-metal stents

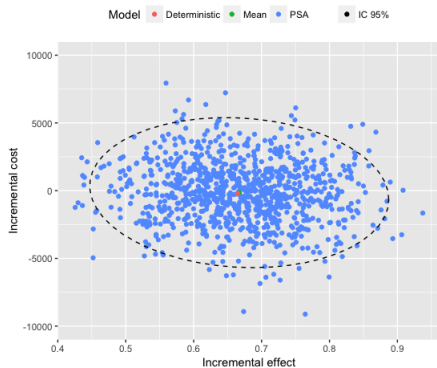
Analyse de sensibilité probabiliste - Plan de coût-efficacité

Nous définirons d'abord les lois a priori sur nos paramètres.

Par exemple :

```
age ~ normal( mean = 60, sd = 8)
pb_stable_dead ~ beta(alpha=.26,theta=26.2)
```

Après, nous exécutons le modèle par 1000 simulations.



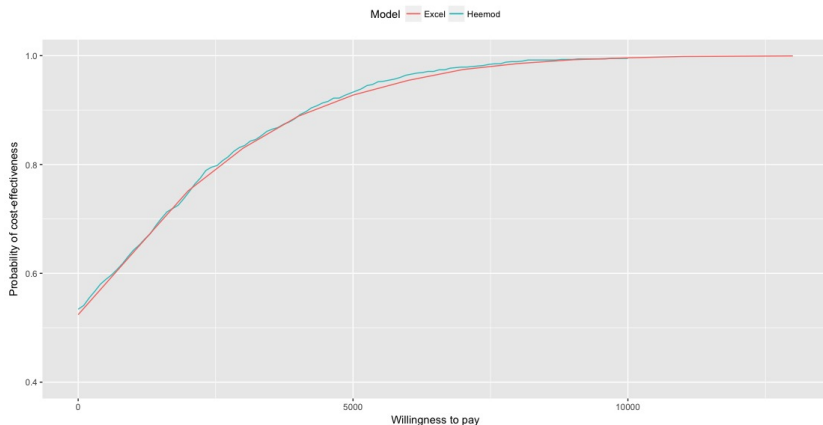
EME du drug-eluting stents versus bare-metal stents

Analyse de sensibilité probabiliste - Excel versus Heemod



EME du drug-eluting stents versus bare-metal stents

Analyse de sensibilité probabiliste - Courbe d'acceptabilité coût-efficacité



Plan

- 1 Introduction
- 2 Modélisation médico-économique
- 3 Validation du package Heemod
 - Mise en œuvre des cas pratiques
- 4 Conclusions

Conclusions

Modélisation médico-économique par modèles de Markov

- Les résultats nous suggèrent que la validation de Heemod a été un *“succès”*.
- Malheureusement, l'implémentation n'est pas directe, car Heemod n'est pas assez flexible et est encore trop "jeune".

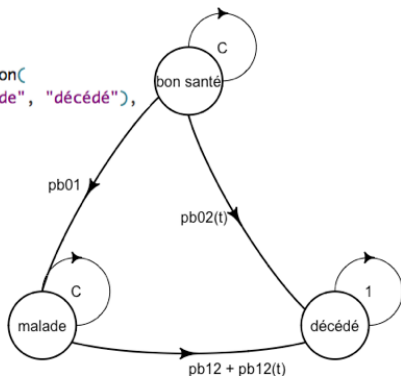
Conclusions

Inconvénients et limites

- Besoin de connaître la formule exacte pour la probabilité de transition.

```
transition_matrix <- define_transition(  
  state_names = c("bon santé", "malade", "décédé"),  
  C,      pb01,      pb02(t),  
  0,      C,      pb12 + pb12(t),  
  0,      0,      1  
)
```

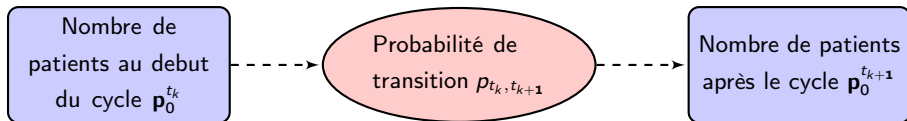
```
parameters <- define_parameters(  
  pb01 = 0.1,  
  lambda = 0.8,  
  gamma = 0.05,  
  pb02 = 1 -  
  exp(-lambda (markov_cycle)^gamma + lambda (markov_cycle-1)^gamma)  
)
```



Conclusions

Inconvénients et limites

- *Il n'est pas possible d'utiliser des transitions "enchainées"*. Par exemple :
Dans Heemod :

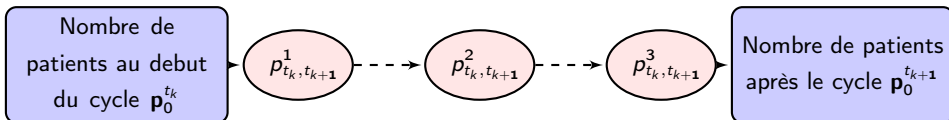


Conclusions

Inconvénients et limites

- *Il n'est pas possible d'utiliser des transitions "enchainées"*. Par exemple :

Capionis :



$p_{t_k, t_{k+1}}^1$: Probabilité de transition de décès.

$p_{t_k, t_{k+1}}^2$: Probabilité de transition de pathologie.

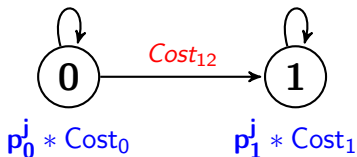
$p_{t_k, t_{k+1}}^3$: Probabilité de transition d'un événement non-indésirable.

Conclusions

Inconvénients et limites

- **Nombre de patients en transit ne sont pas disponibles.**

Par exemple : p_i^j représente le nombre de patients à l'état i au cycle j , et $Cost_j$ représente le coût à l'état i



où, p_{12}^j n'est pas disponible, mais possible de l'obtenir.

Conclusions

Inconvénients et limites

- Un taux d'actualisation qui ne change pas avec le temps, e.g. des études de plus de 30 ans (H.A.S. recommandation).
- Calcul des opérations avec une matrice creuse de taille $n > 10$ sont trop lents (2h environ d'exécution des analyses de sensibilité, i.e. Monte-carlo simulation).

$$\begin{pmatrix} p_{11}(t) & z_{12}(t) & 0 & z_{14}(t) & \dots & z_{1n}(t) \\ 0 & z_{22}(t) & z_{23}(t) & 0 & \dots & z_{2n}(t) \\ 0 & z_{32}(t) & 0 & 0 & \dots & z_{3n}(t) \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & z_{4n}(t) \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 1 \end{pmatrix}$$

Conclusions

Modélisation médico-économique par modèles de Markov

- Nous avons contribué à améliorer le paquet Heemod, ainsi qu'à développer un tableau de synthèse en Shiny R.
 - 1 Addition de coûts initiaux par stratégie.
 - 2 Taux d'actualisation par période et varié.
 - 3 Graphique de convergence de ICER indicateur.
 - 4 Transitions enchainées [en développement]
- Nous ne pouvons pas cependant juger le package Heemod vs Microsoft Excel.
- Nous recommandons fortement l'usage de Heemod, ainsi que leur contribution pour le rendre encore mieux.

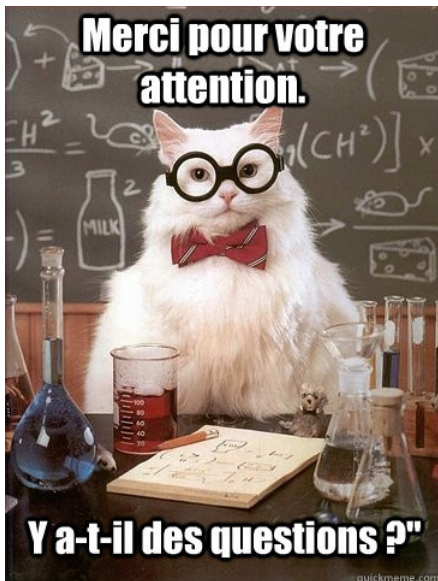


Tableau de synthèse

Configuration du modèle médico-économique

Setting a health-economic multi-state model

```
MultiState Model | Deterministe Sensibility Analyse | Probability Sensibility Analyse
1
2 mat_base <- define_transition(
3   state_names = c("life", "death"),
4   C, p_death_reference,
5   0, 1
6 )
7
8 mat_new <- define_transition(
9   state_names = c("life", "death"),
10  C, p_death_new,
11  0, 1
12 )
13
14 state_life <- define_state(
15   cost_total = 0,
16   qaly = discount(1, r_discount, period = 12)
17 )
18
19 state_death <- define_state(
20   cost_total = 0,
21   qaly = 0
22 )
23
24 strat_base <- define_strategy(
25   transition = mat_base,
26   life = state_life,
27   death = state_death,
28   starting_values = define_starting_values(
29     cost_total = cost_strat_new
30   )
31 )
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
```

Create/Update model

Tableau de synthèse

Itération évolution de la cohort

Evolution des cohortes dans le temps

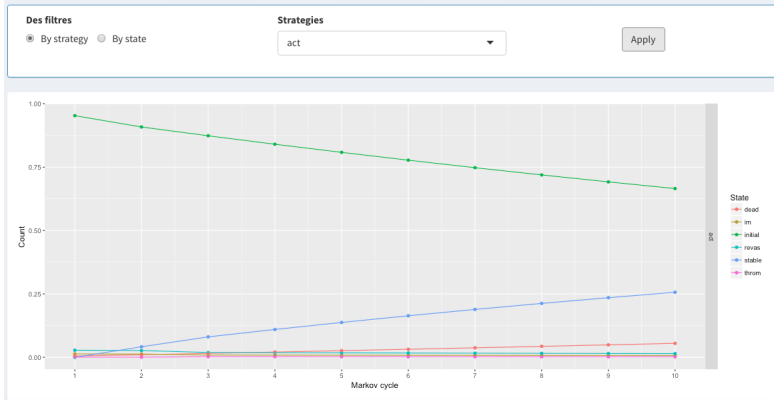


Tableau de synthèse

Visualisation PSA

Probabilistic sensitivity analysis

