

Evaluation du package Heemod et mise en place d'un tableau de synthèse en Shiny pour l'analyse de coût-efficacité.

Yonatan Carranza Alarcon ¹, Benoit Liquet ², Sebastien Marque ¹, Louise Baschet ¹

¹ Capionis, ² Université de Pau et des Pays de L'Adour

{ycarranza.alarcon, sebastien.marque, louise.baschet}@caponis.com

benoit.liquet@univ-pau.fr

Abstract

Dans le champs de l'économie de la santé, l'évaluation coût-efficacité est un élément central. La recherche des outils pour mettre en œuvre ce genre de modèle est devenu un enjeu majeur, car l'utilisation de tableurs (de type Excel) est source d'erreurs et limite la traçabilité et le contrôle qualité. Pour cela, le package *Heemod* est une alternative qui nous a semblé intéressante. Nous nous sommes donc attachés à évaluer et analyser le paquet, ainsi que de développer une plate-forme web pour l'utilisateur final et la communauté. Cette dernière utilise le paquet *Heemod*, et a été implémenté entièrement en R avec *Shiny*.

Mots clefs : Markov multi-état, Coût-efficacité, Médico Economie, Shiny

1 Introduction

A ce jour, les méthodes d'évaluation économique en santé sont devenues, partout dans le monde, un instrument nécessaire pour comparer les stratégies médicales qui seront évaluées par les autorités de santé du pays (HAS en France) afin qu'ils puissent prendre une décision *pertinente* (i.e. prix, remboursement...).

Les modèles d'analyses de décision markovien multi-état sont les plus souvent utilisés pour modéliser ce genre d'études [1], accompagnées des indicateurs médico-économiques (i.e. coût-efficacité, RDCR ¹, ICER²) et d'une population simulée (i.e. la cohorte d'études). Aujourd'hui, ces modèles sont principalement implémentés à l'aide d'Excel (i.e. Microsoft Office) afin d'offrir une interactivité et une transparence aux autorités. Néanmoins, comme *C. Williams et al. (2016)* l'explique clairement dans [8], cette approche n'est pas pratique pour de multiples raisons, et la communauté aurait besoin d'un outil plus fiable, plus flexible et plus évolutif.

Le paquet *Heemod*[9] a été développé à l'URC ECO pour résoudre tous ces problèmes. Afin de pouvoir utiliser ce paquet auprès des autorités, notre premier objectif est de pouvoir valider celui-ci avec les calculs et les modélisations faites classiquement (avec un tableur), dans le but d'assurer la transparence de ces résultats et de promouvoir un nouvel outil certifié pour l'utilisation des autorités.

Après avoir validé le paquet *Heemod*, nous mettrons à disposition une application web en *Shiny* [7] afin d'abstraire tout la programmation R à de simples interfaces d'entrées et de sorties (i.e. tableau de bord et de synthèse). La suite du travail est structurée par un rappel de modèles markoviens multi-états, suivi par l'évaluation et validation du paquet *Heemod*, puis les interfaces web implémentées en *Shiny*, et enfin la conclusion.

2 Modèle multi-état

Le parcours du patient au travers de l'évolution de la pathologie est modélisée par différents états de santé exhaustifs et mutuellement exclusifs que le patient peut connaître, tels que "*Bonne santé*", "*Malade*" et "*Mort*". Ces

¹ratios différentiels coût-résultat

²Incremental Cost-Effectiveness Ratio

états de santé peuvent être modélisées par une chaîne de Markov³ $X(t)$ à état discret $S = \{1, 2, \dots, r\}$ et à temps continu $t \in \mathbf{R}^+$ (i.e. Markov Multi-état) et leurs intensités de transition sont défini par:

$$\alpha_{hj}(t; \mathcal{F}_{t-}) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{P_{hj}(t, t + \Delta t | \mathcal{F}_{t-})}{\Delta t}, h, j \in S$$

où $P_{hj}(t, t + \Delta) = P(X(t + \Delta) = j | X(t) = h, \mathcal{F}_{t-})$ représentent les probabilités de transition et \mathcal{F} est la filtration de la chaîne de Markov $X(t)$ ou “*histoire du processus*” (i.e. l’historique clinique du patient) représentant l’ensemble des événements observés à l’instant t [3]. La figure 1 représente la simulation d’une cohorte dans deux temps différents, nous pouvons constater que certains patients changent d’état pendant la simulation. Les coûts et ef-

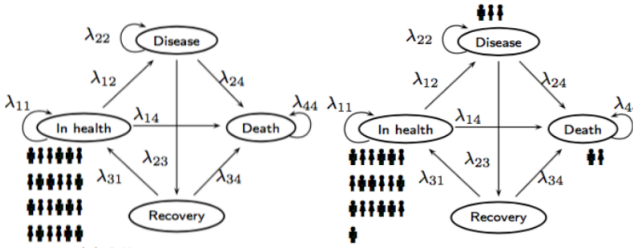


Figure 1: *Simulation Markov Multi-état* [5]. À gauche dans le temps $t = t_0$ (début), et à droite dans un temps t_1 .

ficacités (en termes de QALY principalement, c’est-à-dire années de vie ajustées sur la qualité de vie) sont calculés à chaque itération pendant la simulation et additionnés à la fin, sur l’horizon temporel défini. Enfin, nous utilisons l’indicateur économique *ICER* afin de comparer les stratégies.

3 Évaluation et Validation

L’évaluation du package est réalisée en deux étapes: (1) La première étape a été nommée **Validation interne**, autrement dit, nous avons comparé les résultats de cas réels cliniques (i.e. [6], [4], [2], et autres) implémentés à l’aide de tableur Excel avec les résultats issus des fonctions du paquet *Heemod*. (2) La

deuxième étape a été nommée **Validation externe**, autrement dit, nous avons comparé les résultats obtenus avec le paquet *Heemod* contre notre propre implémentation (i.e. la simulation markovienne multi-état avec les paquets existants tels que *Mstate*, *SemiMarkov*, et autres, et en ajoutant, une couche avec les indicateurs médico-économique). Cette simulation comprend notamment des valeurs extrêmes afin d’évaluer la robustesse du paquet à des situations extrêmes. Nous avons également essayé de modéliser tous les cas possibles et particuliers qui peuvent se présenter lors de cas réels.

4 Tableau de synthèse

L’objectif de créer une application web est de pouvoir fournir une interface web ergonomique pour l’utilisateur final, ainsi qu’une architecture flexible et évolutive (i.e. avec les principes de GRAPS⁴) pour la communauté. Nous avons donc été inspiré par l’architecture reconnue *AngularJS* et *BlurAdmin*⁵ en utilisant *Shiny* comme base, et en l’intégrant avec les bibliothèques *Shiny Dashboard*⁶ et *Shiny Routes*⁷.

Grâce à cette architecture, le développement d’un module est plus simple et le couplage faible à l’application (i.e. le module peut être implémenté et testé indépendamment de l’application). Dans la figure 2 (Annexe A.1), nous avons représenté les courbes de survies par stratégie ainsi que l’évolution de la cohorte pendant la simulation.

5 Conclusion

En ignorant toute complexité mathématique et technique, pour la mise en pratique de l’évaluation économique en santé, nous avons pu mettre en oeuvre une version précoce de la plateforme web baptisée *WeMEco*.

Des nouveaux sous-modules de synthèse pourront être ajoutés par des tiers, ainsi que de

³Le caractère de cette chaîne peut être *homogène* ou *non* ainsi que *semi-homogène*.

⁴General responsibility assignment software patterns (GRAPS)

⁵<http://akveo.github.io/blur-admin/>

⁶<https://rstudio.github.io/shinydashboard/>

⁷<https://appsilon.github.io/shiny.router/>

nouveaux types de modélisation mathématique (e.g. modèle de markov caché) en mettant à jour le package *Heemod*, et en l'intégrant à travers d'une interface sur *WeMEco*.

References

- [1] Briggs et al. "An Introduction to Markov Modelling for Economic Evaluation". In: *Pharmacoeconomics* 13.4 (1998), pp. 397–409. ISSN: 1179-2027. DOI: 10.2165/00019053-199813040-00003. URL: <http://dx.doi.org/10.2165/00019053-199813040-00003>.
- [2] Matthias Bischof et al. "Cost-Effectiveness of Drug-Eluting Stents in a US Medicare Setting: A Cost-Utility Analysis with 3-Year Clinical Follow-Up Data". In: *Pharmacoeconomics* 12.45 (2009). DOI: 10.1111/j.1524-4733.2009.00676.x.
- [3] Benoit Liqueur. "HDR - Modélisation Statistique et Applications Biomédicales". In: (2009).
- [4] Joshua A. Ray et al. "An Evaluation of the Cost-Effectiveness of Rituximab in Combination with Chemotherapy for the First-Line Treatment of Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma in the UK". In: *Pharmacoeconomics* 13.4 (2010), pp. 346–357. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2009.00676.x.
- [5] G. Baio. *Bayesian Methods in Health Economics*. Chapman & Hall/CRC Biostatistics Series. Taylor & Francis, 2012. ISBN: 9781439895559. URL: <https://books.google.fr/books?id=m731%5C-jXLnCsC>.
- [6] L. Baschet et al. "Cost-effectiveness of drug-eluting stents versus bare-metal stents in patients undergoing percutaneous coronary intervention". In: *Open Heart* (2016). DOI: 10.1136/openhrt-2016-000445. URL: <http://dx.doi.org/10.2165/00019053-199813040-00003>.
- [7] Chang W et al. "Shiny: Web Application Framework for R." In: (2016). R package version 1.0.2. URL: <https://CRAN.R-project.org/package=shiny>.
- [8] Claire Williams et al. "Cost-effectiveness analysis in R using a multi-state modelling survival analysis framework: a tutorial". In: *Medical Decision Making* (2016). DOI: 10.1177/0272989X16651869. URL: <http://eprints.gla.ac.uk/116523/>.
- [9] Antoine Filipović-Pierucci, K. Zarca, and I. Durand-Zaleski. "Markov Models for Health Economic Evaluation: The R Package heemod". In: *ArXiv e-prints* (Feb. 2017). R package version 0.9.0. eprint: 1702.03252 (stat.AP). URL: <https://pierucci.org/heemod>.

Annexe

A Interfaces du tableau de bord

A.1 Courbes de survie

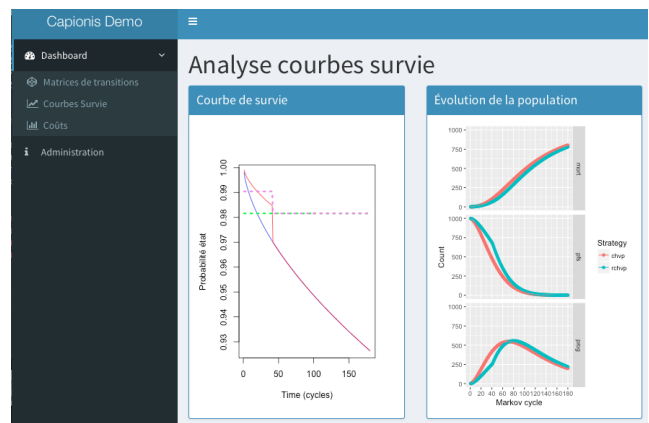


Figure 2: Courbe de survie et Courbe d'évolutions de la cohorte par état et pendant la simulation.

A.2 Matrices de transitions

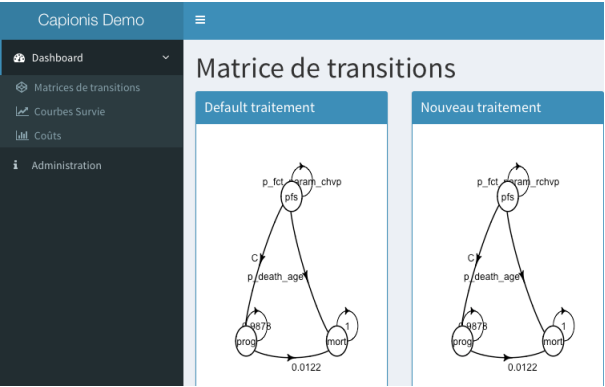


Figure 3: *Tableau de bord - Matrices de transitions des 2 stratégies.*