

# Approche "multi-états" dynamique des coûts médicaux :

Application à l'analyse médico-économique du bénéfice du dépistage pré-thérapeutique des toxicités au 5-FU proposé par le CPP

Sory TRAORE\*, Gilles HUNAULT\*\*,  
Michelle BOISDRON-CELLE\*, Erick GAMELIN\*

Université d'Angers, \*Centre Paul Papin, INSERM U892, \*\*HIFIH, UPRES 3859,  
IFR 132

41èmes Journées de Statistique, SFdS, Bordeaux (2009)

*Mai* 2009



# Sommaire

- 1 Introduction
  - Contexte
    - Evaluation du coût médical
    - Evaluation du coût de prise en charge des toxicités du 5-FU
  - Problème : censure informative
  - Littérature
  - Notre approche « multi-états »
- 2 Estimation
  - Notations
  - Quantité d'intérêt
  - Estimateur
- 3 Résultats
  - Théoriques
  - Application
- 4 Conclusion

# Sommaire

- 1 Introduction
  - Contexte
    - Evaluation du coût médical
    - Evaluation du coût de prise en charge des toxicités du 5-FU
  - Problème : censure informative
  - Littérature
  - Notre approche « multi-états »
- 2 Estimation
  - Notations
  - Quantité d'intérêt
  - Estimateur
- 3 Résultats
  - Théoriques
  - Application
- 4 Conclusion

# Sommaire

- 1 Introduction
  - Contexte
    - Evaluation du coût médical
    - Evaluation du coût de prise en charge des toxicités du 5-FU
  - Problème : censure informative
  - Littérature
  - Notre approche « multi-états »
- 2 Estimation
  - Notations
  - Quantité d'intérêt
  - Estimateur
- 3 Résultats
  - Théoriques
  - Application
- 4 Conclusion

# Sommaire

- 1 Introduction
  - Contexte
    - Evaluation du coût médical
    - Evaluation du coût de prise en charge des toxicités du 5-FU
  - Problème : censure informative
  - Littérature
  - Notre approche « multi-états »
- 2 Estimation
  - Notations
  - Quantité d'intérêt
  - Estimateur
- 3 Résultats
  - Théoriques
  - Application
- 4 Conclusion

# Sommaire

## 1 Introduction

- Contexte
  - Evaluation du coût médical
  - Evaluation du coût de prise en charge des toxicités du 5-FU
- Problème : censure informative
- Littérature
- Notre approche « multi-états »

## 2 Estimation

- Notations
- Quantité d'intérêt
- Estimateur

## 3 Résultats

- Théoriques
- Application

## 4 Conclusion

# Contexte

## Evaluation du coût médical

- Coût de prise en charge d'une maladie ou d'un programme de dépistage ;
- Comparaisons de stratégies médicales en termes de coûts/bénéfices.

Essais cliniques : données individuelles (au lieu de données agrégées)

# Motivations

Le dépistage présente-t-il des bénéfices ?  
Ces bénéfices dépendent-ils de la sévérité des toxicités ?

Essais cliniques pour évaluer les bénéfices d'un dépistage pré-thérapeutique des toxicités du 5-FU en terme de :

- 1 Réduction d'incidence des toxicités ;
- 2 Coûts évités.

Variables d'intérêt :

- $T$  = Durée de survie ;
- $J$  = Grade indiquant le niveau de sévérité des toxicités
- $C(t)$  = Coût de prise en charge des toxicités, accumulé sur la période  $]0, t], t \leq T$ .



# Sommaire

## 1 Introduction

- Contexte
  - Evaluation du coût médical
  - Evaluation du coût de prise en charge des toxicités du 5-FU
- **Problème : censure informative**
- Littérature
- Notre approche « multi-états »

## 2 Estimation

- Notations
- Quantité d'intérêt
- Estimateur

## 3 Résultats

- Théoriques
- Application

## 4 Conclusion

# Censure informative des coûts médicaux

## Données censurées à droite

$T, U, X = \min(T, U)$  : durée de survie, durée de censure, temps de participation. On observe :  $(X, \mathbb{1}_{\{T \leq U\}})$

## Censure informative

$C(T)$  : coût médical accumulé sur la durée de survie,

$C(U)$  : coût médical sur la durée de censure,

$C(X)$  : coût accumulé observé.

Si  $r$  est le taux d'accumulation du coût supposé constant, on a :

$C(X) = rX = \min(C(T) = rT, C(U) = rU) \implies C(T)$  et  $C(U)$  augmentent tous les deux avec  $r$ .

**Conséquence : méthodes classiques d'analyse de données de survie non valides**

# Sommaire

## 1 Introduction

- Contexte
  - Evaluation du coût médical
  - Evaluation du coût de prise en charge des toxicités du 5-FU
- Problème : censure informative
- **Littérature**
- Notre approche « multi-états »

## 2 Estimation

- Notations
- Quantité d'intérêt
- Estimateur

## 3 Résultats

- Théoriques
- Application

## 4 Conclusion

# Estimateur empirique

- Lin et *al.*, estimating medical costs from incomplete follow-up data, *Biometrics*, 1997 : [estimateur basé un partition du durée](#) ;
- Bang et Tsiatis, estimating medical costs with censored data, *Biometrika*, 2000 : [estimateur pondéré](#).

## Limite

- Non binaire ;
- Coûts hétérogènes.

# Sommaire

## 1 Introduction

- Contexte
  - Evaluation du coût médical
  - Evaluation du coût de prise en charge des toxicités du 5-FU
- Problème : censure informative
- Littérature
- Notre approche « multi-états »

## 2 Estimation

- Notations
- Quantité d'intérêt
- Estimateur

## 3 Résultats

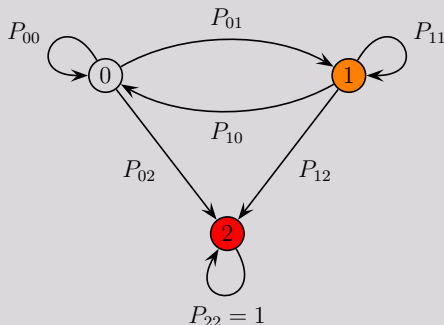
- Théoriques
- Application

## 4 Conclusion

## Idée de notre approche

S'intéresser au processus qui génère les coûts en l'occurrence le processus des toxicités

Décomposition de l'histoire de la maladie en différents états de santé représenté par un processus stochastique



0 : sans toxicité ; 1 : toxicité ; 2 : décès ou progression.

# Sommaire

- 1 Introduction
  - Contexte
    - Evaluation du coût médical
    - Evaluation du coût de prise en charge des toxicités du 5-FU
  - Problème : censure informative
  - Littérature
  - Notre approche « multi-états »
- 2 Estimation
  - Notations
  - Quantité d'intérêt
  - Estimateur
- 3 Résultats
  - Théoriques
  - Application
- 4 Conclusion

# Notations

- $X = \{X(t), t \geq 0\}$  un processus stochastique à temps continu et à espace d'états fini  $E = \{1, \dots, K\}$  ;
- $C_j = \{C_j(t), t \geq 0\}$  un processus stochastique à temps continu et à valeurs dans  $\mathbb{R}_+$ ,  $C_j(t)$  représentant le coût de l'événement de type  $j$  à l'instant  $t$  ;
- $Q_j : Q_j(t) = \sum_{k \geq 1} C_j(T_k) \mathbb{1}_{\{T_k \leq t, X(T_k) = j\}}$  un processus stochastique à temps continu et à valeurs dans  $\mathbb{R}_+$ ,  $Q_j(t)$  représentant le coût accumulé sur  $[0, t]$  généré par les événements de type  $j$ , où  $\{T_k, k \geq 1\}$  : ensemble des instants successifs de survenue des événements ;
- $Q(t) = \sum_{j \in E} Q_j(t)$  : coût total accumulé sur  $[0, t]$  ;

Soit  $n$  observations *i.i.d.*  $(C_{ji}(\cdot), X_i(\cdot), T_{ki})$  de  $(C_j(\cdot), X(\cdot), T_k)$



# Sommaire

- 1 Introduction
  - Contexte
    - Evaluation du coût médical
    - Evaluation du coût de prise en charge des toxicités du 5-FU
  - Problème : censure informative
  - Littérature
  - Notre approche « multi-états »
- 2 Estimation
  - Notations
  - Quantité d'intérêt
  - Estimateur
- 3 Résultats
  - Théoriques
  - Application
- 4 Conclusion

# Quantité d'intérêt

$$Q_j^*(t) = \int_0^t \mathbb{1}_{\{X(u)=j\}} dQ_j(u)$$

Coût médical moyen accumulé sur  $[0, t]$

$$\mu_j(t) = \mathbb{E}[Q_j^*(t)] \quad \text{et} \quad \mu(t) = \sum_{j \in E} \mu_j(t)$$

$$\begin{aligned} \mu_j(t) &= \int_0^t \mathbb{P}(X(u) = j) dV_j(u) \quad \text{où} \quad V_j(u) = \mathbb{E}[dQ_j(u) | X(u) = j]. \\ &= \int_0^t \pi_j(u) dV_j(u) \quad \text{où} \quad \pi_j(u) = \mathbb{P}(X(u) = j) \end{aligned}$$

# Sommaire

- 1 Introduction
  - Contexte
    - Evaluation du coût médical
    - Evaluation du coût de prise en charge des toxicités du 5-FU
  - Problème : censure informative
  - Littérature
  - Notre approche « multi-états »
- 2 Estimation
  - Notations
  - Quantité d'intérêt
  - **Estimateur**
- 3 Résultats
  - Théoriques
  - Application
- 4 Conclusion

# Estimateurs

## Estimateur empirique

$$\hat{\mu}_j(t) = \int_0^t \hat{\pi}_j(u) d\hat{V}_j(u)$$

ou encore

$$\hat{\mu}_j(t) = \sum_{i: T_{ki} \leq t} \hat{\pi}_j(T_{ki}) \Delta \hat{V}_j(T_{ki})$$

$\hat{\pi}_j(u)$  est un estimateur des probabilités d'états  $j$  et  $\hat{V}_j(u)$  estimé par la moyenne arithmétique des coûts accumulés par les individus présents dans l'état  $j$

## Estimation des probabilités d'états à travers l'estimateur d'A-J

$$\hat{\pi}_j(t) = \sum_{h=0}^K \hat{\pi}_h(0) \hat{P}_{hj}(0, t)$$

$(\hat{P}_{hj}(0, t))_{hj \in E}$  forment la matrice  $\hat{P}(0, t)$  donnée par :

$$\hat{P}(0, t) = \prod_{T_i \leq t} (Id_K + \Delta \hat{A}(T_i))$$

## Estimation des intensités de transition

$$\hat{A}_{hj} = \begin{cases} \frac{d\bar{N}_{hj}(u)}{\bar{Y}_h(u)} & \text{si } h \neq j \\ \hat{A}_{hh}(t) = -\sum_{j: j \neq h} \hat{A}_{hj}(t) & \text{si } h = j \end{cases}$$

$\bar{N}_{hj}(t) = \sum_{i=1}^n \sum_{k \geq 1} \mathbb{1}_{\{T_{k,i} \leq t, X(T_{k,i})=j, X(T_{k-1,i})=h\}}$  et

$\bar{Y}_j(t) = \sum_{i=1}^n \sum_{k \geq 1} \mathbb{1}_{\{T_{k-1,i} < t \leq T_{k,i}, X(T_{k-1,i})=j\}}$

## Estimation des coûts

$$d\hat{V}_j(u) = \frac{\sum_{i=1}^n Y_{ji}(u) dQ_{ji}(u)}{\sum_{i=1}^n Y_{ji}(u)}$$

ou encore

$$\hat{V}_j(u) = \frac{\sum_{i=1}^n Y_{ji}(u) Q_{ji}(u)}{\sum_{i=1}^n Y_{ji}(u)}$$

## Modèle à effet mixte

# Sommaire

- 1 Introduction
  - Contexte
    - Evaluation du coût médical
    - Evaluation du coût de prise en charge des toxicités du 5-FU
  - Problème : censure informative
  - Littérature
  - Notre approche « multi-états »
- 2 Estimation
  - Notations
  - Quantité d'intérêt
  - Estimateur
- 3 Résultats
  - Théoriques
  - Application
- 4 Conclusion

# Proposition

- 1  $n^{1/2}(\hat{\mu}_j - \mu_j) \xrightarrow{PS} 0$  (consistence et vitesse de convergence)
- 2  $n^{1/2}(\hat{\mu}_j - \mu_j)$  converge faiblement vers un processus gaussien de moyenne 0 et de fonctions de covariance en  $(s, t)$  estimée par  $\hat{\xi}_j(s, t) = \frac{1}{n} \hat{\Psi}_{ji}(s) \hat{\Psi}_{ji}(t)$  où

$$\hat{\Psi}_{ji}(t) = \int_0^t \frac{\hat{\pi}_j(u) d\mathcal{M}_i^j(u)}{\bar{Y}_j(u)/n} - \hat{\mu}_j(t) \int_0^t \frac{dM_i^j(u)}{\bar{Y}_j(u)/n} + \int_0^t \frac{\hat{\mu}_j(u) dM_i^j(u)}{\bar{Y}_j(u)/n}$$

$$\mathcal{M}_i^j(t) = Q_{ji}(t) - \int_0^t Y_{ji}(u) d\hat{V}_j(u)$$

$$M_i^j(t) = N_i^j(t) - \int_0^t Y_{ji}(u) d\hat{H}_j(u)$$

Preuve : (extension Gosh et Lin (Biometrics, 2000)).



# Sommaire

- 1 Introduction
  - Contexte
    - Evaluation du coût médical
    - Evaluation du coût de prise en charge des toxicités du 5-FU
  - Problème : censure informative
  - Littérature
  - Notre approche « multi-états »
- 2 Estimation
  - Notations
  - Quantité d'intérêt
  - Estimateur
- 3 Résultats
  - Théoriques
  - Application
- 4 Conclusion

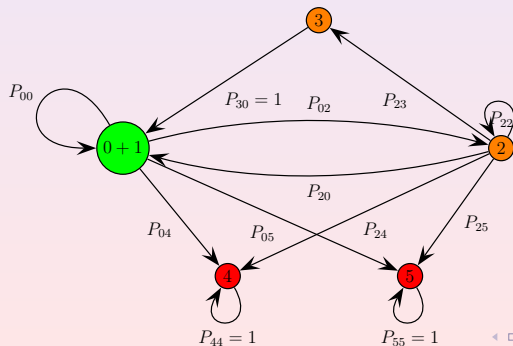
## Application : coût des toxicités dues au 5-FU

- 1 « Bras témoin » (protocole standard) : 886 patients.
- 2 « Bras cas » (protocole avec dépistage pré-thérapeutique) : 856 patients.

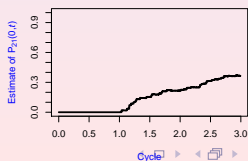
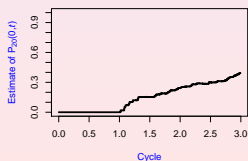
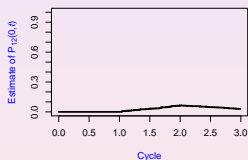
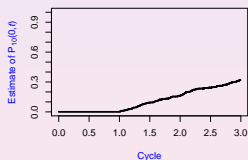
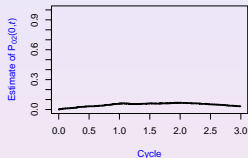
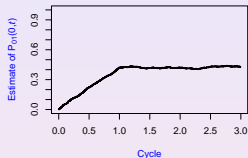
Aujourd'hui : trois premiers cycles de la chimiothérapie du bras témoin soit 1,5 mois de traitement

# Application : graphe du devenir des patients sous 5-FU

0 : sans toxicité, 1 : toxicité mineure, 2 : toxicité majeure, 3 : interruption du traitement à cause de toxicité, 4 : décès dû à une toxicité, 5 : progression ou décès dû à l'évolution de la maladie

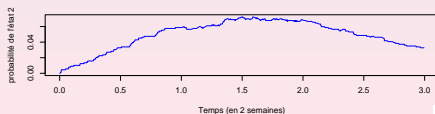
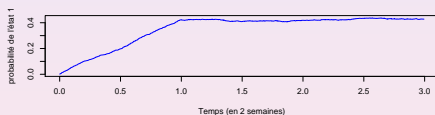
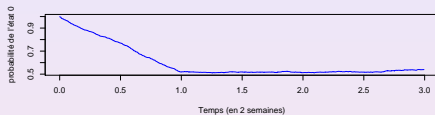


# Probabilités de transition



# Probabilités d'états ou prévalence

tps $t$	$\pi_0(t)$	$\pi_1(t)$	$\pi_2(t)$
1	0,519	0,420	0,059
2	0,511	0,419	0,068
3	0,539	0,427	0,032



# Coûts par type de toxicité et coût total accumulé sur $]0, t]$

## Variations moyennes par niveau de toxicité en fonction du temps

temps $t$ (2sem)	$\Delta V_0(t)$	$\Delta V_1(t)$	$\Delta V_2(t)$
1	0	50 €	2920 €
2	0	72 €	1994 €
3	0	67 €	1737 €

## Coûts moyens en fonction du temps

Temps $t$	$\mu_1(t)$	$\mu_2(t)$	Coût total $\mu(t)$
$t = 1$	21,04 €	174,67 €	195,72 €
$t = 2$	51,04 €	311,98 €	363,26 €
$t = 3$	79,70 €	368,82 €	448,76 €

## Conclusion :

Estimation alternative lorsqu'on dispose des données sur les processus à l'origine des coûts médicaux intégrant la nature non binaire (polytomique) de l'événement d'intérêt et l'hétérogénéité des coûts.

Merci, merci de votre écoute !!!