

# Approche "multi-états" dynamique des coûts médicaux : Application dépistage pré-thérapeutique des toxicités du 5-FU proposé par le CPP

Sory Traore, Gilles Hunault, Michelle Boisdron-Celle, Erick Gamelin

## ► To cite this version:

Sory Traore, Gilles Hunault, Michelle Boisdron-Celle, Erick Gamelin. Approche "multi-états" dynamique des coûts médicaux : Application dépistage pré-thérapeutique des toxicités du 5-FU proposé par le CPP. 41èmes Journées de Statistique, SFdS, Bordeaux, 2009, Bordeaux, France, France. 2009. <inria-00386693>

**HAL Id: inria-00386693**

**<https://hal.inria.fr/inria-00386693>**

Submitted on 22 May 2009

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# APPROCHE "MULTI-ÉTATS" DYNAMIQUE DES COÛTS MÉDICAUX : APPLICATION DÉPISTAGE PRÉ-THÉRAPEUTIQUE DES TOXICITÉS DU 5-FU PROPOSÉ PAR LE CPP

Sory TRAORE & Gilles HUNAUT & Michelle BOISDRON-CELLE & Erick GAMELIN

*CRLCC, Centre Paul Papin, INSERM 892  
2 rue Moll 49933 Angers cedex 9*

**Resumé** Nous proposons une méthode d'évaluation du coût médical total sur une période finie du temps. Elle est basée sur l'idée d'états de santé et des coûts qui leur sont associés, variant dans le temps. Des coûts sont générés par les séjours dans des états de santé à chaque instant. Un modèle « multi-états » est utilisé pour modéliser le processus de survenue des différents types d'événements ; les probabilités entre les différents états de santé sont estimées à l'aide de l'estimateur de d'Aalen-Johansen généralisant celui de Kaplan-Meier de fonction de survie. Un modèle à effet mixte est utilisé pour les coûts de séjours avec les instants de transition comme effet aléatoire et les variables relatives aux patients comme effet fixe. Ce modèle conjoint de coûts et d'événements d'intérêt permet d'une part d'estimer le coût moyen médical accumulé dans le temps et les incidences des événements qui les génèrent ; et d'autre part de comparer deux stratégies thérapeutiques en termes de bénéfice net. La méthode permet de prendre correctement en compte l'hétéroscédasticité des coûts médicaux, la récurrence des événements, la censure, et les événements terminaux. Les propriétés asymptotiques de l'estimateur du coût médical sont étudiées. La méthode est appliquée pour évaluer l'intérêt médico-économique du dépistage pré-thérapeutique des toxicités du 5-FU proposé par le Centre Paul Papin sur 1742 patients répartis en deux bras : 856 patients traités selon la stratégie de dépistage et 886 patients traités selon la stratégie standard.

**Mots-clés** Données censurées, coût médical, 5-fluorouracile

**Abstract** We propose a method of total medical cost assessment over a finished period of time. It is based on the idea of health states and the costs which are associated with them, varying in the time. Costs are generated by the stays in health states at each time. A model "multi-states" is used to model the process of arisen the various types of events ; the probability between the various health states are estimated by Aalen-Johansen estimator generalizing the Kaplan-Meier estimator of survival function. A mixed-effect model is used for the sojourn costs in states, with transition time as random effect and the variables relative to the patients as fixed effect. This joint model of costs and events of interest allows on one hand to consider the average cost medical accrued in the time and the incidences of the events which generate them, and on the other hand to compare two therapeutic strategies in terms of net benefit. The method allows taking into account correctly the heteroscedasticity of the medical costs, recurrent events, censoring, and the terminal event. Asymptotic properties of the mean medical cost estimator are studied. The method is applied to assess the medical and economic interest of the pre-therapeutic screening of the toxicity of the 5-FU proposed by the Centre Paul Papin on 1742 patients distributed in

two arms : 856 patients treated according to the strategy of screening and 886 patients treated according to the standard strategy.

## 1 Introduction

L'augmentation rapide des coûts médicaux dans un contexte de maîtrise des dépenses de Santé a suscité l'intérêt d'une évaluation précise de ces coûts. Des estimations de coûts sont effectuées pour déterminer le poids économique d'une maladie, comparer différentes stratégies médicales comme dans une analyse coût-efficacité. Ainsi, ce type d'étude prolonge l'idée de la « médecine basée sur la preuve » . Malgré cet intérêt, des problèmes méthodologiques majeurs demeurent. Tout comme les durées de vie, les coûts médicaux sont censurés. Les méthodes classiques d'analyse données censurées (méthode de Kaplan-Meier, test du Log-Rank, . . .) ne sont adaptées au coût médical à cause d'une censure informative induite spécifique au coût médical et à la qualité de vie (Lin et al., 1997) [4]. Plusieurs adaptations permettant de résoudre ce problème ont été proposées (Lin et al., 1997 [4]; Zhao et Tsiatis [6], 1997; Bang et Tsiatis, 2000 [5]). Les estimateurs du coût moyen médical proposés par ces auteurs sont tous basés sur le processus d'accumulation des coûts dans le temps, arrêté par le décès. Nous nous intéressons, ici, plutôt au processus à l'origine des coûts; par exemple dans le cas d'un patient sous traitement chimiothérapeutique, les effets indésirables génèrent des coûts, nous étudions donc le processus des effets secondaires au lieu du processus des coûts. De cette manière, on saisit mieux la complexité du processus des coûts. Toutefois plusieurs événements souvent mutuellement exclusifs et récurrents sont à l'origine des coûts. Et ces événements sont terminés par le décès et la censure. D'où l'idée d'un modèle « multi-états » où l'histoire du patient est décomposée (évolution de la maladie en fonction des issues du traitement) en une séquence d'états de santé dans le temps correspondant à des survenues ou non d'événements cliniques majeurs. A la survenue chaque événement est associé son coût. Des probabilités sont affectées aux mouvements entre les différents états de santé. Celles-ci sont estimées à l'aide de l'estimateur de d'Aalen-Johansen généralisant celui de Kaplan-Meier de fonction de survie. Un modèle à effet mixte est utilisé pour les coûts des événements avec les instants de transition comme effet aléatoire et la nature de l'événement comme effet fixe. Le cadre « multi-états » n'est pas nouveau dans le domaine de l'économie de la santé mais c'est généralement dans cadre où les paramètres ne sont pas estimés sur données individuelles, ils sont plutôt issus d'études antérieures sous forme agrégée. Par exemple, à partir de la durée moyenne ou médiane de survie (forme agrégée), publiée dans un essai clinique, et moyennant quelques hypothèses, on calcule la probabilité de décès. Dans ce cas, il n'est pas question de censure, ni de récurrence, ni de risques compétitifs.

## 2 Définitions et notations

Soit  $X = \{X(t), t \in I = [0, L]\}$  un processus stochastique à temps continu et à espace d'états fini  $E = \{0, 1, \dots, K\}$  sur  $(\Omega, \mathcal{A}, \mathbb{P})$  où  $X(t)$  est l'état occupé à l'instant  $t$ . Représentons par  $X$  les différents états de santé que peut avoir un patient dans le temps, c'est à dire qu'à chaque instant  $t$ , tout patient se trouve dans un des  $K + 1$  états de santé mutuellement exclusifs; l'état  $K$  est absorbant, les autres sont transients. A l'instant initial, tous les individus sont dans l'état

$X(0) = 0$ .

Soit  $C_j = \{C_j(t), t \in I = [0, L]\}$ , un processus stochastique à temps continu et à valeurs dans  $\mathbb{R}_+$ , où  $C_j(t)$  représente le coût de l'événement de type  $j$ ,  $j = 1, \dots, K$ , à l'instant  $t$

Définissons le coût total accumulé par un patient généré par l'événement de type  $j$  par le processus  $Q_j$  :

$$Q_j(t) = \sum_{k \geq 1} C^j(T_k) \mathbb{1}_{\{T_k \leq t, X(T_k) = j\}}$$

où  $\{T_k, k \geq 1\}$  les instants successifs de survenue des événements.

Désignons par  $Q = \{Q(t), t \geq 0\}$ , le processus du coût total :  $Q(t) = \sum_{j \in E} Q_j(t)$

Soit  $T$  la durée de survie,  $T = \inf \{t, X(t) = K\}$ . Le processus du coût est arrêté la survenue de décès, notons  $Q_j^* = \{Q_j^*(t), t \geq 0\}$  le processus arrêté défini par :

$$Q_j^*(t) = \begin{cases} Q_j(t) & \text{si } t < T, \\ Q_j(T) & \text{si } t \geq T. \end{cases} \quad (1)$$

Ou encore

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

L'espérance du coût total accumulé sur  $[0, t]$ , généré par les événements de type  $j$  que nous notons  $\mu(t)$  est alors :

$$\mathbb{E}[Q_j^*(t)] = \int_0^t S(u) dV_j(u) \quad (2)$$

où  $dV_j(u) = \mathbb{E}\{dQ_j^*(u) | T \geq u\}$  et  $S(u) = \mathbb{P}(T \geq u)$

### 3 Estimation

Soient  $(T_i, U_i)$ ,  $i = 1, \dots, n$  un échantillon des couples de variables aléatoires des durées de survie et de censure (population de  $n$  patients),  $X_i = \min(T_i, U_i)$ , le temps de participation,  $\delta_i = \mathbb{1}_{\{T_i \geq U_i\}}$  indiquant la survenue ou non du décès. Soit  $]0, L]$  la période d'observation. Le processus de survenue du décès chez un patient  $i$ ,  $\{N_i(t), t \in I = [0, L]\}$ , est définie par :  $N_i(t) = \mathbb{1}_{\{X_i \leq t, \delta_i = 1\}}$ . Le processus de présence à risque associé,  $\{Y_i(t), t \in I = [0, L]\}$  est donné par :  $Y_i(t) = \mathbb{1}_{\{X_i \geq t\}}$  Notons  $\bar{N}(t) = \sum_{i=1}^n N_i(t)$  et  $\bar{Y}(t) = \sum_{i=1}^n Y_i(t)$

En s'inspirant de l'estimateur de Cook et Lawless (1997)[2] et Gosh et Lin (2000)[3], un estimateur direct du coût total moyen accumulé sur l'intervalle  $[0, t]$  des événements de type  $j$  est :

$$\hat{Q}_j^*(t) = \int_0^t \hat{S}(u) d\hat{V}_j(u) \quad (3)$$

où

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

et

$$\hat{S}(u) = \prod_{s \leq u} \left\{ 1 - \frac{\Delta \bar{N}(s)}{\bar{Y}(u)} \right\}$$

l'estimateur de Kaplan-Meier de la fonction de survie.

Les prévalences des états sont estimées à partir des probabilités de transition. Celles-ci sont estimées par l'estimateur de Aalen-Johansen de la matrice de transition dans un modèle de Markov [1].

## 4 Résultats

Les propriétés asymptotiques de l'estimateur du coût total moyen accumulé sur  $[0, t]$  par un patient sont étudiées. Ainsi nous étudions la consistance cet estimateur, sa vitesse de convergence et sa distribution asymptotique.

La méthode est appliquée pour évaluer l'intérêt médico-économique du dépistage pré-thérapeutique des toxicités du 5-FU proposé par le Centre Paul Papin sur 1742 patients répartis en deux bras : 856 patients traités selon la stratégie de dépistage et 886 patients traités selon la stratégie standard.

## Références

- [1] *Statistical Models Based on Counting Processes*. Springer, N.Y., 1993.
- [2] R.J. COOK and J.F. LAWLESS. Marginal analysis of recurrent events and a terminating event. *Statistics in Medicine*, 16 :911–924, 1997.
- [3] Gosh D. and Lin D. Y. Non parametric analysis of recurrent events and deaths. *Biometrics*, 56 :554–562, 2000.
- [4] Lin D.Y., E.J. Feuer, Etzioni R., and Wax Y. Estimating medical costs from incomplete follow-up data. *Biometrics*, 53 :113–128, 1997.
- [5] Bang H. and Tsiatis A.A. Estimating medical costs with censored data. *Biometrika*, 87 :329–343, 2000.
- [6] Zhao H. and Tsiatis A.A. Efficient estimation of the distribution of quality-adjusted survival time. *Biometrics*, 55 :1101–1107, 1999.
- [7] Etzioni R., Feuer E., Sullivan S., Lin D., Hu C., and Ramsey S.D. On the use of survival analysis techniques to estimate medical care costs. *Journal of Health Economics*, 18 :365–380, 1999.
- [8] Fleming T. R. and Harrington D. *Counting Processes and Survival Analysis*. Wiley, New York, 1991.