



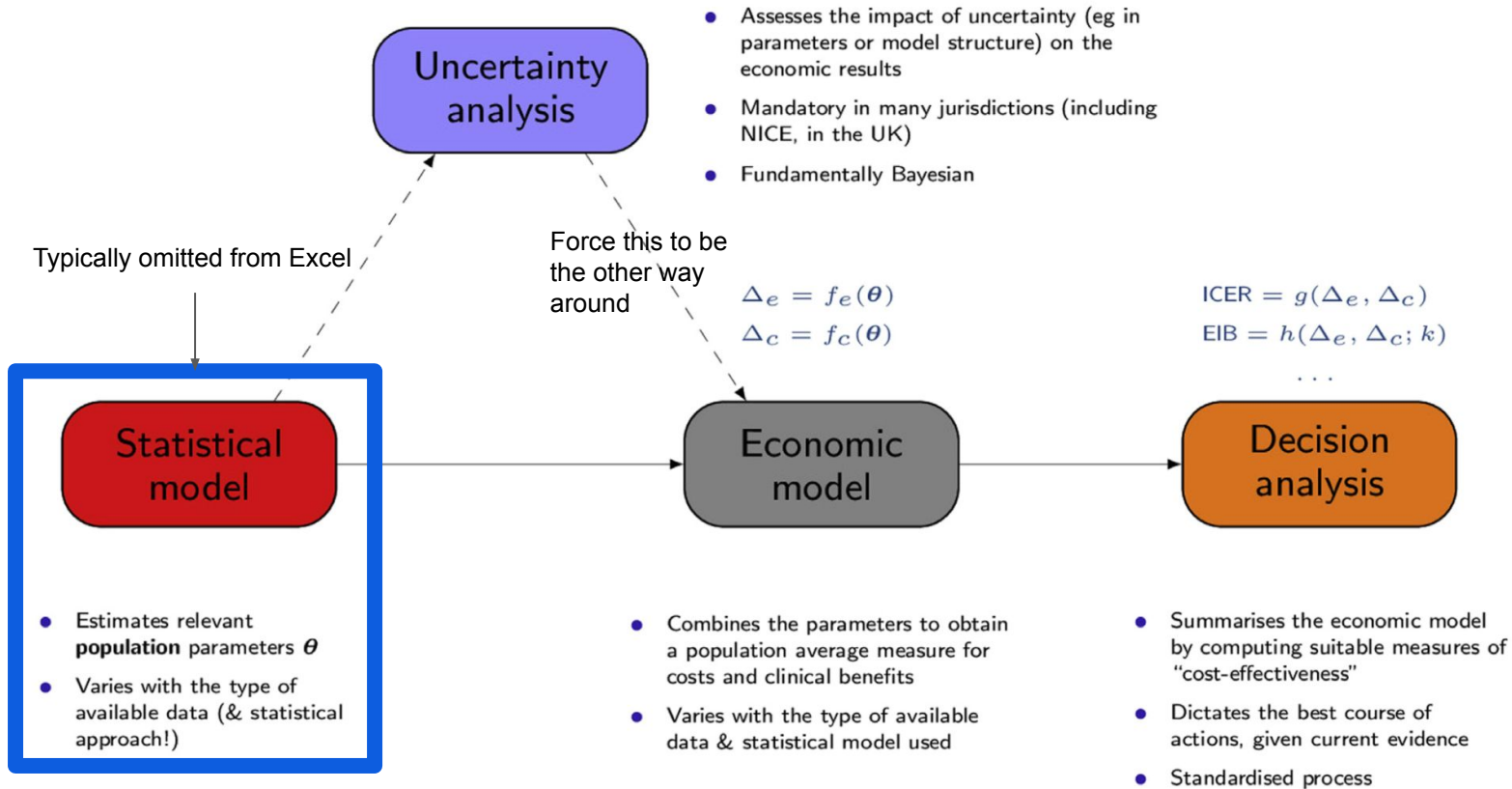
R-HTA in LMICs

Advanced R programming for HTA

R you still using Excel?

- R allows users to perform both parameter estimation (including evidence synthesis) and the subsequent simulation of disease progression and outcomes.
- Analyses can also be done in one software environment so that the economic model does not need to be unnecessarily simplified due to the constraints of Excel
 - This is especially important for model reusability and transparency.
- In complex models, some parameters often cannot be estimated using standard statistical techniques. Unknown parameters can, however, be estimated using model calibration, a technique that identifies parameter values that maximize fit between model output and observed data
 - E.g., `optim()` and `optimx()` packages, with genetic algorithms using `genalg` or with differential evolution using `DEoptim`.
- Note: see [R You Still Using Excel? The Advantages of Modern Software Tools for Health Technology Assessment](#) for further reading

R you still using Excel?



A Case Study in HIV/AIDS: from Excel to R

Below is the trace of a well-known model used to teach health economists around the world. It compares a monotherapy and combination therapy antiretroviral regimen. Link [here](#)

Markov model																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				</
--------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	----

A Case Study in HIV/AIDS: from Excel to R

```
### Transitions for New Treatment -----
a_P_NT <- a_P_SoC

##### Corrected transitions for first two years on New Treatment -----
# Transitions from State A in first two years
a_P_NT["A", "B", 1:2] <- p_AB * n_rr_trteffect # transition from health state from A to B
a_P_NT["A", "C", 1:2] <- p_AC * n_rr_trteffect # transition from health state from A to C
a_P_NT["A", "Death", 1:2] <- p_AD * n_rr_trteffect # transition from health state from A to Death
a_P_NT["A", "A", 1:2] <- (1 - p_AB * n_rr_trteffect) * (1 - p_AC * n_rr_trteffect)
# i.e., A to A is conditional on the joint distribution of not moving to other,
# worse states and etc. for B to B and C to C transitions
# Transitions from State B in first two years
a_P_NT["B", "C", 1:2] <- p_BC * n_rr_trteffect # transition from health state from B to C
a_P_NT["B", "Death", 1:2] <- p_BD * n_rr_trteffect # transition from health state from B to Death
a_P_NT["B", "B", 1:2] <- (1 - p_BC * n_rr_trteffect) * (1 - p_BD * n_rr_trteffect)

# Transitions from State C in first two years
a_P_NT["C", "Death", 1:2] <- p_CD * n_rr_trteffect # transition from health state from C to Death
a_P_NT["C", "C", 1:2] <- 1 - p_CD * n_rr_trteffect # transition from health state from C to C

# Markov model -----
# Create initial state vector for all health states at t = 0
v_s_init <- c("A" = 1, "B" = 0, "C" = 0, "Death" = 0) # initial state vector

# Initialize cohort trace for age-dependent cSTM's
m_M_SoC <- array(matrix(0, nrow = n_cycles + 1, ncol = n_states),
                  dim = c(n_cycles + 1, n_states),
                  dimnames = list(0:n_cycles, v_names_states))
m_M_NT <- m_M_SoC
# Store the initial state vector in the first row of the cohort trace
m_M_SoC[1, ] <- v_s_init
m_M_NT[1, ] <- v_s_init
```

```
### Markov Trace -----
# Iterative solution of cSTM Status Quo
for (t in 1:n_cycles) {
  # Fill cohort trace
  m_M_SoC[t + 1, ] <- m_M_SoC[t, ] %*% a_P_SoC[, , t]
  # Iterative solution of cSTM New Treatment
  m_M_NT[t + 1, ] <- m_M_NT[t, ] %*% a_P_NT[, , t]
}
```

A Case Study in HIV/AIDS: from Excel to R

Parameters of the model				
Name	deterministic	alpha	beta	description
<i>Transition probabilities</i>				
		events	complement	
tpA2A	0.721	1251	483	Transition probability from A to A
tpA2B	0.202	350	1384	Transition probability from A to B
tpA2C	0.067	116	1618	Transition probability from A to C
tpA2D	0.010	17	1717	Transition probability from A to D
tpB2B	0.581	731	527	Transition probability from B to B
tpB2C	0.407	512	746	Transition probability from B to C
tpB2D	0.012	15	1243	Transition probability from B to D
tpC2C	0.750	1312	437	Transition probability from C to C
tpC2D	0.250	437	1312	Transition probability from C to D
<i>Costs</i>				
dmca	£ 1,701			Direct medical costs associated with state A
dmcb	£ 1,774			Direct medical costs associated with state B
dmcc	£ 6,948			Direct medical costs associated with state C
ccca	£ 1,055			Community care costs associated with state A
cccb	£ 1,278			Community care costs associated with state B
cccc	£ 2,059			Community care costs associated with state C
<i>Drug costs</i>				
cAZT	£ 2,278			Zidovudine drug cost
cLam	£2,086.50			Lamivudine drug cost
<i>Other parameters</i>				
RR	0.509			Treatment effect (RR)
cDR	0.06			Annual discount rate - costs (%)
oDR	0			Annual discount rate - benefits (%)

A Case Study in HIV/AIDS: from Excel to R

```
## Shiny Inputs -----
n_age_min = 40, # age at baseline default is 40
n_age_max = 60, # max age of follow up default is 60
d_r = 0.035, # default discount rate for costs & QALYS (NICE 3.5%)
c_Tr1_1 = 2278, # cost of treatment default 2278
c_Tr1_2 = 2086.50, # cost of treatment default 2086.50
n_sim = 1 # default simulations
){

## Non-shiny inputs -----
n_cycles <- n_age_max - n_age_min # time horizon, number of cycles
v_names_states <- c("A", "B", "C", "Death") # define names of health states
n_states <- length(v_names_states) # number of health states

## Generate parameter inputs -----
gen_params <- function(){
  # wrap parameter values in data frame
  df_params <- data.frame(

## Transitions from health state A
p_AA = 0.721, # transition from health state A to A
p_AB = 0.202, # transition from health states A to B
p_AC = 0.067, # transition from health states A to C
p_AD = 0.010, # transition from health states A to Death
```

```
### Costs -----
# Vector of costs
v_c_SoC <- c(c_direct_state_A, c_direct_state_B, c_direct_state_C, 0)
# Array of state costs for Standard of Care
a_c_SoC <- array(matrix(v_c_SoC, nrow = n_states, ncol = n_states, byrow = T),
  dim = c(n_states, n_states, n_cycles + 1),
  dimnames = list(v_names_states, v_names_states, 0:n_cycles))
# Note: the advantage of creating a cost array with the same dimensions as the
# transition array is that you can take advantage of vectorisation - which is
# very fast in R.

# Add drug costs
a_c_SoC[, c("A", "B", "C"), ] <- a_c_SoC[, c("A", "B", "C"), ] + c_Tr1_1 # dru
a_c_NT <- a_c_SoC # create New Treatment costs array
a_c_NT[, c("A", "B", "C"), 1:2] <- a_c_NT[, c("A", "B", "C"), 1:2] + c_Tr1_2 #

# Total costs
a_Y_c_SoC <- a_A_SoC * a_c_SoC # SoC
a_Y_c_NT <- a_A_NT * a_c_NT # New Treatment

# Calculate total costs per cycle
m_costs_SoC <- rowSums(t(colSums(a_Y_c_SoC))) # SoC
m_costs_NT <- rowSums(t(colSums(a_Y_c_NT))) # New Treatment
```

wrapper.R

A Case Study in HIV/AIDS: Group exercise

- Change in the time horizon of the R model script (hint: younger age, line 21-23 in R script)
- Change the transition probability from health state A to health state B (line 68 in the R script)
- Change the risk ratio of the treatment effect between mono vs combination therapy (line 63 in the R script)
- Change the direct costs for health state C (line 223 in the R script)