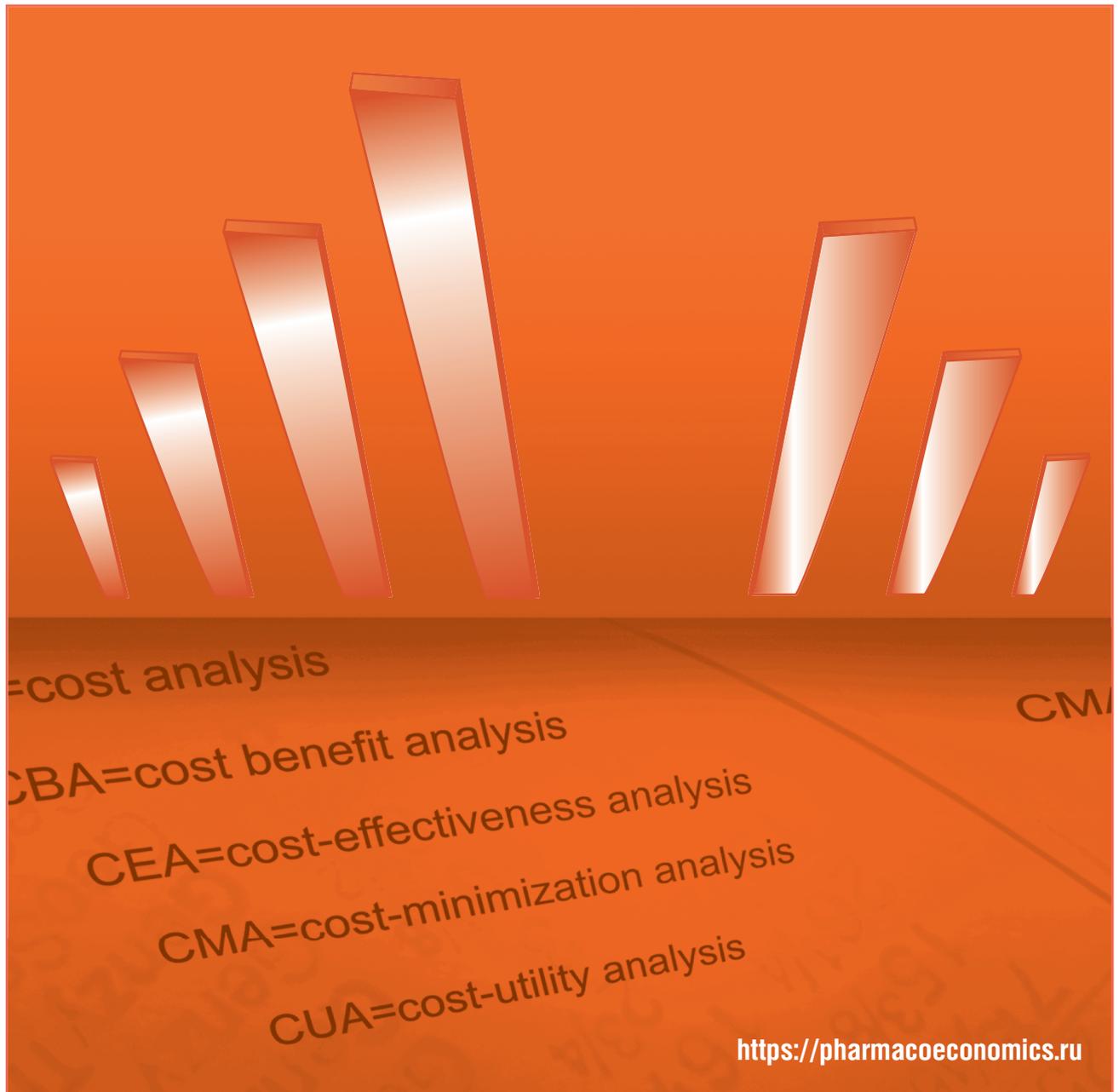


# Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



**FARMAKOEkONOMIKA**  
Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2024 Vol. 17 No. 3

№3

Том 17

2024



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.271>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

# Обзор открытых библиотек фармакоэкономического анализа в среде R

И.А. Лакман, Р.И. Сладков, В.М. Тимирьянова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский университет науки и технологий» (ул. Заки Валиди, д. 32, Уфа 450076, Республика Башкортостан, Россия)

Для контактов: Ирина Александровна Лакман, e-mail: [lackmania@mail.ru](mailto:lackmania@mail.ru)

## РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** В целях раскрытия всей сложности взаимосвязи медицинского вмешательства и исхода болезни активно развиваются новые методы анализа и моделирования, усложняются инструменты, для использования которых важно понимать их ограничения и преимущества.

**Цель:** критический обзор основных библиотек с открытым кодом в среде R для проведения фармакоэкономического анализа.

**Материал и методы.** Отбор библиотек, используемых для фармакоэкономического анализа в среде R, осуществляли с помощью ключевых слов “health economic”, “DALY”, “QALY” в репозитории CRAN. В обзор включали только действующие на текущую дату библиотеки. Отобранные 10 программных библиотек R по фармакоэкономическому анализу рассмотрены с позиции количества поддерживаемых ими инструментов, формата используемых данных, возможностей визуализации результатов и формирования отчетов, наличия вишнеток и возможностей параллелизации расчетов.

**Результаты.** Отобранные библиотеки условно можно разделить на три класса: пакеты по расчету различных индексов качества жизни, библиотеки по расчету показателей экономической эффективности медицинских вмешательств (DALY, QALY, ICER), библиотеки для проведения анализа чувствительности эффекта от медицинских вмешательств на основе алгоритмов деревьев решений и марковских моделей. Библиотеки `heemod`, `hesim`, `rdesign` позволяют построить простые марковские и полумарковские модели, но предпочтение стоит отдать `heemod` из-за наличия вишнеток. Для анализа с использованием когортных марковских моделей, моделей с разделенной выживаемостью рекомендуется использовать библиотеку `hesim`, а при наличии пропусков в результатах – `missingNE`. Осуществлять построение деревьев принятия решений с указанием риска развития определенных состояний и стоимости терапии позволяет библиотека `rdesign`. Библиотека `survNE` по анализу выживаемости, используемая именно в экономике здравоохранения, дает возможность выполнять вероятностный анализ чувствительности на основе моделей выживаемости. Для расчета самих моделей выживаемости по выявлению предикторов перехода большого из одного состояния здоровья в другое потребуются дополнительно установить библиотеку `flexsurv`. Для визуализации получаемых результатов фармакоэкономического моделирования следует дополнительно установить библиотеки `diagram`, `ggplot2`.

**Заключение.** Проведенный критический обзор библиотек с открытым кодом в среде R может служить навигатором по выбору инструментального средства для выполнения фармакоэкономического анализа.

## КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Фармакоэкономический анализ, инструменты и математические методы, среда R, обзор.

## Для цитирования

Лакман И.А., Сладков Р.И., Тимирьянова В.М. Обзор открытых библиотек фармакоэкономического анализа в среде R. *ФАРМАКО-ЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2024; 17 (3): 368–375. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.271>.

## Review of open libraries for pharmacoeconomic analysis in R environment

I.A. Lakman, R.I. Sladkov, V.M. Timiryanova

Ufa University of Science and Technology (32 Zaki Validi Str., Ufa 450076, Republic of Bashkortostan, Russia)

Corresponding author: Irina A. Lakman, e-mail: [lackmania@mail.ru](mailto:lackmania@mail.ru)

## SUMMARY

**Background.** To reveal the full complexity of the relationship between medical intervention and disease outcome, new methods of analysis and modeling are actively being developed, and tools are becoming more complex, for the use of which it is important to understand their limitations and advantages.

**Objective:** conducting a critical review of the main open-source packages in R environment for performing pharmacoeconomic analysis.

**Material and methods.** The selection of libraries used for pharmacoeconomic analysis in R environment was carried out based on keywords “health economic”, “DALY”, “QALY” in CRAN repository. Only libraries that were valid on the date of the review were included in the study. The selected 10 R software libraries for pharmacoeconomic analysis were reviewed from the standpoint of the number of tools they support, the format of data used, the possibilities of visualizing results and generating reports, the presence of vignettes and the possibilities of parallelizing calculations.

**Results.** The selected libraries can be divided into three classes: packages for calculating various quality of life indices, libraries for calculating indicators and indices of economic effectiveness of medical interventions (DALY, QALY, ICER), libraries for performing sensitivity analysis of the effect of medical interventions based on decision tree algorithms and Markov models. The libraries “heemod”, “hesim”, “rdesign” allow building simple Markov and semi-Markov models, but preference should be given to “heemod” due to the presence of vignettes. To conduct an analysis using cohort Markov models, partitioned survival models, it is recommended to use the “hesim” library, and if there are gaps in the results, the “missingHE” is preferable. The “rdesign” library allows building decision trees indicating the risk of developing certain conditions and the cost of therapy. The “survHE” library for survival analysis used specifically in health economics allows you to carry out probabilistic sensitivity analysis based on survival models. To calculate the survival models themselves to identify predictors of a patient's transition from one health state to another, you will need to additionally install the “flexsurv” library. To visualize the results of pharmacoeconomic modeling, you should additionally install the “diagram” and “ggplot2” libraries.

**Conclusion.** The conducted critical review of open source libraries in R environment can serve as a navigator for choosing a tool for performing pharmacoeconomic analysis.

## KEYWORDS

Pharmacoeconomic analysis, tools and mathematical methods, R environment, review.

## For citation

Lakman I.A., Sladkov R.I., Timiryanova V.M. Review of open libraries for pharmacoeconomic analysis in R environment. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2024; 17 (3): 368–375 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.271>.

## Основные моменты

## Что уже известно об этой теме?

- ▶ Развитие фармакоэкономического анализа движется в сторону усложнения применяемых математических методов и программных инструментов
- ▶ Среди программных средств в фармакоэкономическом анализе все меньше исследований основывается только на расчетах в Excel и все чаще упоминается скриптовый язык R с библиотеками открытого кода
- ▶ Гибкость инструментов в среде R позволяет проводить фармакоэкономический анализ практически любой сложности

## Что нового дает статья?

- ▶ Проведен сравнительный анализ 10 программных библиотек R по фармакоэкономическому анализу, включая оценку качества жизни на основе стандартизированных опросников, расчет показателей экономической эффективности медицинских вмешательств, анализ чувствительности эффекта от медицинских вмешательств на основе алгоритмов деревьев решений и марковских моделей
- ▶ По результатам анализа возможностей построения фармакоэкономических моделей различных типов показано, какие команды пакетов следует использовать для формирования первичных данных
- ▶ Указано, какие дополнительные библиотеки потребуется установить для визуализации результатов фармакоэкономических расчетов и выявления предикторов перехода больного из одного состояния здоровья в другое

## Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Критический обзор инструментов, доступных в среде R, позволит более эффективно подходить к выбору методов фармакоэкономического анализа и библиотек, максимально полно удовлетворяющих потребностям исследования и визуализации результатов расчетов

## Highlights

## What is already known about the subject?

- ▶ The development of pharmacoeconomic analysis is moving towards the complication of the applied mathematical methods and software tools
- ▶ Among software tools in pharmacoeconomic analysis, fewer studies are based solely on calculations in Excel, and R scripting language with open source libraries is increasingly mentioned
- ▶ The flexibility of tools in R environment allows for pharmacoeconomic analysis of virtually any complexity

## What are the new findings?

- ▶ A comparative analysis of 10 R software libraries for pharmacoeconomic analysis was conducted, including for assessing the quality of life based on standardized questionnaires, calculating indicators of economic effectiveness of medical interventions, conducting a sensitivity analysis of the effect of medical interventions based on decision tree algorithms and Markov models
- ▶ Based on the results of analysis of the possibilities for constructing pharmacoeconomic models of various types, it was shown which package commands should be used to generate primary data
- ▶ It was indicated which additional libraries need to be installed to visualize the results of pharmacoeconomic calculations and identify predictors of a patient's transition from one health state to another

## How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ A critical review of tools available in R environment will allow a more effective approach to the selection of methods of pharmacoeconomic analysis and libraries that most fully meet the needs of research and visualization of calculation results

## ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Проведение современных фармакоэкономических исследований сложно представить без использования инструментов математического моделирования. Разработаны специальные виды фармакоэкономических моделей, отвечающие различным целям в экономике здоровья, от конкретного количественного измерения экономической эффективности медицинских вмешательств до оценки глобального бремени болезни [1]. И если некоторые фармакоэкономические оценки, например YLL (англ. years of life lost – годы жизни, потерянные из-за преждевременной смерти) или ICER (англ. incremental cost-effectiveness ratio – коэффициент приростной экономической эффективности), можно рассчитать, используя инструменты табличных процессоров, то для других методов, например основанных на использовании марковских моделей, требуется применять специальное программное обеспечение или программные среды.

Программные инструменты фармакоэкономики, предназначенные для оптимизации проведения экономических расчетов с использованием математических моделей на фактических данных, можно разделить на два класса. К первому относятся интерактивные приложения, не требующие от пользователя самостоятельно писать команды скриптового кода. Самый известный такой продукт – TreeAge [2], позволяющий как строить деревья принятия решений, так и моделировать сложные марковские процессы и проводить анализ их чувствительности. Существует также программный продукт CLEO, представляющий собой лишь инструмент по выбору одной из 60 фармакоэкономических стратегий с самостоятельной настройкой параметров [3]. Следует отметить, что основной недостаток интерактивных приложений, являющихся коммерческими продуктами, – это необходимость приобретения лицензий для их использования.

Второй класс инструментов – готовые библиотеки (пакеты библиотек) в средах программирования с открытым кодом. Самой популярной средой, поддерживающей фармакоэкономические расчеты в настоящее время, является R [4], хотя еще в 2008 г. опрос исследователей в области экономики здоровья, проведенный J. Tosh и A. Wailoo, показывал, что около 57% респондентов используют TreeAge и менее 10% применяют R [5]. Во многом это можно объяснить тем, что на тот момент многие исследователи были не готовы к самостоятельному написанию программного (скриптового) кода с использованием библиотек открытого доступа. Кроме того, основные библиотеки в R по сложному фармакоэкономическому моделированию, например на основе моделей разделенной выживаемости, появились лишь в последние 5 лет. Также более широкому использованию скриптового языка R в последние годы способствовало общее повышение цифровой грамотности исследователей.

Появилось несколько исследований, показывающих преимущество использования библиотек R для анализа экономической эффективности медицинских вмешательств перед стандартными инструментами Excel [6] и других программных приложений [7]. Однако при всех преимуществах использования библиотек в среде R при проведении фармакоэкономического анализа исследователь сталкивается с рядом сложностей. Во-первых, требуется определить, какую конкретную библиотеку использовать при построении моделей. Во-вторых, следует знать ограничения использования инструментов и вид данных, необходимых для «загрузки» в пакет. В-третьих, надо оценить, какие дополнительные библиотеки необходимо применить для визуализации результатов и формирования по ним отчета.

**Цель** – критический обзор основных библиотек с открытым кодом в среде R для проведения фармакоэкономического анализа.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

### Стратегия поиска / Search strategy

Для обзора библиотек фармакоэкономического анализа использовали репозиторий CRAN библиотек с открытым кодом в R. В исследование включались только действующие на дату обзора библиотеки. Несмотря на то что авторы имеют опыт построения фармакоэкономических моделей в R, были использованы методы, применяемые в систематическом обзоре. Для поиска необходимых библиотек в строке поиска репозитория CRAN задавались ключевые слова “health economic”, “DALY” (англ. disability-adjusted life year – годы жизни с поправкой на инвалидность) и “QALY” (англ. quality-adjusted life year – годы жизни с поправкой на качество). Поиск ключевых слов проводили по разделам: название библиотеки, текст руководства пользователя, комментарии к решаемым задачам, страницы справки, новости о библиотеке, виветки (шаблоны в виде набора команд (скрипта), позволяющие решить конкретную задачу и требующие от пользователя лишь подставить свои данные).

### Отбор библиотек / Library selection

Для словосочетания “health economic” с использованием оператора AND было найдено 468 совпадений, но после отключения поиска по разделу новостей осталось 179 совпадений, а после исключения из поиска виветок, дублирующих, в частности, сведения из библиотек, осталось 23 совпадения. Из оставшихся пакетов 10 были отсеяны по критерию несоответствия теме поиска – библиотеки были по работе с временными рядами, пространственными данными, демографическими показателями, где в качестве примеров использовались данные в области экономики здоровья. Еще 3 библиотеки (obcost, aopdata, valueEQ5D) по сути являлись базами данных: база данных расходов на ожирение, база данных по доступу к возможностям здравоохранения, данные мониторинга качества жизни по опроснику EQ-5D по разным странам. Еще 2 пакета были написаны пользователями под решение конкретных фармакоэкономических задач: библиотека cif, позволяющая спрогнозировать необходимое количество койко-мест в отделении реанимации на основе теории коинтеграции временных рядов, и библиотека rsm3mkv, применяющая гибридную модель разделенной выживаемости с марковскими моделями перехода состояний для моделирования эффективности затрат при поздних стадиях рака.

По запросам “DALY” и “QALY” с использованием оператора OR было найдено 278 совпадений (250 – “DALY”, 28 – “QALY”), но после отключения режимов поиска по разделам новостей и по виветкам осталось всего 10 совпадений. Только 2 библиотеки удовлетворяли критериям поиска, в остальных случаях под терминами понимались фамилии Daly и Qaly.

Общая схема отбора библиотек в среде R для обзора представлена на **рисунке 1**.

### Дизайн обзора / Review design

В результате для проведения анализа было отобрано 10 библиотек R. Дизайн их обзора был сосредоточен на нахождении ответов на вопросы:

- какой инструмент фармакоэкономического анализа поддерживает библиотека?
- какой формат данных предусматривает использование инструментов библиотеки?

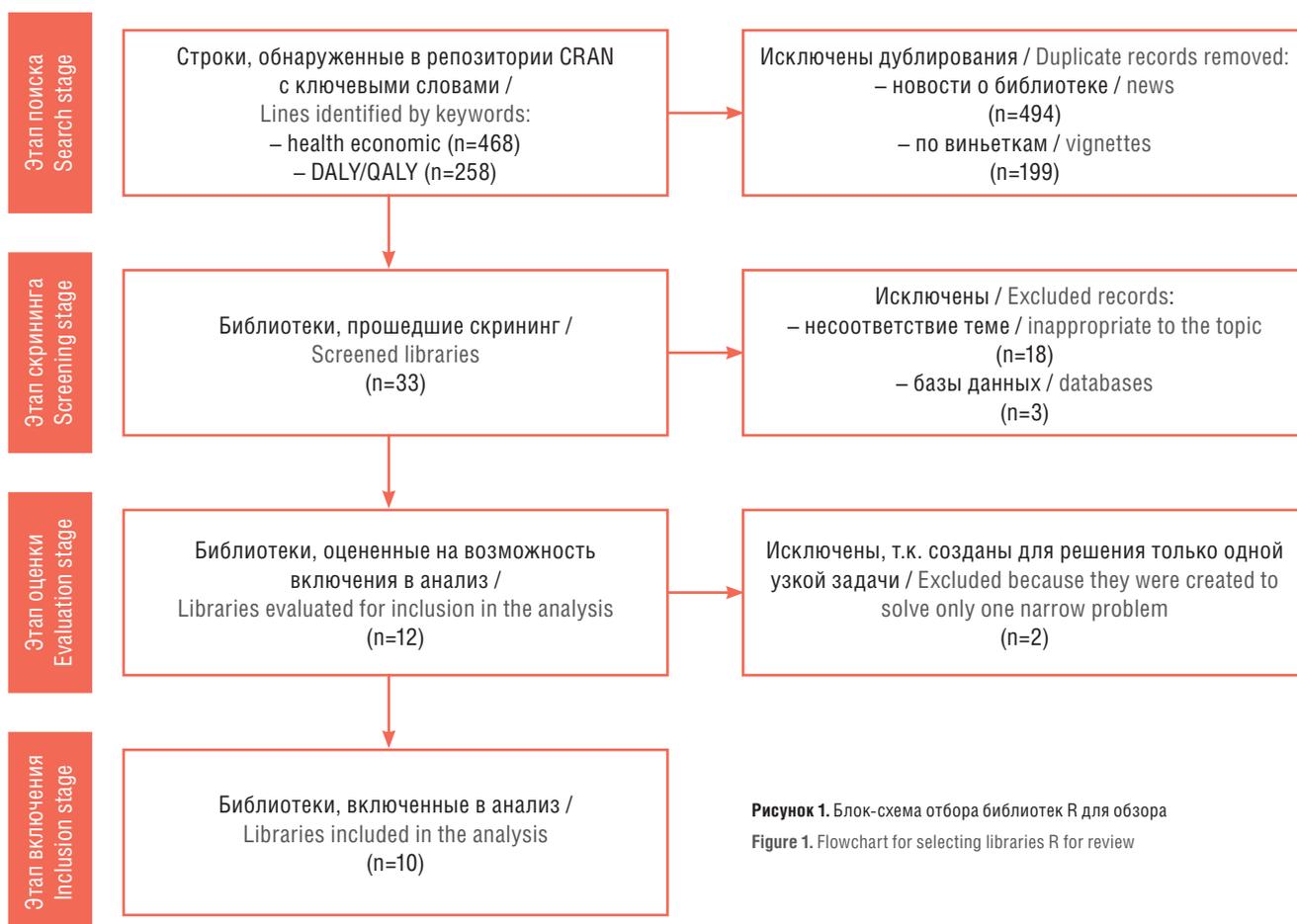


Рисунок 1. Блок-схема отбора библиотек R для обзора  
Figure 1. Flowchart for selecting libraries R for review

- требуется ли использование функций сторонних библиотек для визуализации результатов и формирования отчетов?
- есть ли виньетки?
- предусмотрены ли в библиотеке функции для ускорения вычислений?

## РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Отобранные 10 программных библиотек R по фармакоэкономическому анализу можно условно разделить на три категории:

- пакеты по расчету различных индексов качества жизни, необходимые для измерения страданий больного, в т.ч. для оценки эффекта от медицинского вмешательства, – KNQ [8], eq5d [9], eq5dsuite [10];
- библиотеки по расчету показателей экономической эффективности медицинских вмешательств (DALY, QALY, ICER) – icertool [11], DALY [12];
- библиотеки для имитационного моделирования (анализа чувствительности) эффекта от медицинских вмешательств на основе алгоритмов деревьев решений и марковских моделей (в т.ч. различных их вариаций) – missingHE [13], heemod [14], hesim [15], rdecision [16], survHE [17].

### Пакеты по расчету индексов качества жизни / Packages for calculating quality of life indices

Попавшие в первую категорию три пакета по своей сути не являются библиотеками для моделирования. Они позволяют использовать стандартизированные опросники по оценке качества жизни и рассчитать на их основе различные индексы ментального

и физического здоровья респондента, получить обобщенные описательные статистики по выборке пациентов.

Так, библиотека KNQ [8] позволяет оценить качество жизни людей с недержанием мочи и рассчитать индекс полезности лечения недержания, используя опросник KNQ5D. С помощью библиотеки eq5dsuite [10] можно оценить качество жизни, используя опросники EQ-5D-3L и EQ-5D-5L, а также реализовать методы расчета индексных баллов различных показателей оценки качества здоровья. Библиотека содержит вариации адаптированных под конкретную страну опросников (в т.ч. для России), благодаря виньетке можно скорректировать получаемые результаты на возраст и пол опрашиваемого. Библиотека eq5d [9] имеет такие же функции, что и eq5dsuite, благодаря наличию виньетки позволяет скорректировать получаемые результаты на возраст и пол опрашиваемого, имеет интерактивную форму опросника в виде шайни-приложения.

### Библиотеки по расчету показателей экономической эффективности медицинских вмешательств / Libraries for calculating indicators of economic effectiveness of medical interventions

Пакет второй категории icertool [11] содержит всего лишь одну функцию *icertool()*, позволяющую рассчитать коэффициент природной экономической эффективности на основе значений QALY и средних затрат при реализации различных стратегий лечения. Причем результат будет представлен в виде графика в плоскости «затраты – эффективность» с указанием порога получаемой эффективности.

Пакет DALY [12] является интерактивным калькулятором по расчету DALY в виде шайни-приложения. Для расчета требуется

загрузить таблицы по составу населения, ожидаемой продолжительности жизни, определить параметры для расчета показателя.

### Библиотеки для анализа чувствительности эффекта от медицинских вмешательств / Libraries for sensitivity analysis of the effect of medical interventions

Основными пакетами фармакоэкономического анализа являются библиотеки третьей категории.

#### heemod

Библиотека heemod [14] позволяет оценить как простые марковские модели, так и неоднородные полумарковские модели по расчету экономической эффективности медицинского вмешательства, сравнить экономическую эффективность различных стратегий лечения.

С помощью функций *define\_transition()* определяется матрица вероятности переходов больного в различные состояния, например «гемодиализ – трансплантация – смерть пациента». Матрица не задается в виде отдельного файла, т.е. вероятности необходимо задать в виде обычного построчного перечисления вероятностей через запятую. Недостатком такого подхода является то, что исследователю самостоятельно надо отслеживать равенство единице сумм вероятностей по строке, т.к. автоматической проверки не предусмотрено.

Для визуализации схемы, определенной матрицей вероятностей переходов, используется встроенная команда пакета *plot()*, но при состояниях более 4 в схеме линии стрелок переходов и кружки, обозначающие состояние больного, накладываются друг на друга, что затрудняет их визуальное восприятие. Для расширения возможностей построения схем переходов можно использовать команду *plotmat()*, но для этого следует предварительно установить библиотеку *diagram*.

Сами стоимостные показатели лечения при различных определенных заранее состояниях больного задаются также командами *define\_state()*, в отдельном файле не формируются. При этом можно задать стоимостные параметры как моно-, так и комбинированных терапий, определить пологовозрастные ограничения включения пациентов, задать параметры по периоду расчета, привязанного к периоду жизни, определить параметры, по которым будет проводиться анализ чувствительности.

Сформировать саму марковскую модель с определенными ранее матрицей переходов и состояниями перехода можно с помощью команды *define\_strategy()*, а запустить ее – с помощью *run\_model()*. Результаты моделирования, как во всех библиотеках R, просматриваются после запуска команды *summary()*. Для построения расширенных графиков результатов моделирования рекомендуется установить дополнительно библиотеку *ggplot2*.

Пакет heemod имеет возможности построения моделей Маркова с изменяющимися по времени параметрами, определенными с помощью функции *define\_parameters()*. Дополнительные вишетыки позволяют провести детерминированный анализ чувствительности модели, т.е. оценить, насколько результаты модели чувствительны к изменению параметров. Есть возможность расчета вероятностей перехода из состояния в состояние с помощью функции *yielding*, где в качестве конечной точки рассматривается как раз новое состояние больного. Для этого можно использовать параметрические распределения – функции *define\_surv\_dist()* или *define\_surv\_spline()*, а также множительные оценки Каплана–Мейера (*define\_surv\_fit()*). Использование функции *define\_part\_surv()* позволяет построить модели разделенной выживаемости, в последнее время все чаще применяемые в фармакоэкономике. Одна-

ко лучше в целях построения моделей разделенной выживаемости использовать пакет *hesim*.

#### hesim

Библиотека *hesim* [15] является пакетом программ с широкими возможностями именно по фармакоэкономическому анализу. Наборы данных (в т.ч. данные о стоимости, данные о пациентах) можно загружать в виде сформированных датафреймов, например в формате *.xlsx* или *.csv*.

Команды библиотеки позволяют легко рассчитать основные метрики фармакоэкономики (QALY, ICER), определить кривые приемлемости экономической эффективности (англ. *cost-effectiveness acceptability curve*, CEAC) и их границы (англ. *cost-effectiveness acceptability frontier*, CEAF). С помощью команд *cea()* и *cea\_pw()* можно провести анализ эффективности затрат (англ. *cost-effectiveness analysis*, CEA). Различие этих команд заключается в том, что первая суммирует стоимости всех стратегий лечения, тогда как вторая – затраты только по тем стратегиям, которые противопоставляются какой-то выбранной тактике лечения. Причем именно *cea\_pw()* служит для создания объектов, на основании которых далее может быть рассчитан коэффициент приростной экономической эффективности ICER одной стратегии лечения перед другой (команда *icer()*), а также кривые приемлемости экономической эффективности. Для визуализации сравнения экономической эффективности стратегий лечения в плоскости «затраты – эффективность» потребуется установка пакета *ggplot2* и запуск команды *plot\_ceplane()*, для визуализации кривых приемлемости экономической эффективности и их границ следует использовать команды *plot\_ceac()* и *plot\_ceaf()* соответственно.

Основным преимуществом пакета является наличие вишеток для построения специализированных фармакоэкономических моделей, таких как когортная дискретная модель Маркова перехода состояний здоровья пациента во времени, неоднородная по времени модель Маркова индивидуального уровня полезности, модели Маркова с полиномиальной логистической регрессией, полумарковские модели и, конечно, модели разделенного выживания. Для построения обычных дискретных марковских моделей также предварительно следует создать матрицу вероятностей перехода пациента из состояния в состояние. Матрица задается так же, как в пакете heemod, но только с использованием команды *matrix()*. В отличие от heemod, в пакете *hesim* есть дополнительная возможность задавать для проведения вероятностного анализа чувствительности модели параметры изменчивости с помощью функции генерации случайных чисел *define\_rng()*, что облегчает работу исследователя. Модель разделенной выживаемости наилучшим образом реализована именно в *hesim*, причем для ее реализации в пакете имеется своя вишетка (шаблон).

Следует отметить, что для расчета самих моделей выживаемости по выявлению предикторов перехода больного из одного состояния здоровья в другое потребуется дополнительно установить библиотеку *flexsurv* и запустить команду *flexsurvreg()*. Еще одним существенным преимуществом пакета *hesim* является возможность создания экономической модели из рассчитанной марковской модели или модели с разделенной выживаемостью с различными вариантами расчета полезности – в QALY (команда *sim\_qalys()*) или в денежных единицах (команда *sim\_costs()*).

Для проведения экономической оценки по выбору параметров, влияющих на эффективность двух или более медицинских вмешательств, за счет использования байесовских оценок при симуляции марковских моделей следует дополнительно установить библиотеку *BCEA*. Для построения многоуровневых марковских

моделей (в т.ч. скрытых) рекомендуется установить дополнительно библиотеку `tmc`.

### survHE

Библиотека `survHE` [17] по анализу выживаемости, применяемая именно в экономике здравоохранения, позволяет проводить вероятностный анализ чувствительности на основе моделей выживаемости. При использовании библиотеки могут быть получены как стандартные множительные оценки выживаемости Каплана–Мейера (дополнительно устанавливается пакет `flexsurv`), так и иерархические байесовские модели выживаемости (для этого требуется дополнительная установка пакетов `survHEhmc` и `survHEinla`).

Примечательно, что по сравнению с пакетами `heemod` и `hesim` здесь совершенно другой принцип задания матрицы вероятности переходов в различные состояния: у команды `make.transition.probs()` в качестве аргумента используется объект `fit`, полученный как расчетные значения вероятности перехода из одного состояния здоровья в другое с течением времени на основе подогнанных значений по моделям выживаемости. Пакет не имеет вишюеток.

### rdecision

Пакет `rdecision` [16] так же, как и библиотеки `heemod` и `hesim`, позволяет рассчитывать марковские и полумарковские модели, проводить вероятностный анализ чувствительности, но кроме этого он имеет возможность строить алгоритмы в виде деревьев принятия решений с риском развития определенных состояний и стоимости терапии в случае достижения пациентом этого состояния.

Для построения самого дерева используется команда `list()` с перечислением через запятую в качестве параметров заданных заранее узлов решений и ребер деревьев. Визуализация дерева осуществляется при использовании команды `drow()`. Пакет позволяет строить деревья решений с исходом как двух ребер из узла, так и трех ребер.

### missingHE

Особенностью пакета `missingHE` [13] является возможность проведения фармакоэкономического анализа при наличии пропущенных (неизвестных) данных о результатах (эффектах или затратах). Он позволяет реализовывать три варианта моделей с пропусками – модели выбора, модели смешивания и модели препятствий. Подробнее о методах изложено в работе A.J. Mason et al. [18].

Для оценивания используются алгоритмы Монте-Карло и марковских цепей, в т.ч. на основе байесовских методов. Для реализации пакета следует дополнительно установить программное обеспечение JAGS и вызвать его из R Studio (оболочки R) с помощью библиотеки `R2jags`.

## ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

Существенным преимуществом использования библиотек R перед применением Excel или других инструментов в фармакоэкономическом анализе является прозрачность, вычислительная эффективность и воспроизводимость получаемых результатов, что отмечают, например, Y. Xin et al. [19]. Однако в этом же исследовании утверждается, что при сравнении результатов, полученных в Excel и пакете `heemod` для оценки когортной модели перехода конкурирующего состояния риска, между ними обнаружены различия. При этом авторы сообщают, что написанный самостоятельно код на языке R полностью повторил результаты, полученные ранее с использованием Excel [19]. Сами они объясняют такие раз-

личия недостаточно тщательной настройкой параметров функций в `heemod`. Кроме того, нам кажется, что исследователям в области фармакоэкономики сложно рекомендовать использовать язык программирования R напрямую (в отличие от применения готовых функций скриптов библиотек), т.к. для этого необходимо знать основные принципы алгоритмизации.

Однако существует исследование, проведенное N. Green et al., в котором выработана пошаговая инструкция для специалистов по оценке экономической эффективности воздействий для перехода с расчетов в Excel к расчетам с использованием R [20]. Но авторы также утверждают, что «внедрение R для целей анализа экономической эффективности во многом зависит от способности разработчика моделей экономики здравоохранения понимать, изучать и применять навыки программирования» [20].

Похожие пошаговые рекомендации по переходу от расчетов в Excel к расчетам в R для построения моделей Маркова, входными данными для которых являются результаты анализа выживаемости (регрессия Вейбулла), представлены в работе N.R. Naylor et al. [21]. Следует отметить, что во многом такие пошаговые инструкции, по сути, выполняют функцию вишюеток. Соответственно, наличие вишюеток в пакетах `eq5dsuite`, `heemod`, `hesim`, `missingHE`, `rdecision` помогает пользователям легче построить достаточно сложные модели фармакоэкономического анализа.

Несомненным достоинством R по сравнению с Excel является возможность создания интерактивных веб-приложений с достаточно простой разработкой интерфейсных форм на клиентской стороне. Для этого используется пакет `Shiny`. Такая возможность, например, позволяет успешно проводить анализ чувствительности моделей Маркова по оценке эффективности стратегий лечения, подбирая любые параметры самостоятельно с помощью интерактивных наглядных инструментов. В исследовании R. Smith и P. Schneider [22], например, подробно показано, как написать веб-приложение с использованием библиотеки `Shiny` для обученной в `heemod` четырехуровневой марковской модели с целью демонстрации основных принципов и базовой функциональности. Примечательно, что для расчета DALY есть версия шайни-приложения по интерактивному автоматическому расчету данного индекса на основе оригинальной соответствующей библиотеки.

Еще одним преимуществом использования библиотек R для проведения фармакоэкономического анализа является относительная легкость в формировании отчетов по полученным результатам с помощью `RMarkdown`. Для этого в среде сразу создается файл с расширением `.rmd`, при компиляции которого можно сформировать отчеты в виде HTML-файлов, документов в формате `.docx` или `.pdf` (требуется предварительная установка `LaTeX`). Преимуществом таких отчетов является возможность «встраивания» результатов моделирования в виде автоматически сформированных таблиц и графиков, в т.ч. интерактивных (в HTML-отчетах).

Многие исследователи, проводя сравнение применения библиотек R с другими программными средами при проведении фармакоэкономического анализа, отмечают значительное их быстродействие [6, 7, 19]. Кроме того, для ряда функций в библиотеках возможно распараллеливание вычислений, например в пакете `missingHE`. Для этого необходимо установить дополнительно библиотеку `doParallel` и создать на компьютере дополнительный вычислительный кластер (команда `makeCluster()`).

Для удобства навигации по библиотекам R в области фармакоэкономических расчетов составлена **таблица 1**.

Несмотря на то что библиотеки в среде R удобны и эффективны при проведении фармакоэкономического анализа, у них есть суще-

Таблица 1. Обзор библиотек в среде R для проведения фармакоэкономического анализа

Table 1. Review of libraries in R environment for conducting pharmacoeconomic analysis

Библиотека / Package name	Цель анализа / Purpose of analysis	Дополнительные библиотеки / Additional packages	Наличие виньеток / Availability of vignettes
KNQ	Автоматизация опросников по оценке качества жизни / Automation of quality of life questionnaires	Не требуется / Not required	Нет / No
eq5d			Нет / No
eq5dsuite			Да / Yes
icertool	Расчет показателя ICER / ICER calculation	Не требуется / Not required	Нет / No
DALY	Расчет показателя DALY / DALY calculation	Не требуется / Not required	Нет / No
missingHE	Марковские модели при наличии пропусков / Markov models with missing values	mcmcr, VCEA	Да / Yes
heemod	Марковские и полумарковские модели, анализ чувствительности моделей / Markov and semi-Markov models, sensitivity analysis of models	VCEA, diagram, flexsurv	Да / Yes
hesim	Модели с разделенной выживаемостью / Partitioned survival models	mcm, flexsurv	Да / Yes
rdecision	Алгоритмы деревьев решений / Decision tree algorithms	DiagrammeR	Да / Yes
survHE	Анализ чувствительности на основе моделей выживаемости / Sensitivity analysis based on survival models	survHEinla, survHEhmc, INLA	Нет / No

**Примечание.** ICER (англ. incremental cost-effectiveness ratio) – коэффициент природной экономической эффективности; DALY (англ. disability-adjusted life year) – годы жизни с поправкой на инвалидность.

**Note.** ICER – incremental cost-effectiveness ratio; DALY – disability-adjusted life year.

ственный недостаток, присущий всем ресурсам с открытым кодом. Поскольку пакеты являются авторскими разработками, авторы библиотек могут вносить изменения, не предупреждая об этом пользователей, в т.ч. полностью удалить библиотеку из репозитория.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Проведенный критический обзор инструментов, доступных в среде R, позволяет более эффективно подходить к выбору методов фармакоэкономического анализа и библиотек, мак-

симально полно удовлетворяющих потребностям анализа и визуализации расчетов. Гибкость настройки инструментов в R обеспечивает возможность проводить анализ практически любой сложности. Наличие у пакетов готовых виньеток максимально облегчает работу за счет готовых фреймворков (шаблонов). Так, например, виньетка пакета hesim позволяет построить фармакоэкономическую неоднородную по времени модель Маркова индивидуального уровня полезности, что особенно актуально в условиях развития персональной медицины.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 25.08.2024 В доработанном виде: 12.09.2024 Принята к печати: 23.09.2024 Опубликована онлайн: 27.09.2024	Received: 25.08.2024 Revision received: 12.09.2024 Accepted: 23.09.2024 Published online: 27.09.2024
<b>Вклад авторов</b>	<b>Authors' contribution</b>
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных. Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data. All authors have read and approved the final version of the manuscript
<b>Конфликт интересов</b>	<b>Conflict of interests</b>
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов	The authors declare no conflict of interests
<b>Финансирование</b>	<b>Funding</b>
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки	The authors declare no funding
<b>Этические аспекты</b>	<b>Ethics declarations</b>
Неприменимо	Not applicable
<b>Комментарий издателя</b>	<b>Publisher's note</b>
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content
<b>Права и полномочия</b>	<b>Rights and permissions</b>
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование статьи регулируется исключительно условиями Договора и действующим законодательством	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of the publishing agreement and applicable law

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ademi Z., Kim H., Zomer E., et al. Overview of pharmacoeconomic modelling methods. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 75 (4): 944–50. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04421.x>.
- Menn P., Holle R. Comparing three software tools for implementing markov models for health economic evaluations. *PharmacoEconomics*. 2009; 27 (9): 745–53. <https://doi.org/10.2165/11313760-000000000-00000>.
- Vo T.H., Charpiat B., Chanoine S., et al. CLEO: a multidimensional tool to assess clinical, economic and organisational impacts of pharmacists' interventions. *Eur J Hosp Pharm*. 2021; 28: 193–200. <https://doi.org/10.1136/ejhp-2020-002642>.
- Hart R., Burns D., Ramaekers B., et al. R and Shiny for cost-effectiveness analyses: why and when? A hypothetical case study. *PharmacoEconomics*. 2020; 38 (7): 765–76. <https://doi.org/10.1007/s40273-020-00903-9>.
- Tosh J., Wailoo A. Review of software for decision modelling. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2008: 19. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425836/pdf/Bookshelf\\_NBK425836.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425836/pdf/Bookshelf_NBK425836.pdf) (accessed 27.05.2024).
- Incerti D., Thom H., Baio G., Jansen J.P. R you still using excel? The advantages of modern software tools for health technology assessment. *Value Health*. 2019; 22 (5): 575–9. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.01.003>.
- Hollman C., Paulden M., Pechlivanoglou P., McCabe C. A comparison of four software programs for implementing decision analytic cost-effectiveness models. *PharmacoEconomics*. 2017; 35 (8): 817–30. <https://doi.org/10.1007/s40273-017-0510-8>.
- Brusaca L.A. KHQ: methods for calculating 'KHQ' scores and 'KHQ5D' utility index scores. Available at: <https://doi.org/10.32614/CRAN.package.KHQ> (accessed 15.12.2023).
- Morton F., Nijjar J.S. Eq5d: methods for analysing 'EQ-5D' data and calculating 'EQ-5D' index scores. Available at: <https://doi.org/10.32614/CRAN.package.eq5d> (accessed 14.06.2024).
- Rand K., Schlackow I., Estévez-Carrillo A. Eq5dsuite: manipulating and analysing EQ-5d data. Available at: <https://doi.org/10.32614/CRAN.package.eq5dsuite> (accessed 14.06.2024).
- Epstein D., Perez-Troncoso D. Icertool: calculate and plot ICER. Available at: <https://doi.org/10.32614/CRAN.package.icertool> (accessed 14.06.2024).
- Develesschauer B., McDonald S., Haagsma J., et al. DALY: the DALY calculator – graphical user interface for probabilistic DALY calculation in R. Available at: <https://doi.org/10.32614/CRAN.package.DALY> (accessed 14.06.2024).
- Gabrio A. MissingHE: missing outcome data in health economic evaluation. Available at: <https://doi.org/10.32614/CRAN.package.missingHE> (accessed 14.06.2024).
- Zarca K., Filipovic-Pierucci A., Wiener M., et al. Heemod: Markov models for health economic Evaluations. Available at: <https://doi.org/10.32614/CRAN.package.heemod> (accessed 14.06.2024).
- Incerti D., Jansen J.P., Clements M., et al. Hesim: health economic simulation modeling and decision analysis. Available at: <https://doi.org/10.32614/CRAN.package.hesim> (accessed 14.06.2024).
- Sims A., Fairbairn K., Cognigni P. Rdecision: decision analytic modelling in health economics. Available at: <https://doi.org/10.32614/CRAN.package.rdecision> (accessed 14.06.2024).
- Baio G., Berardi A., Cooney P., et al. SurvHE: survival analysis in health economic evaluation. Available at: <https://doi.org/10.32614/CRAN.package.survHE> (accessed 14.06.2024).
- Mason A.J., Gomes M., Grieve R., Carpenter J.R. A Bayesian framework for health economic evaluation in studies with missing data. *Health Econ*. 2018; 27 (11): 1670–83. <https://doi.org/10.1002/hec.3793>.
- Xin Y., Gray E., Robles-Zurita J.A., et al. From spreadsheets to script: experiences from converting a scottish cardiovascular disease policy model into R. *Appl Health Econ Health Policy*. 2022; 20 (2): 149–58. <https://doi.org/10.1007/s40258-021-00684-y>.
- Green N., Lamrock F., Naylor N., et al. Health economic evaluation using Markov models in R for Microsoft Excel users: a tutorial. *PharmacoEconomics*. 2023; 41 (1): 5–19. <https://doi.org/10.1007/s40273-022-01199-7>.
- Naylor N.R., Williams J., Green N., et al. Extensions of health economic evaluations in R for Microsoft Excel users: a tutorial for incorporating heterogeneity and conducting value of information analyses. *PharmacoEconomics*. 2023; 41 (1): 21–32. <https://doi.org/10.1007/s40273-022-01203-0>.
- Smith R., Schneider P. Making health economic models Shiny: a tutorial. *Wellcome Open Res*. 2020; 5: 69. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15807.2>.

## Сведения об авторах / About the authors

Лакман Ирина Александровна, к.т.н. / *Irina A. Lakman*, PhD – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9876-9202>. WoS ResearcherID: K-6878-2017. Scopus Author ID: 57192164952. eLibrary SPIN-code: 4521-9097. E-mail: [lackmania@mail.ru](mailto:lackmania@mail.ru).

Сладков Роман Игоревич / *Roman I. Sladkov* – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7190-7529>. eLibrary SPIN-code: 7900-8205.

Тимирьянова Венера Маратовна, д.э.н. / *Venera M. Timiryanova*, Dr. Sci. Econ. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1004-0722>. WoS ResearcherID: N-3449-2015. Scopus Author ID: 57194428883. eLibrary SPIN-code: 1449-1716.