



R-HTA in LMICs

Increasing accessibility to R for HTA in LMICs

23rd February 2022



Challenges Modelling COVID-19: Excell vs R

Ivan Ricardo Zimmermann

Epidemiology & Bioeststatistics



University of Brasilia

Department of Public Health

11 de novembro de 2021


Projection of COVID-19 intensive care hospitalizations in the Federal District, Brazil: an analysis of the impact of social distancing measures

doi: 10.1590/S1679-49742020000500022

Ivan Zimmermann¹ –  orcid.org/0000-0001-7757-7519

Mauro Sanchez¹ –  orcid.org/0000-0002-0472-1804

Jonas Brant¹ –  orcid.org/0000-0003-2248-9102

Domingos Alves² –  orcid.org/0000-0002-0800-5872

¹Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde, Brasília, DF, Brasil

²Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil

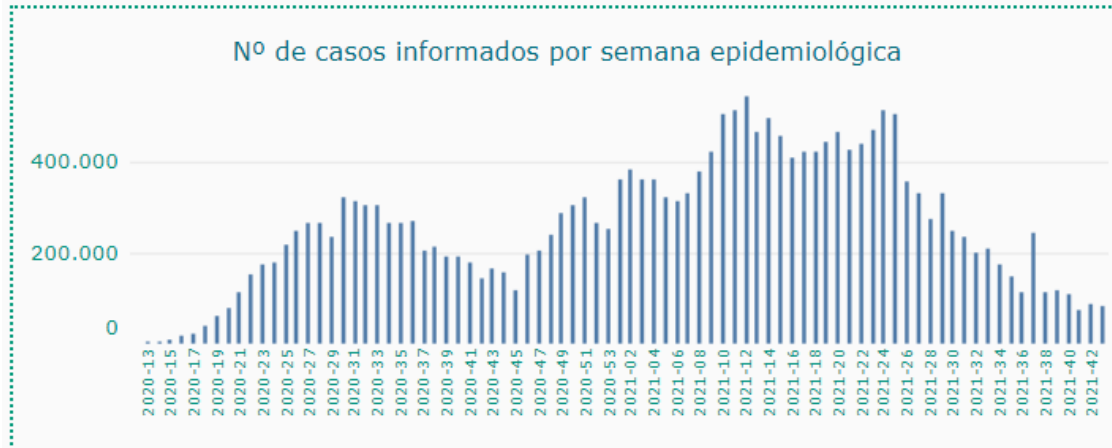
<https://doi.org/10.1590/S1679-49742020000500022>



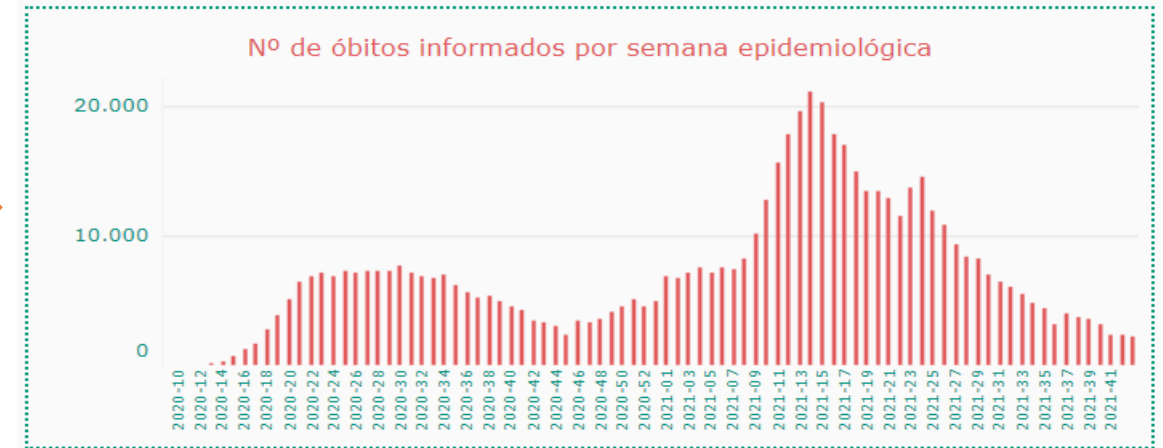
Non-pharmacological interventions

“Non-pharmacological interventions (NPIs) include personal protection measures, environmental interventions, **social distancing** and travel-related policies” (OPAS,2020)

Cases by week in Brazil



Deaths by week in Brazil



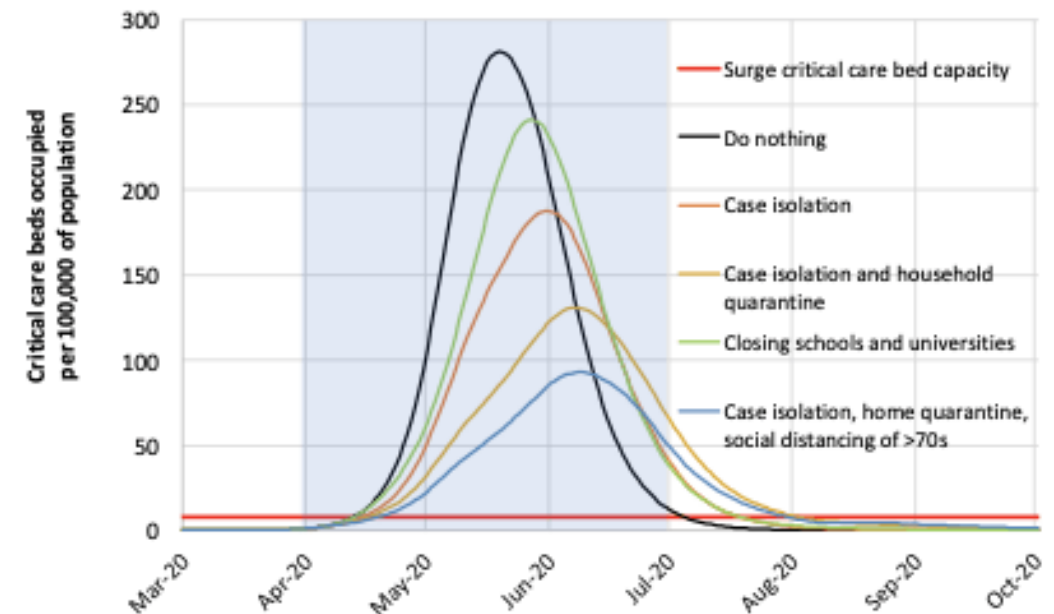
Mathematical modeling

The mathematical model that led the UK to fight Covid-19

“The British government's strategy against the coronavirus was based on "mitigating" the pandemic and "herd immunization", or infection of a large part of the population, which in theory would develop herd immunity with the aim of protecting all citizens.”(G1, 2020)

“[...] the model shows that the peak of contagion will be reached in three months, it will infect about 80% of the population and leave 510 thousand dead in the UK and about 2.2 million in the US.” (G1, 2020)

Imperial College London



Fonte: Ferguson, 2020

Methods

Design

Case study, based on Scenario Analysis

Local

All administrative regions of the Federal District, whose total population was estimated at 3,223,048 inhabitants in 2020

Analysis scenarios

Scenario A - COVID-19 spread profile with no adherence to social distancing measures

Scenario B - COVID-19 spread profile maintaining adherence to social distancing

Scenario C - COVID-19 spread profile based on the observed dynamics of a falling level of social distancing



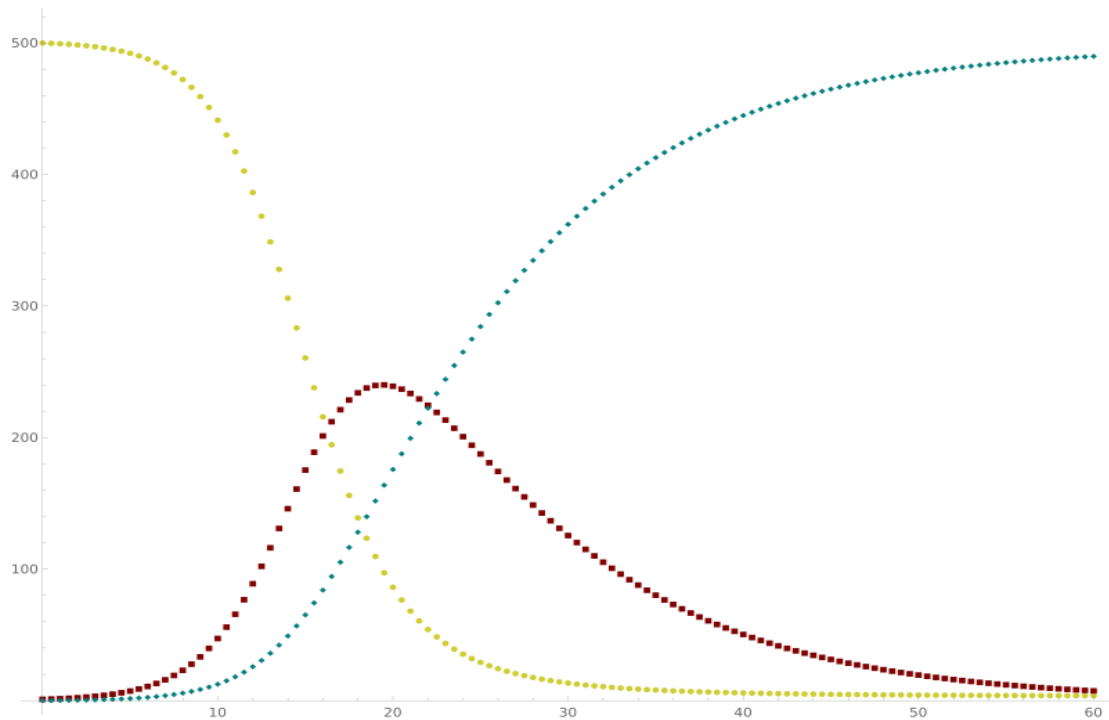
Fonte: Wikipedia, 2020

Compartmental models in Epidemiology

The SIR [Kermack-McKendrick model](#).



The SIR model

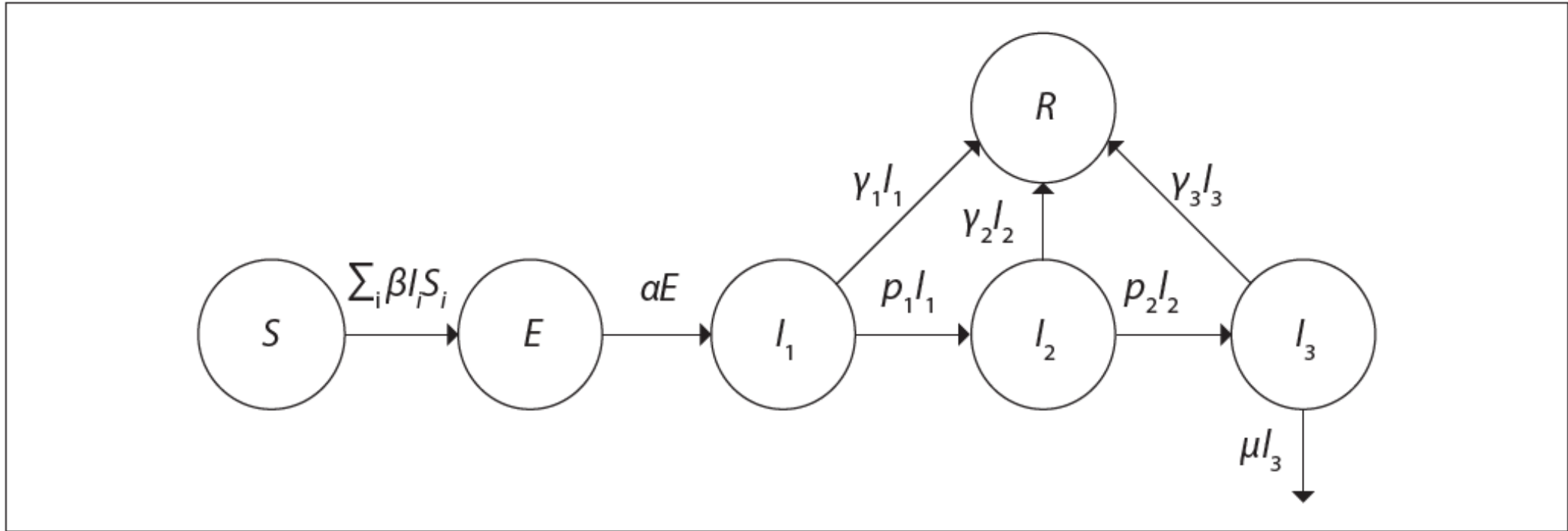


$$\dot{S}(t) = -\frac{\beta}{N} I(t) S(t)$$

$$\dot{I}(t) = \frac{\beta}{N} I(t) S(t) - \gamma I(t)$$

$$\dot{R}(t) = \gamma I(t)$$

The **SEIR** model



Source: Adapted from Hill.¹⁵

Figure 1 – Representation of the structure of the compartmental dynamic model used

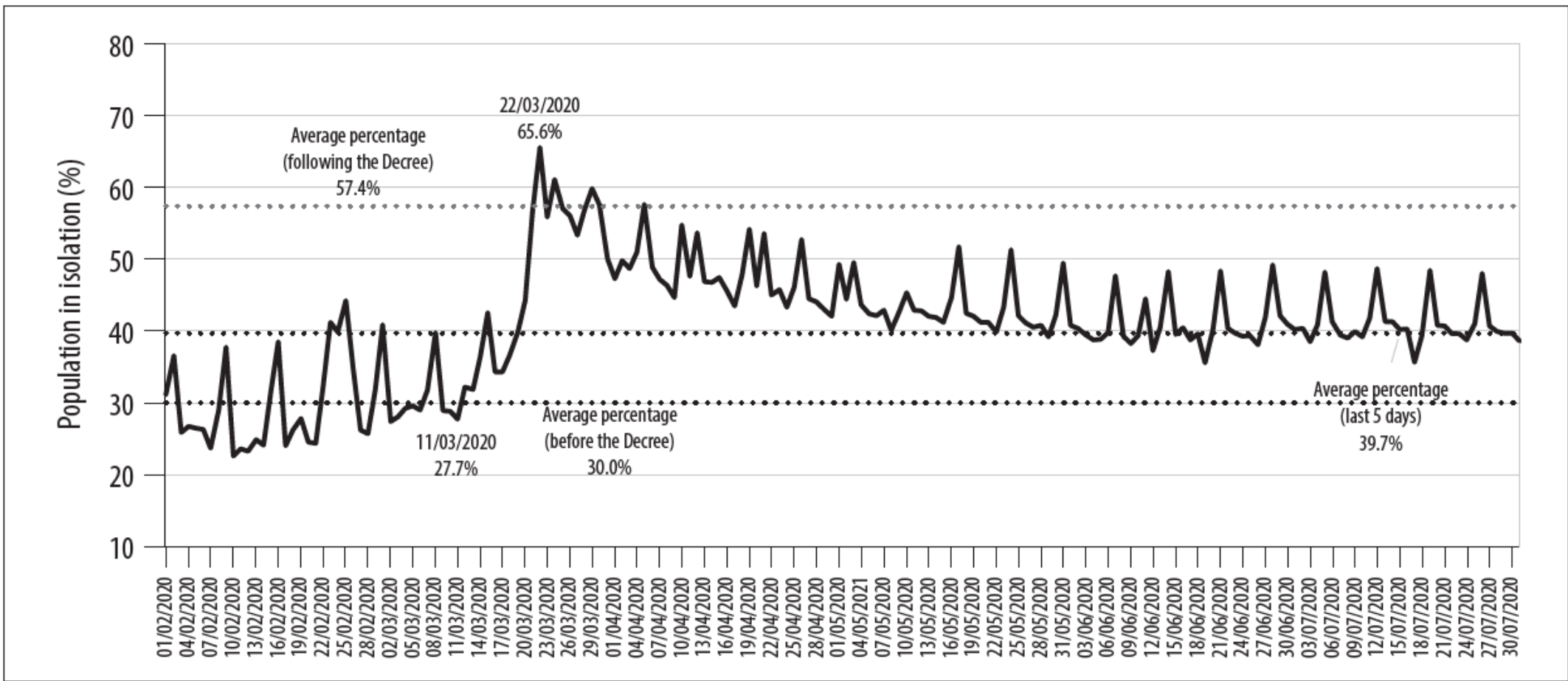
Parameters

Table 1 – List of values, parametric uncertainties, distributions and sources of the main parameters of the model of the spread of COVID-19 in the Federal District, Brazil

Parameter	Point estimation	Lower limit	Upper limit	Probability function	Description	Source
Incubation (days)	5.10	4.50	5.80	Lognormal	Incubation time	Sanches et al. ²⁶
Duration – mild (days)	3.65	3.21	4.09	Gama	Duration of condition until isolation or hospitalization	Linton et al. ²⁷
Severe clinical picture (%)	4.57	2.72	9.32	Beta	Proportion of infected people who will have severe or critical clinical picture (hospitalization)	Verity et al. ²⁸
Length of hospitalization (days)	8.00	6.00	10.00	Lognormal	Average length of hospitalization in a ward	Ferguson et al. ²⁹
ICU ^a hospitalization (%)	46.30	44.31	48.06	Beta	Percentage of severe patients needing intensive care	Epidemiological Bulletins ¹⁹
Time in ICU ^a (days)	9.00	6.00	13.00	Lognormal	Average length of hospitalization in ICU ^a	Grasselli et al. ³⁰
Lethality (%)	0.576	0.315	1.140	Beta	Lethality of infected people adjusted for the region	Verity et al. ²⁸
Time until death (days)	17.80	16.02	19.58	Lognormal	Average time from symptom onset to death	Verity et al. ²⁸
ICU ^a mortality (%)	27.23	12.85	47.81	Not applicable	Probability of death in ICU ^a	Calibrated by lethality

a) ICU: intensive therapy unit.

Calibration



Source: InLoco public database data.¹¹

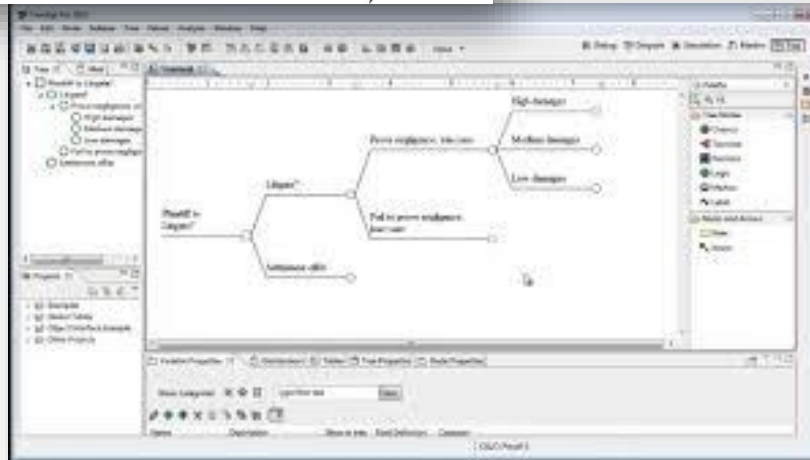
Figure 2 – Evolution of percentage social isolation in relation to the implementation date of COVID-19 combat measures in the Federal District, Brazil

Supplementary Material 3 – Time series of cumulative confirmed COVID-19 cases, intensive care hospitalizations, number of deaths and percentage social isolation in the Federal District, Brazil

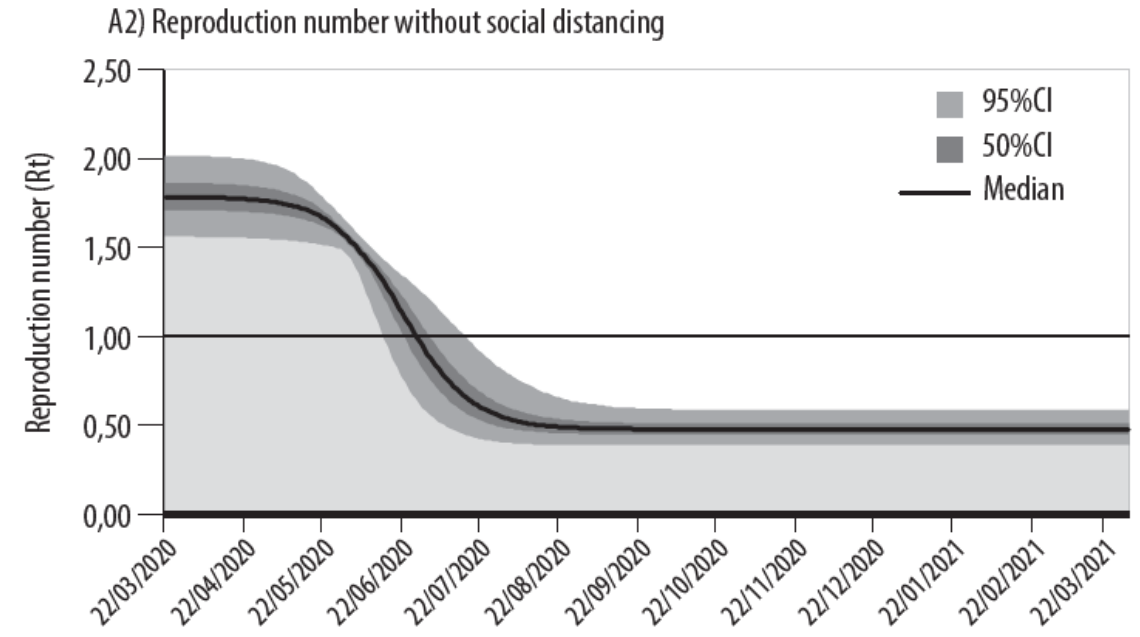
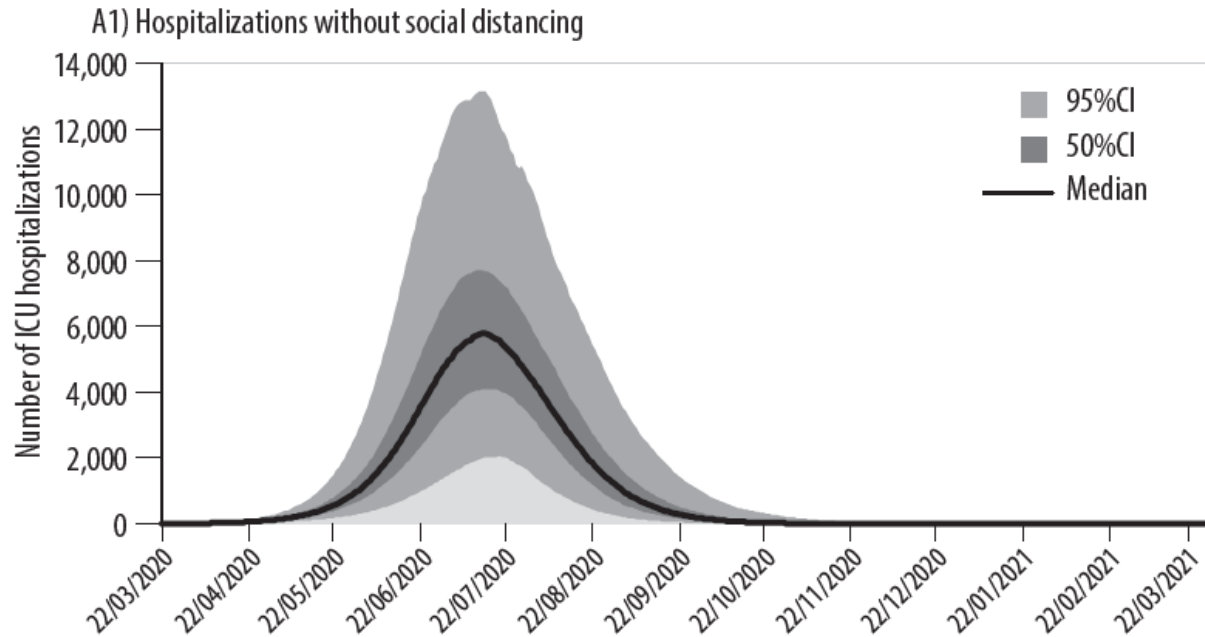
Date	Cumulative cases	ICU ^a hospitalizations	Cumulative deaths	Percentage isolation
1/3/2020	1	—	—	0.4090
2/3/2020	1	—	—	0.2740
3/3/2020	1	—	—	0.2810
4/3/2020	1	—	—	0.2930
5/3/2020	1	—	—	0.2960
6/3/2020	1	—	—	0.2900
7/3/2020	1	—	—	0.3180
...				
15/5/2020	3.786	86	55	0,4120
16/5/2020	4.140	84	56	0,4472
17/5/2020	4.368	116	59	0,5176
18/5/2020	4.618	121	66	0,4248
19/5/2020	4.853	125	72	0,4205
20/5/2020	5.271	142	78	0,4120
21/5/2020	5.542	138	84	0,4121



How?



Results



Maintaining an average level of social isolation of 30.0%, as the simulations reached a peak of **6,214 ICU admissions** (IQR: 4,618 to 8,415) on the probable date of 7/14/2020 (IQR: 7/9/2020). 2020) on 7/20/2020).

Until June 2020, the Federal District had a **total of 1,534 adult ICU beds**. Demand greater than the number of public ICU beds registered would be maintained for at least 125 days (IIQ: 115 to 135)

Challenges with Excel?

Is it transparent?

On some level yes, but there is limited interpretation

Modelo de Projeção da Demanda por leitos de UTI por COVID-19 [Demand for critical care beds during COVID-19 Model]

Published: 8 September 2020 | Version 3 | DOI: 10.17632/bypzkmwnrv.3

Contributor: Ivan Zimmermann

Description

17-04-2020: Esta proposta de análise faz uso de projeções com um modelo modelo compartimental SEIR baseado em iniciativas anteriores (ver aba referências). A partir dos dados de entrada na aba Modelo, são conduzidas as projeções. [This spreadsheet do projections with a SEIR compartment based on previous initiatives (see references tab). Results are based on the input data on the Model tab]

25-05-2020: Nova versão do modelo com correções e atualizações. Nesta versão:

- Incluída a condução de simulações de Monte Carlo
- Estimativas de transmissão de acordo nível de isolamento social disponibilizado por InLoco (<https://mapabrasileirodacovid.inloco.com.br>)

17-08-2020: Nova versão do modelo com atualizações. Nesta versão:


- O Fator de calibração (τ) ajustado de acordo com a série histórica do nível de isolamento social disponibilizado por InLoco (<https://mapabrasileirodacovid.inloco.com.br>) e do número acumulado de óbitos por Covid-19 no Distrito Federal até a data de 30/07/2020

[Download All 11 MB](#)

Files

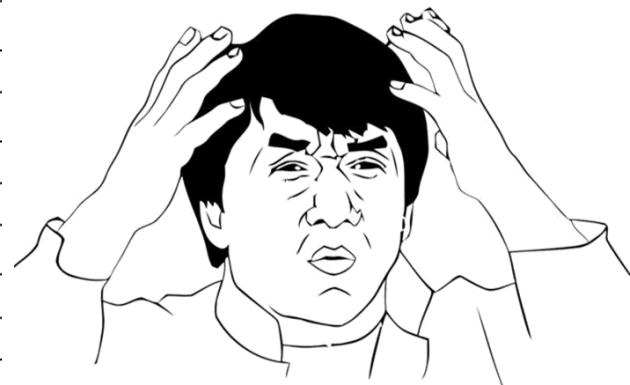


Zimmermann_et_al_Modelo_SEIIRD_COVID_Demanda_Hospitalar_DF_Isolamento_17_08_2020.xlsm

11 MB 

Zimmermann, Ivan (2020), “Modelo de Projeção da Demanda por leitos de UTI por COVID-19 [Demand for critical care beds during COVID-19 Model]”, Mendeley Data, V3, doi: 10.17632/bypzkmwnrv.3

Modelo							
t	Data	Suscetíveis	Expostos	Infectado (I ₁)	Infectado (I ₂)	Infectado (I ₃)	Recuperados
0	22/03/2020	3221203	1307	527	10	1	0
1	23/03/2020	3220888	1296	724	18	1	121
2	24/03/2020	3220512	1348	869	29	2	288
3	25/03/2020	3220129	1394	992	42	3	488
4	26/03/2020	3219771	1403	1096	56	5	717
5	27/03/2020	3219462	1361	1176	70	7	971
6	28/03/2020	3219133	1350	1226	84	10	1244
7	29/03/2020	3218792	1354	1261	97	13	1529
8	30/03/2020	3218443	1364	1289	110	16	1823
9	31/03/2020	3218089	1377	1312	122	19	2125
10	01/04/2020	3217732	1390	1332	133	23	2432
11	02/04/2020	3217377	1398	1351	144	26	2745
12	03/04/2020	3217025	1400	1368	153	30	3063



f_x

=X8 + ((PROCV(V8;AZ7:BG312;6;FALSO))*W8*Y8)+((PROCV(V8;AZ7:BG312;7;FALSO))*W8*Z8)+((PROCV(V8;AZ7:BG312;8;FALSO))*W8*AA8) -alfa*X8

Challenges with Excel?

Is it transparent?

On some level yes, but limited interpretation

Is it Safe?

Not at all...Prone to errors (typo) and no backups (when dealing with on VBA)

Based on a true story.

Modelo							
t	Data	Suscetíveis	Expostos	Infectado (I ₁)	Infectado (I ₂)	Infectado (I ₃)	Recuperados
0	22/03/2020	3221544	977	516	10	1	0
1	23/03/2020	3221264	1013	609	19	1	141
2	24/03/2020	3220966	#NOME?	684	30	2	308
3	25/03/2020	3220669	#NOME?	#NOME?	41	3	496
4	26/03/2020	#NOME?	#NOME?	#NOME?	#NOME?	5	#NOME?
5	27/03/2020	#NOME?	#NOME?	#NOME?	#NOME?	#NOME?	#NOME?
6	28/03/2020	#NOME?	#NOME?	#NOME?	#NOME?	#NOME?	#NOME?
7	29/03/2020	#NOME?	#NOME?	#NOME?	#NOME?	#NOME?	#NOME?
8	30/03/2020	#NOME?	#NOME?	#NOME?	#NOME?	#NOME?	#NOME?
9	31/03/2020	#NOME?	#NOME?	#NOME?	#NOME?	#NOME?	#NOME?
10	01/04/2020	#NOME?	#NOME?	#NOME?	#NOME?	#NOME?	#NOME?
11	02/04/2020	#NOME?	#NOME?	#NOME?	#NOME?	#NOME?	#NOME?
12	03/04/2020	#NOME?	#NOME?	#NOME?	#NOME?	#NOME?	#NOME?
13	04/04/2020	#NOME?	#NOME?	#NOME?	#NOME?	#NOME?	#NOME?

It takes several weeks (or even months) to build your model. But, it only takes **seconds to destroy** it (ie: running a wrong VBA code)...

So, remember to save dozens (or even hundreds) of **backup versions**...

Nome

- Modelo_SEIR_COVID_Demanda_Hospitalar_v_5.xlsx
- Modelo_SEIR_COVID_Demanda_Hospitalar_v_4.xlsx
- Modelo_SEIR_COVID_Demanda_Hospitalar_v_3.xlsx
- Modelo_SEIIRD_COVID_Demanda_Hospitalar_v1.xlsx
- Modelo_SEIIRD_COVID_Demanda_Hospitalar_v_backup.xlsx
- Modelo_SEIIRD_COVID_Demanda_Hospitalar_v_7.xlsx
- Modelo_SEIIRD_COVID_Demanda_Hospitalar_v_6.xlsx
- Modelo_SEIIRD_COVID_Demanda_Hospitalar_v_5.xlsx
- Modelo_SEIIRD_COVID_Demanda_Hospitalar_v_4.xlsx
- Modelo_SEIIRD_COVID_Demanda_Hospitalar_v_3.xlsx
- Modelo_SEIIRD_COVID_Demanda_Hospitalar_v_2.xlsx
- Modelo_SEIIRD_COVID_Demanda_Hospitalar_v_1.xlsx
- Modelo_SEIIRD_COVID_Demanda_Hospitalar_MC_v3.xlsx
- Modelo_SEIIRD_COVID_Demanda_Hospitalar_MC_v2.xlsx
- Modelo_SEIIRD_COVID_Demanda_Hospitalar_MC_v1.xlsx
- Modelo_SEIIRD_COVID_Demanda_Hospitalar_Geral.xlsx
- Modelo_SEIIRD_COVID_Demanda_Hospitalar_Analise_Manual_v_1.xlsx

```

1 #####
2 # Script para modelo de transição dinâmica na COVID-19 (SEIRO) #
3 # Última atualização em: 25/11/2020 (ivanzricardo@gmail.com) #
4 #####
5
6 #Chamar os pacotes
7 library(deSolve) # solução das equações do modelo
8 library(reshape2) # transformação da estrutura dos dados
9 library(ggplot2) # pacote pro gráfico
10
11 ## ENTRADAS
12
13 #Definindo os valores das e
14 #valores digitados
15 N <- 3000000 # Entrada da
16 Rt <- 0.8 # Número de repr
17 infectados_ini <- 6000 # Nú
18 recuperados_ini <- 220000 #
19 obitos_ini <- 4000 # Número
20 tempo_incubacao <- 3 # Temp
21 tempo_infectante <- 5 # Tem
22 tempo_morte <- 10 # Tempo m
23 letalidade <- 0.015 # Taxa
24 horizonte <- 60 # Duração d
25
26 ## MODELO
27 #Definindo os parâmetros no modelo
28 estados_iniciais <- c(S = suscetiveis_ini,
29                       E = expostos_ini,
30                       I = infectados_ini,
31                       R = recuperados_ini,
32                       O = obitos_ini
33                       )
34
35 parametros <- c(lambda = lambda, gama = gama, mu = mu, beta = beta, N = N, Rt = Rt)
36
37 tempo <- seq(from = 0, to = horizonte, by = 1)
38
39 #Definindo as equacoes do modelo
40 modelo_siro <- function(tempo, estado, parametros) {
41
42   with(as.list(c(estado, parametros)), {
43     #Equacoes diferenciais
44     dS <- - beta*I/N * S
45     dE <- beta*I/N * S - lambda*E
46     dI <- lambda*E - gama * (1-letalidade)*I - mu * (letalidade)*I
47     dR <- gama * (1-letalidade)*I
48     dO <- mu * (letalidade)*I
49
50     return(list(c(dS,dE,dI, dR, dO)))
51   })
52 }
53
54 }

```

The whole model in less than 30 lines of code...

```

1 #####
2 # Script para modelo de transição dinâmica na COVID-19 (SEIRO) #
3 # Última atualização em: 25/11/2020 (ivanzricardo@gmail.com) #
4 #####
5
6 #Chamar os pacotes
7 library(deSolve) # solução das equações do modelo
8 library(MASS) # Definindo os parâmetros no modelo
9 library(MASS) estados_iniciais <- c(S = suscetiveis_ini,
10                                     # Definindo os parâmetros no modelo
11                                     # Definindo os parâmetros no modelo
12                                     estados_iniciais <- c(S = suscetiveis_ini,
13                                     E = expostos_ini,
14                                     # Definindo os parâmetros no modelo
15                                     N = N, Rt = Rt)
16 Rt <- 0.45
17 infectados_ini <- 1
18 recupera_ini <- 0
19 obitos_ini <- 0
20 tempo_inicial <- 0
21 tempo_inicial <- 0
22 tempo_momento <- 0
23 letalidade <- 0
24 horizonte <- 100
25
26 #####
27 # Definindo os parâmetros do modelo
28 # Definindo os parâmetros do modelo
29 # Definindo os parâmetros do modelo
30 # Definindo os parâmetros do modelo
31 # Definindo os parâmetros do modelo
32 # Definindo os parâmetros do modelo
33 # Definindo os parâmetros do modelo
34 # Definindo os parâmetros do modelo
35 # Definindo os parâmetros do modelo
36 # Definindo os parâmetros do modelo
37 # Definindo os parâmetros do modelo
38 # Definindo os parâmetros do modelo
39 # Definindo os parâmetros do modelo
40 # Definindo os parâmetros do modelo
41 # Definindo os parâmetros do modelo
42 # Definindo os parâmetros do modelo
43 # Definindo os parâmetros do modelo
44 # Definindo os parâmetros do modelo
45 # Definindo os parâmetros do modelo
46 # Definindo os parâmetros do modelo
47 # Definindo os parâmetros do modelo
48 # Definindo os parâmetros do modelo
49 # Definindo os parâmetros do modelo
50 # Definindo os parâmetros do modelo
51 # Definindo os parâmetros do modelo
52 # Definindo os parâmetros do modelo
53 # Definindo os parâmetros do modelo
54 # Definindo os parâmetros do modelo
55 # Definindo os parâmetros do modelo
56 # Definindo os parâmetros do modelo
57 # Definindo os parâmetros do modelo
58 # Definindo os parâmetros do modelo
59 # Definindo os parâmetros do modelo
60 # Definindo os parâmetros do modelo

```

Several models in the same script

Challenges with Excel?

Is it transparent?



On some level yes, but there is limited interpretation

Is it Safe?

Not at all...Prone to errors (typo) and no backups (when dealing with on VBA)

Is it “updatable”?

Not at all...each update requires hard manipulation work

 Dados disponíveis Insira seus dados

Abrangência

- ☒ Brasil
- ☐ Unidade Federada
- ☐ Capital
- ☐ Município

Período:

2020-01-01 to 2021-11-17

Simulação

- ☒ Padrão
- ☐ Personalizada

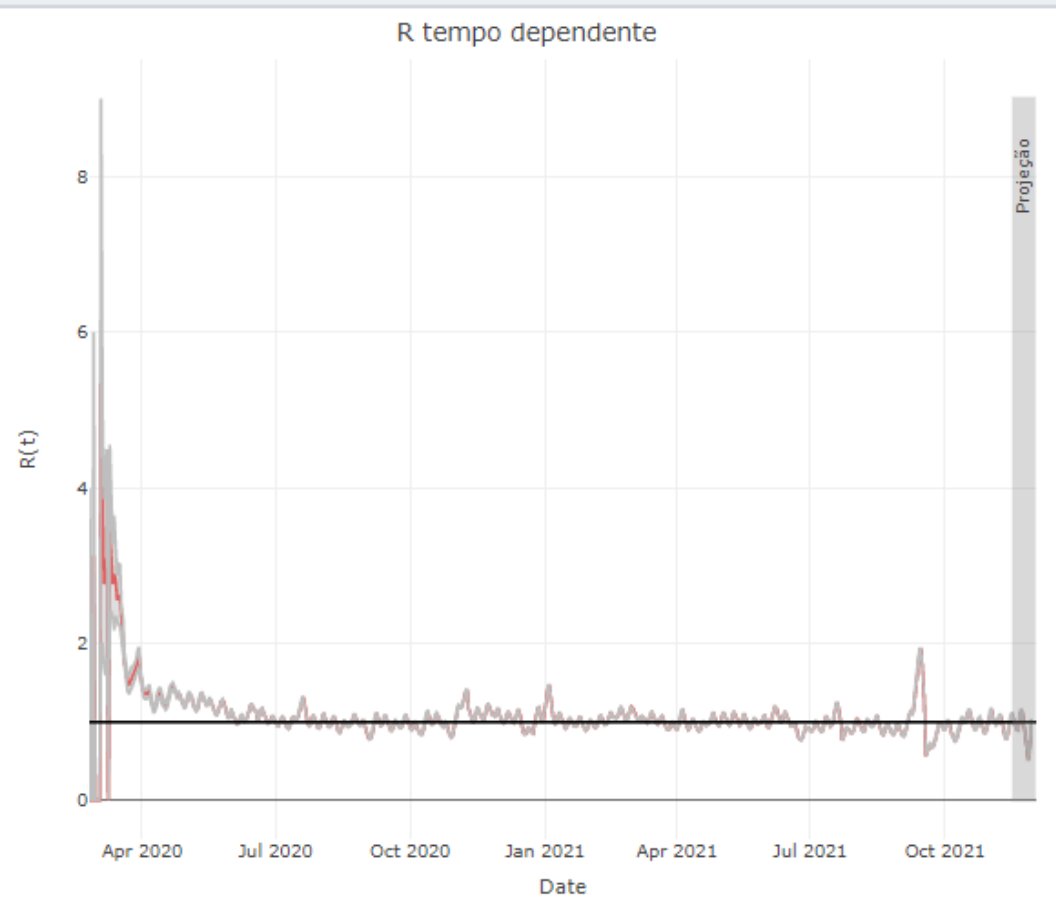
Suporte: Sala de Situação - FS/UNB

Calculadora do Número Efetivo de Reprodução Tempo Dependente

Esta calculadora estima o número básico de reprodução tempo dependente - $R(t)$.

A estimativa do $R(t)$ é uma medida chave de quão rápido o vírus está se espalhando numa determinada população. Corresponde ao número médio de pessoas infectadas por uma pessoa infecciosa. Se o $R(t)$ estiver acima de 1,0, indica que o vírus está espalhando rapidamente na população e quando o $R(t)$ está abaixo de 1,0, indica que o vírus está sob controle.

Importante destacar que a análise somente do $R(t)$ não caracteriza um determinado território em relação à gravidade, você deve levar em consideração o $R(t)$ e o número absoluto de casos. Por exemplo, um estado com 1000 novos casos por dia e $R(t) = 1,0$ está provavelmente em pior situação do que um estado com 10 novos casos por dia e $R(t) = 1,1$. O pior cenário é $R(t) \gg 1$ e muitos casos novos por dia.



SALA DE
SITUAÇÃO
FS/UNB

<https://sds.unb.br/calculadora-epidemiologica/>

Take-home messages

- Excel remains a powerful tool in modeling and is easily accepted by decision makers.
- However, it is important to consider its limitations, especially in relation to its weaknesses in transparency, data security and automation.
- Reproducible models, like R models can deal better with these limitations



Referências

Edlin R, McCabe C, Hulme C, Hall P, Wright J. Cost Effectiveness Modelling for Health Technology Assessment: A Practical Course. ADIS, 2015. 208 p

Ferguson et al. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID19 mortality and healthcare demand. 16 Mar 2020; doi.org/10.25561/77482

G1. Coronavírus: O que diz o modelo matemático que levou o Reino Unido a mudar radicalmente combate à Covid-19, 2020. Disponível em: <https://g1.globo.com/bemestar/coronavirus/noticia/2020/03/19/coronavirus-o-que-diz-o-modelo-matematico-que-levou-o-reino-unido-a-mudar-radicalmente-combate-a-covid-19.ghtml>

Goeree R. HTA, Modeling and MCDM for Decision Makers. McMaster University, 2014

Ribeiro et al. Diretriz metodológica para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no Brasil. J Bras Econ Saúde 2016;8(3): 174-184

Soarez et al. Modelos de decisão para avaliações econômicas de tecnologias em saúde. Ciênc. saúde coletiva vol.19 no.10 Rio de Janeiro out. 2014

OPAS. Considerações sobre medidas de distanciamento social e medidas relacionadas com as viagens no contexto da resposta à pandemia de COVID-19. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52045>



KEEP
CALM
AND
TRUST THE
MODEL



Obrigado!

ivan.zimmermann@unb.br



Laboratório de Estudos Farmacêuticos da Unb - Lefar
Campus Universitário Darcy Ribeiro, Brasília-DF | CEP
70910-900

<https://www.lefarunb.com.br/>