

# Použití Coxova modelu a logistické regrese pro odhad účinnosti vakcín

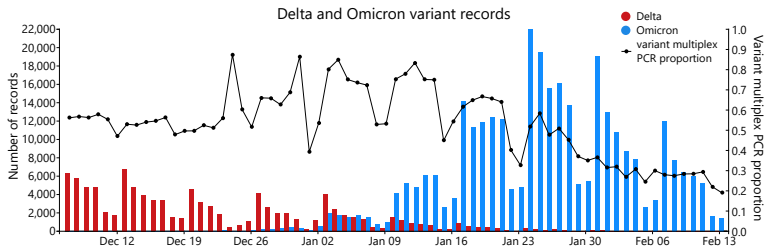
Martin Šmíd, ÚTIA AV ČR, Tamara Barusová, IBA s.r.o.

a kolektiv sdružený okolo BISOP, MUNI a ÚZIS

Workshop MUNI Brno

10. února 2023

# Téma 1: Efektivita vakcín/ochrana předchozí infekcí



V roce 2021 se objevila řada vakcín proti COVIDu.

**Otázka:** Jak efektivní vakcíny jsou a jakou ochranu poskytují předchozí infekce?

**Pokus o odpověď:** Šmíd et al., 2022, Journal of Infectious Diseases, 2022.

## "Učebnicový" Coxův model

$$\underbrace{\lambda(t|X)}_{\text{míra rizika události}} = \underbrace{\lambda_0(t)}_{\text{základní riziko}} \exp\left\{ \underbrace{\beta}_{\text{koeficienty}} \underbrace{X}_{\text{kovaříaty}} \right\}, \quad X, \beta \in \mathbb{R}^n$$

# "Učebnicový" Coxův model

$$\underbrace{\lambda(t|X)}_{\text{míra rizika události}} = \underbrace{\lambda_0(t)}_{\text{základní riziko}} \exp\left\{ \underbrace{\beta}_{\text{koeficienty}} \underbrace{X}_{\text{kovariáty}} \right\}, \quad X, \beta \in \mathbb{R}^n$$

- Typicky: událost (outcome) – smrt, základní riziko – obvyklý průběh nemoci,  $X$  – kovariáty

# "Učebnicový" Coxův model

$$\underbrace{\lambda(t|X)}_{\text{míra rizika události}} = \underbrace{\lambda_0(t)}_{\text{základní riziko}} \exp\left\{ \underbrace{\beta}_{\text{koeficienty}} \underbrace{X}_{\text{kovariáty}} \right\}, \quad X, \beta \in \mathbb{R}^n$$

- ▶ Typicky: událost (outcome) – smrt, základní riziko – obvyklý průběh nemoci,  $X$  – kovariáty
- ▶ Implicitní předpoklady:
  1. "je to u všech lidí (až na kovariáty) stejně",
  2. příspěvky kovariát k riziku se násobí (odpovídá předpokladu podmíněné nezávislosti),
  3. příspěvky kovariát k riziku se v čase nemění (proto "proportional hazard" – poměr příspěvků bude v čase stejný)
  4. závislost je skutečně log-lineární (netýká se kategoriálních  $X$ )

# "Učebnicový" Coxův model

$$\underbrace{\lambda(t|X)}_{\text{míra rizika události}} = \underbrace{\lambda_0(t)}_{\text{základní riziko}} \exp\left\{ \underbrace{\beta}_{\text{koeficienty}} \underbrace{X}_{\text{kovariáty}} \right\}, \quad X, \beta \in \mathbb{R}^n$$

- ▶ Typicky: událost (outcome) – smrt, základní riziko – obvyklý průběh nemoci,  $X$  – kovariáty
- ▶ Implicitní předpoklady:
  1. "je to u všech lidí (až na kovariáty) stejně",
  2. příspěvky kovariát k riziku se násobí (odpovídá předpokladu podmíněné nezávislosti),
  3. příspěvky kovariát k riziku se v čase nemění (proto "proportional hazard" – poměr příspěvků bude v čase stejný)
  4. závislost je skutečně log-lineární (netýká se kategoriálních  $X$ )
- ▶ Výhoda: Odhad  $\beta$  nezávisí na  $\lambda_0$ . Log-věrohodností funkce:

$$L(\beta, X) = \sum_i \frac{\lambda(T_i|X_i)}{\sum_{T_j \geq T_i} \lambda(T_j|X_j)} = \sum_i \frac{\exp(\beta X_i)}{\sum_{T_j \geq T_i} \exp(\beta X_j)}$$

$T_i$  je čas události,  $T_i = \infty$  pokud nenastala.

# "Učebnicový" Coxův model

$$\underbrace{\lambda(t|X)}_{\text{míra rizika události}} = \underbrace{\lambda_0(t)}_{\text{základní riziko}} \exp\left\{ \underbrace{\beta}_{\text{koefficienty}} \underbrace{X}_{\text{kovariáty}} \right\}, \quad X, \beta \in \mathbb{R}^n$$

**Příklad:** přežití pacientů s rakovinou plic v závislosti na ECOG skóre, měřícím celkový stav pacienta:

## Vstup a výpočet v R

```
> data("lung")
> head(lung)
  time status age sex ph.ecog
1   306      2  74  1       1
2   455      2  68  1       0
3  1010      1  56  1       0
4   210      2  57  1       1
5   883      2  60  1       0
6  1022      1  74  1       1

> cox.fit <- coxph(Surv(time, status) ~ sex + ph.ecog, data = lung)
```

## Coxův model (pokrač.)

$$\lambda(t|X) = \lambda_0(t) \exp\{\beta X\}, \quad X, \beta \in \mathbb{R}^n$$



## Coxův model (pokrač.)

$$\lambda(t|X) = \lambda_0(t) \exp\{\beta X\}, \quad X, \beta \in \mathbb{R}^n$$

- ▶ Cenzorování: Subjekty mohou ze studie "vypadnout" i kvůli jiným důvodům než smrti, fakt "vypadnutí" ovšem musí být (podmíněně) nezávislý na události (Kleinbaum a Klein, 1996)

## Coxův model (pokrač.)

$$\lambda(t|X) = \lambda_0(t) \exp\{\beta X\}, \quad X, \beta \in \mathbb{R}^n$$

- ▶ Cenzorování: Subjekty mohou ze studie "vypadnout" i kvůli jiným důvodům než smrti, fakt "vypadnutí" ovšem musí být (podmíněně) nezávislý na události (Kleinbaum a Klein, 1996)
- ▶ Opakované události: lze, pokud je událost u jednoho subjektu (podmíněně) nezávislá na jeho předchozích událostech (Ozga, Kieser a Rauch, 2018).

## Coxův model (pokrač.)

$$\lambda(t|X) = \lambda_0(t) \exp\{\beta X\}, \quad X, \beta \in \mathbb{R}^n$$

- ▶ Cenzorování: Subjekty mohou ze studie "vypadnout" i kvůli jiným důvodům než smrti, fakt "vypadnutí" ovšem musí být (podmíněně) nezávislý na události (Kleinbaum a Klein, 1996)
- ▶ Opakované události: lze, pokud je událost u jednoho subjektu (podmíněně) nezávislá na jeho předchozích událostech (Ozga, Kieser a Rauch, 2018).
- ▶ Časově proměnné kovariáty:  $X_t$  místo  $X$  (Therneau, Crowson a Atkinson, 2017)

## Coxův model (pokrač.)

$$\lambda(t|X) = \lambda_0(t) \exp\{\beta X\}, \quad X, \beta \in \mathbb{R}^n$$

- ▶ Cenzorování: Subjekty mohou ze studie "vypadnout" i kvůli jiným důvodům než smrti, fakt "vypadnutí" ovšem musí být (podmíněně) nezávislý na události (Kleinbaum a Klein, 1996)
- ▶ Opakované události: lze, pokud je událost u jednoho subjektu (podmíněně) nezávislá na jeho předchozích událostech (Ozga, Kieser a Rauch, 2018).
- ▶ Časově proměnné kovariáty:  $X_t$  místo  $X$  (Therneau, Crowson a Atkinson, 2017)

Ve všech případech platí, že  $L(\beta, X) = \sum_i \frac{\exp(\beta X_{i, T_i})}{\sum_{j \in R_{i, T_i}} \exp(\beta X_{j, T_i})}$ , kde  $R_{j, t}$  je množina všech subjektů, která jsou v čase  $t$  "v riziku", tj. jsou přítomni ve studii (již do ní vstoupily a ještě "nevypadly" kvůli události nebo cenzorování)

# Efektivita vakcín/ochrana předchozí infekcí

(Šmíd et al., 2022, inspirováno Tartof et al., 2021 )

$$\lambda(t|\text{VaccStatus}_t, \text{InfPrior}_t, \text{AgeGr}, \text{Sex})$$
$$= \lambda_0(t) \exp \left\{ \underbrace{\mu \text{VaccStatus}_t}_{\text{intervence}} + \underbrace{\nu \text{InfPrior}_t}_{\text{"intervence"}} + \underbrace{\beta \text{AgeGr} + \gamma \text{Sex}}_{\text{kontrola}} \right\}$$

$\lambda$  je míra rizika nakažení (v článku i hospitalizace atd.)

**VaccStatus** časová vzdálenost k vakcinaci, kategorie po 60 dnech

**InfPrior** časová vzdálenost k infekci, kategorie po 180 dnech

**AgeGr** pětileté věkové kategorie

**Sex** pohlaví (žena / muž)

# Efektivita vakcín/ochrana předchozí infekcí

(Šmíd et al., 2022, inspirováno Tartof et al., 2021 )

$$\lambda(t|\text{VaccStatus}_t, \text{InfPrior}_t, \text{AgeGr}, \text{Sex})$$
$$= \lambda_0(t) \exp \left\{ \underbrace{\mu \text{VaccStatus}_t}_{\text{intervence}} + \underbrace{\nu \text{InfPrior}_t}_{\text{"intervence"}} + \underbrace{\beta \text{AgeGr} + \gamma \text{Sex}}_{\text{kontrola}} \right\}$$

**Příklad – 60tídení kategorie:** Pro ženu (49), infikovaná půl roku před začátkem studie a vakcinovaná tři týdny před začátkem:

$$\text{InfPrior}_0 = (0, \dots, 1, \dots, 0),$$

kde pozice jednotky odpovídá kategorii InfPrior\_183-243,

$$\text{VaccStatus}_0 = (0, \dots, 1, \dots, 0),$$

kde pozice jednotky odpovídá kategorii VaccStatus\_001-061,

$$\text{AgeGr} = (0, \dots, 1, \dots, 0),$$

kde jednotka odpovídá kategorii AgeGr45-49 a Sex = (0, 1),

# Výpočet efektivity/ochrany

**Připomínáme model:**

$$\begin{aligned}\lambda(t|\text{VaccStatus}_t, \text{InfPrior}_t, \text{AgeGr}, \text{Sex}) \\ = \lambda_0(t) \exp \{ \mu \text{VaccStatus}_t + \nu \text{InfPrior}_t + \beta \text{AgeGr} + \gamma \text{Sex} \}\end{aligned}$$

# Výpočet efektivity/ochrany

**Připomínáme model:**

$$\begin{aligned}\lambda(t|\text{VaccStatus}_t, \text{InfPrior}_t, \text{AgeGr}, \text{Sex}) \\ = \lambda_0(t) \exp \{ \mu \text{VaccStatus}_t + \nu \text{InfPrior}_t + \beta \text{AgeGr} + \gamma \text{Sex} \}\end{aligned}$$

**Otázka.** Kolikrát menší je pravděpodobnost nákazy za přítomnosti stavu V vakcinační imunity?



# Výpočet efektivity/ochrany

**Připomínáme model:**

$$\begin{aligned}\lambda(t|\text{VaccStatus}_t, \text{InfPrior}_t, \text{AgeGr}, \text{Sex}) \\ = \lambda_0(t) \exp \{ \mu \text{VaccStatus}_t + \nu \text{InfPrior}_t + \beta \text{AgeGr} + \gamma \text{Sex} \}\end{aligned}$$

**Otázka.** Kolikrát menší je pravděpodobnost nákazy za přítomnosti stavu V vakcinační imunity?

**Odpověď:**

$$HR_V = \frac{\lambda(t|V, \text{InfPrior}, \text{AgeGr}, \text{Sex})}{\lambda(t|_{\text{novacc}}, \text{InfPrior}, \text{AgeGr}, \text{Sex})} = \exp\{\mu_V\},$$

# Výpočet efektivity/ochrany

**Připomínáme model:**

$$\begin{aligned}\lambda(t|\text{VaccStatus}_t, \text{InfPrior}_t, \text{AgeGr}, \text{Sex}) \\ = \lambda_0(t) \exp \{ \mu \text{VaccStatus}_t + \nu \text{InfPrior}_t + \beta \text{AgeGr} + \gamma \text{Sex} \}\end{aligned}$$

**Podobná otázka.** Kolikrát menší je pravděpodobnost nákazy za přítomnosti stavu P postinfekční imunity?

# Výpočet efektivity/ochrany

**Připomínáme model:**

$$\begin{aligned}\lambda(t|\text{VaccStatus}_t, \text{InfPrior}_t, \text{AgeGr}, \text{Sex}) \\ = \lambda_0(t) \exp \{ \mu \text{VaccStatus}_t + \nu \text{InfPrior}_t + \beta \text{AgeGr} + \gamma \text{Sex} \}\end{aligned}$$

**Podobná otázka.** Kolikrát menší je pravděpodobnost nákazy za přítomnosti stavu P postinfekční imunity?

**Odpověď:**

$$HR_P = \frac{\lambda(t|P, \text{VaccStatus}, \text{AgeGr}, \text{Sex})}{\lambda(t|_{\text{noinf}}, \text{VaccStatus}, \text{AgeGr}, \text{Sex})} = \exp\{\nu_P\},$$

(protože stejně jako v kategoriální regresi normujeme:  $\mu_{\text{neočkovan}} = 0$ ,  
 $\nu_{\text{neinfikována}} = 0$ )

# Výpočet efektivity/ochrany

**Připomínáme model:**

$$\begin{aligned}\lambda(t|\text{VaccStatus}_t, \text{InfPrior}_t, \text{AgeGr}, \text{Sex}) \\ = \lambda_0(t) \exp \{ \mu \text{VaccStatus}_t + \nu \text{InfPrior}_t + \beta \text{AgeGr} + \gamma \text{Sex} \}\end{aligned}$$

**Podobná otázka.** Kolikrát menší je pravděpodobnost nákazy za přítomnosti stavu P postinfekční imunity?

**Odpověď:**

$$HR_P = \frac{\lambda(t|P, \text{VaccStatus}, \text{AgeGr}, \text{Sex})}{\lambda(t|_{\text{noinf}}, \text{VaccStatus}, \text{AgeGr}, \text{Sex})} = \exp\{\nu_P\},$$

(protože stejně jako v kategoriální regresi normujeme:  $\mu_{\text{neočkovan}} = 0$ ,  $\nu_{\text{neinfikována}} = 0 \Rightarrow \exp\{\mu_{\text{neočkovan}}\} = 1, \exp\{\nu_{\text{neinfikována}}\} = 1$ )

# Výpočet efektivity/ochrany

**Připomínáme model:**

$$\begin{aligned}\lambda(t|\text{VaccStatus}_t, \text{InfPrior}_t, \text{AgeGr}, \text{Sex}) \\ = \lambda_0(t) \exp \{ \mu \text{VaccStatus}_t + \nu \text{InfPrior}_t + \beta \text{AgeGr} + \gamma \text{Sex} \}\end{aligned}$$

**Podobná otázka.** Kolikrát menší je pravděpodobnost nákazy za přítomnosti stavu P postinfekční imunity?

**Odpověď:**

$$HR_P = \frac{\lambda(t|P, \text{VaccStatus}, \text{AgeGr}, \text{Sex})}{\lambda(t|_{\text{noinf}}, \text{VaccStatus}, \text{AgeGr}, \text{Sex})} = \exp\{\nu_P\},$$

(protože stejně jako v kategoriální regresi normujeme:  $\mu_{\text{neočkovan}} = 0$ ,  $\nu_{\text{neinfikována}} = 0 \Rightarrow \exp\{\mu_{\text{neočkovan}}\} = 1, \exp\{\nu_{\text{neinfikována}}\} = 1$ )

**Následně:**

$$\text{Efektivita/Ochrana stavem } S = 1 - HR_S$$

# Výpočet efektivity/ochrany

**Připomínáme model:**

$$\begin{aligned}\lambda(t|\text{VaccStatus}_t, \text{InfPrior}_t, \text{AgeGr}, \text{Sex}) \\ = \lambda_0(t) \exp \{ \mu \text{VaccStatus}_t + \nu \text{InfPrior}_t + \beta \text{AgeGr} + \gamma \text{Sex} \}\end{aligned}$$

**Podobná otázka.** Kolikrát menší je pravděpodobnost nákazy za přítomnosti stavu P postinfekční imunity?

**Odpověď:**

$$HR_P = \frac{\lambda(t|P, \text{VaccStatus}, \text{AgeGr}, \text{Sex})}{\lambda(t|\text{noinf}, \text{VaccStatus}, \text{AgeGr}, \text{Sex})} = \exp\{\nu_P\},$$

(protože stejně jako v kategoriální regresi normujeme:  $\mu_{\text{neočkovan}} = 0$ ,  $\nu_{\text{neinfikována}} = 0 \Rightarrow \exp\{\mu_{\text{neočkovan}}\} = 1, \exp\{\nu_{\text{neinfikována}}\} = 1$ )

**Následně:**

$$\text{Efektivita/Ochrana stavem } S = 1 - HR_S$$

**Důležitá poznámka:** Vychází stejně pro všechny jen díky proporcionalitě hazardu!

# Výpočet kriviek vyvanutí

```
# nacitanie dat
> data <- read_labelled_csv("FebDelta60.csv")
> head(data)
  ID T1 T2 Infected DeadByCovid DeadByOther      InfPrior   VaccStatus Age Sex
1 10 15 65         0           0           0 inf_NA_061-121 _unvaccinated 17  M
2 20 15 65         0           0           0 inf_NA_061-121 _unvaccinated 36  F
3 40  0 53         0           0           0  _uninfected _unvaccinated 53  M
4 50  0 20         0           0           0  inf_NA_305+  full_123-183 47  M
5 50 20 65         0           0           0  inf_NA_305+  boost_001-061 47  M
6 60  0 34         0           0           0  inf_NA_305+ _unvaccinated 14  F

# coxov model - pouzitie funkcie coxph() z knihovny survival
> library(survival)
> m1_cox <- coxph(Surv(T1, T2, Infected) ~ InfPrior + VaccStatus + AgeGr + Sex,
+               data = data)

> summary(m1_cox)
Call:
coxph(formula = Surv(T1, T2, Infected) ~ InfPrior + VaccStatus +
      AgeGr + Sex, data = data)

      n= 1902962, number of events= 7738

              coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
InfPriorinf_NA_061-121 -2.82340   0.05940  0.35403  -7.975 1.52e-15 ***
InfPriorinf_NA_183-243 -2.16373   0.11490  0.40852  -5.297 1.18e-07 ***
...

Concordance= 0.729 (se = 0.002 )
Likelihood ratio test= 5485 on 28 df,  p=<2e-16
Wald test               = 3731 on 28 df,  p=<2e-16
Score (logrank) test = 4807 on 28 df,  p=<2e-16
```

# Výpočet křivek vyvanutí

Characteristic	N	Event N	VE (95% CI) <sup>†</sup>	p-value
<b>Prior infection</b>				
_uninfected	1,468,852	7515	—	
inf_NA_061-121	76,847	8	0.94 (0.97 to 0.88)	<b>&lt;0.001</b>
inf_NA_183-243	11,290	6	0.89 (0.95 to 0.74)	<b>&lt;0.001</b>
inf_NA_244-304	81,013	30	0.93 (0.95 to 0.9)	<b>&lt;0.001</b>
inf_NA_305+	264,960	179	0.83 (0.86 to 0.81)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Vaccination status</b>				
_unvaccinated	426,013	4807	—	
boost_001-061	385,788	218	0.9 (0.91 to 0.89)	<b>&lt;0.001</b>
boost_062-122	118,356	16	0.89 (0.93 to 0.82)	<b>&lt;0.001</b>
full_001-061	86,926	144	0.79 (0.82 to 0.75)	<b>&lt;0.001</b>
full_062-122	166,698	364	0.7 (0.73 to 0.66)	<b>&lt;0.001</b>
full_123-183	440,945	1717	0.59 (0.61 to 0.56)	<b>&lt;0.001</b>
full_184+	221,740	381	0.49 (0.54 to 0.43)	<b>&lt;0.001</b>
partial_001-061	51,192	71	0.77 (0.81 to 0.7)	<b>&lt;0.001</b>
partial_062+	5,304	20	0.48 (0.66 to 0.19)	<b>0.004</b>

<sup>†</sup> Vaccine Effectiveness, CI = Confidence Interval



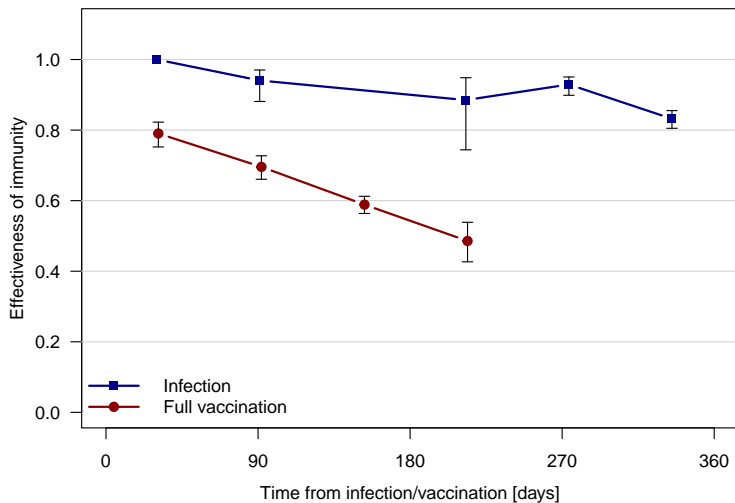
# Samostatná práce

Skupina 1: Delta, 30denní intervaly, vstup FebDelta30.CSV

Skupina 2: Omikron, 30denní intervaly, vstup FebOmikron30.CSV

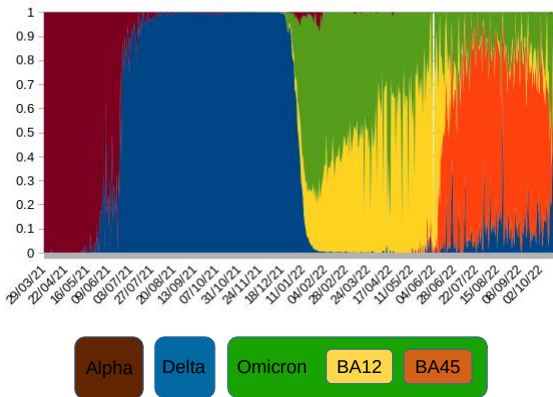
Skupina 3: Omikron, 60denní intervaly, vstup FebOmikron60.CSV

# Výpočet křivek vyvanutí



## Téma 2: Srovnání závažnosti variant COVID

Od začátku pandemie se "vystřídalo" několik variant viru:



**Otázka:** Která je jak nebezpečná?

**Částečná odpověď:** Šmíd et al., 2022.

# Srovnání závažnosti pomocí logistické regrese

$$\text{PP}[\text{událost}|V, X] := \frac{\mathbb{P}[\text{událost}|V, X]}{1 - \mathbb{P}[\text{událost}|V, X]} = \exp \{ \alpha + \beta V + \gamma X \},$$

kde  $V \in \{0, 1\}$ ,  $X$  jsou (kontrolní) kovariáty a PP označuje *poměr pravděpodobnosti* (angl. odds).

# Srovnání závažnosti pomocí logistické regrese

$$\text{PP}[\text{událost}|V, X] := \frac{\mathbb{P}[\text{událost}|V, X]}{1 - \mathbb{P}[\text{událost}|V, X]} = \exp\{\alpha + \beta V + \gamma X\},$$

kde  $V \in \{0, 1\}$ ,  $X$  jsou (kontrolní) kovariáty a PP označuje *poměr pravděpodobnosti* (angl. odds).

$$\begin{aligned} \text{Relativní závažnost}_V &= \frac{\mathbb{P}[\text{událost}|1, X]}{\mathbb{P}[\text{událost}|0, X]} \\ &\doteq \text{OR}(X) := \frac{\text{PP}[\text{událost}|1, X]}{\text{PP}[\text{událost}|0, X]} = \frac{\exp\{\alpha + \beta + \gamma X\}}{\exp\{\alpha + \gamma X\}} = \exp\{\beta\}. \end{aligned}$$

# Srovnání závažnosti pomocí logistické regrese

$$\text{PP}[\text{událost}|V, X] := \frac{\mathbb{P}[\text{událost}|V, X]}{1 - \mathbb{P}[\text{událost}|V, X]} = \exp \{ \alpha + \beta V + \gamma X \},$$

kde  $V \in \{0, 1\}$ ,  $X$  jsou (kontrolní) kovariáty a PP označuje *poměr pravděpodobnosti* (angl. odds).

$$\begin{aligned} \text{Relativní závažnost}_V &= \frac{\mathbb{P}[\text{událost}|1, X]}{\mathbb{P}[\text{událost}|0, X]} \\ &\doteq \text{OR}(X) := \frac{\text{PP}[\text{událost}|1, X]}{\text{PP}[\text{událost}|0, X]} = \frac{\exp \{ \alpha + \beta + \gamma X \}}{\exp \{ \alpha + \gamma X \}} = \exp \{ \beta \}. \end{aligned}$$

( $\doteq$  lze použít jen pro malá  $\mathbb{P}$ , OR označuje *odds ratio*).

# Srovnání závažnosti pomocí logistické regrese

$$\text{PP}[\text{událost}|V, X] := \frac{\mathbb{P}[\text{událost}|V, X]}{1 - \mathbb{P}[\text{událost}|V, X]} = \exp \{ \alpha + \beta V + \gamma X \},$$

kde  $V \in \{0, 1\}$ ,  $X$  jsou (kontrolní) kovariáty a PP označuje *poměr pravděpodobnosti* (angl. odds).

$$\begin{aligned} \text{Relativní závažnost}_V &= \frac{\mathbb{P}[\text{událost}|1, X]}{\mathbb{P}[\text{událost}|0, X]} \\ &\doteq \text{OR}(X) := \frac{\text{PP}[\text{událost}|1, X]}{\text{PP}[\text{událost}|0, X]} = \frac{\exp \{ \alpha + \beta + \gamma X \}}{\exp \{ \alpha + \gamma X \}} = \exp \{ \beta \}. \end{aligned}$$

( $\doteq$  lze použít jen pro malá  $\mathbb{P}$ , OR označuje *odds ratio*).

**Opět:** Vychází pro všechny stejně pouze díky struktuře modelu!

# Srovnání závažnosti variant COVID

Šmíd et al., 2022

## Model:

$$\begin{aligned} \text{PP}[\text{těžký průběh} | \text{Variant}, \text{VaccStatus}, \text{InfPrior}, \text{AgeGr}, \text{Sex}] \\ = \exp\{\alpha + \beta \text{Variant} + \gamma \text{VaccStatus} + \delta \text{InfPrior} \\ + \sigma \text{AgeGr} + \omega \text{Sex}\}, \end{aligned}$$

## Srovnání:

$$\text{Relativní závažnost}_{\text{variant}} = \exp\{\beta\}.$$



# Srovnání závažnosti variant COVID v R

```
# logistick regresny model - pouzitie funkcie glm() z knihovny stats
> m1_logreg <- glm(Covidproxy ~ VariantComp + InfPrior + VaccStatus + AgeGr +
  Sex, family = binomial(link = "logit"), data = data)
> summary(m1_logreg)
```

Call:

```
glm(formula = Covidproxy ~ VariantComp + InfPrior + VaccStatus +
  AgeGr + Sex, family = binomial(link = "logit"), data = data)
```

Deviance Residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-1.5205	-0.0777	-0.0442	-0.0263	4.3205

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z )
(Intercept)	-4.99622	0.10473	-47.704	< 2e-16 ***
VariantCompomicron	-1.22896	0.03360	-36.572	< 2e-16 ***
InfPriorinf_NA_061-121	-0.53354	0.21498	-2.482	0.013072 *
...				
SexM	0.50966	0.03116	16.357	< 2e-16 ***
---				

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 '1'

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

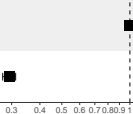
Null deviance: 58680 on 500546 degrees of freedom  
Residual deviance: 35268 on 500515 degrees of freedom  
(36 observations deleted due to missingness)  
AIC: 35332

Number of Fisher Scoring iterations: 10

# Srovnání závažnosti variant COVID - výsledek

Závažnost Omicron vs Delta.

Variable		N	Odds ratio		p
Variant	delta	77166	■ Reference		
	omicron	423381	■	0.29 (0.27, 0.31)	<0.001



# Samostatná práce

Skupina 1: Alpha vs. delta, vstup Feb\_alpha\_delta.CSV






Skupina 2: BA12 vs. BA45, vstup Feb\_ba12\_ba45.CSV

Skupina 3: Delta vs. BA45, vstup Feb\_delta\_ba45.CSV

# Diskuse, kontroverze

- ▶ Výběr statistické metody
- ▶ Podhlášenost
- ▶ Rozdělení subjektů v intervalech

# Bibliografie

-  Kleinbaum, David G a Mitchel Klein (1996). *Survival analysis a self-learning text*. Springer.
-  Ozga, Ann-Kathrin, Meinhard Kieser a Geraldine Rauch (2018). "A systematic comparison of recurrent event models for application to composite endpoints". In: *BMC medical research methodology* 18.1, s. 1–12.
-  Šmíd, Martin et al. (2022). "Protection by vaccines and previous infection against the omicron variant of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2". In: *The Journal of infectious diseases* 226.8, s. 1385–1390.
-  Tartof, Sara Y et al. (2021). "Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study". In: *The Lancet* 398.10309, s. 1407–1416.
-  Therneau, Terry, Cindy Crowson a Elizabeth Atkinson (2017). "Using time dependent covariates and time dependent coefficients in the cox model". In: *Survival Vignettes* 2.3, s. 1–25.