



# 김솔 2차 발표

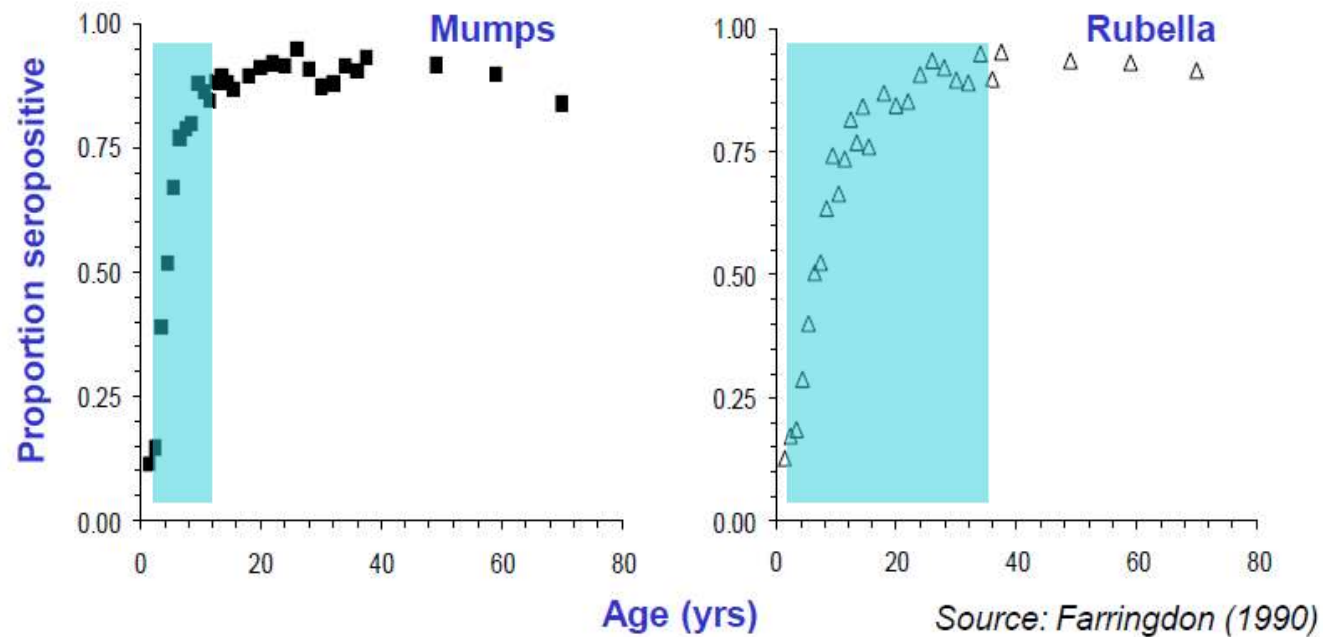
1. Analyze seroprevalence data
2. Deterministic vs Stochastic
3. Economic Evaluation
4. Sensitivity Analysis



# 1. Analyze seroprevalence data

- key parameter를 추정하기 위해 seroprevalence data를 사용한다
- seroprevalence data 의 Catalytic model을 만족시는 FOI 추정하기 ( MLE )
- 추정한 FOI값으로 부터 (1)Age of infection, (2)proportion susceptible and (3) $R_0$  계산하기
- 모체 항체(maternal antibody)
- Time dependence in FOI

# 1-0. what is seroprevalence data ?



- Mumps 가 Rubella 보다 더 급격하게 항체가 생성되었다
- 훨씬 감염력이 높다는 것을 의미한다

# 1-0. introduction

▶ 중요한 변수 :

pre-infectious period :  $1/f$

infectious period :  $1/\gamma$

birth and death rate :  $b, \mu$

단위시간동안 두 명의 특정 개인끼리 effective contact가 이루어지는 비율  $\beta$

▶  $\beta$ 를 구하는 방법 :  $\beta = \frac{R_0}{ND}$

N : 전체 모집단 인구 , D : 감염 지속 기간 ,  $R_0$  : basic reproduction number.

▶  $R_0$ 를 구하는 방법 : seropositive data 를 이용하여

▶ seropositive data 를 이용하여 알아낼 수 있는 것 :  $\lambda(\text{FOI})$

▶ 평균  $\lambda(\text{FOI})$  를 이용하여 알아 낼 수 있는 것 :

평균감염연령 / proportion S /  $R_0$  / herd immunity threshold

# 1-0. introduction

평균  $\lambda$ (FOI) 를 이용하여 알아 낼 수 있는 것 : average 감염연령 / proportion S/  $R_0$

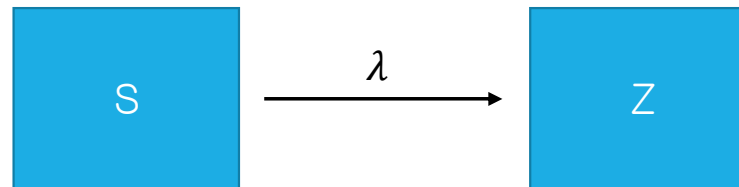
감염 시 평균연령		$A \approx \frac{1}{\lambda}$
직사각형 연령분포	Proportion of S	$s \approx \frac{1}{\lambda L}$
	Basic Reproduction number	$R_0 = \frac{1}{s} \approx \frac{L}{A} \approx \lambda L$
지수함수 연령분포	Proportion of S	$s \approx \frac{1}{1 + \frac{A}{L}}$
	Basic Reproduction number	$R_0 = \frac{1}{s} \approx 1 + \frac{L}{A} \approx 1 + \lambda L$

# 1-1. Catalytic model

- ▶ Endemic 상황에서 FOI는 시간에 따라 계속 변화하지만 그 평균은 변하지 않는다.
- ▶ Catalytic model

$$\begin{aligned}\frac{ds(a)}{da} &= -\lambda s(a) \\ \frac{dz(a)}{da} &= -\lambda z(a)\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}s(a) &= e^{-\lambda a} \\ z(a) &= 1 - e^{-\lambda a}\end{aligned}$$



## 1-2. average FOI 추정하기(MLE)

- ▶  $o_a$  : (Observation) a세의 실제 관측된 양성자 수
- ▶  $n_a$  : a 세의 총 인구 수
- ▶  $z(a) = 1 - e^{-\lambda a}$  : a 세의 나이에 이미 면역을 가지고 있는 비율 (확률)

확률변수  $X$  를 실제 관측된 양성자 수라고 하자

$$X \sim B(n_a, z(a))$$

- ▶ a세의  $n_a$  명 중에  $o_a$  명이 양성일 확률

$$P_a = \binom{n_a}{o_a} z(a)^{o_a} (1 - z(a))^{n_a - o_a}$$

$$P_a(\lambda) = \binom{n_a}{o_a} (1 - e^{-\lambda a})^{o_a} (e^{-\lambda a})^{n_a - o_a}$$

$(a = 0.5, 1, 1.5, \dots, 43.5)$

## 1-2. UK rubella seropositive data 를 이용하여 average FOI 추정하기

$$P_a(\lambda) = \binom{n_a}{o_a} (1 - e^{-\lambda a})^{o_a} (e^{-\lambda a})^{n_a - o_a}$$

$(a = 0.5, 1, 1.5, \dots, 43.5)$

$$\max_{0 < \lambda < 1} \prod_a P_a(\lambda)$$

$$\max_{0 < \lambda < 1} \sum_a \ln(P_a(\lambda))$$

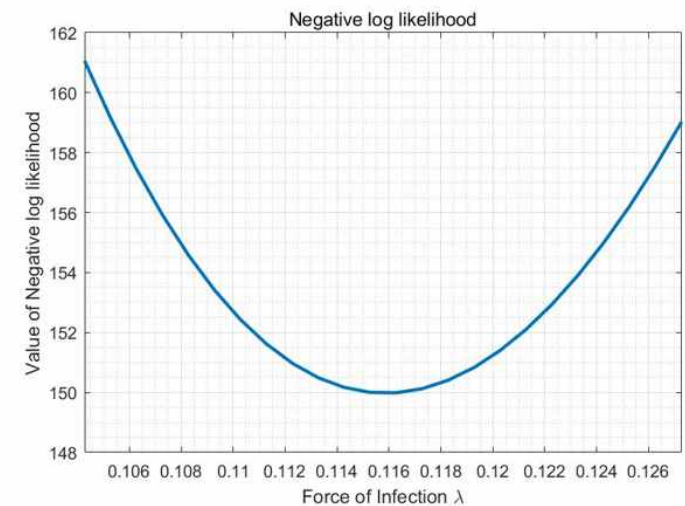
$$\min_{0 < \lambda < 1} - \sum_a \ln(P_a(\lambda))$$

```
function y = z(lambda,a)
y = 1-exp(-lambda.*a);
```

$$z(\lambda, a) = 1 - e^{-\lambda a}$$

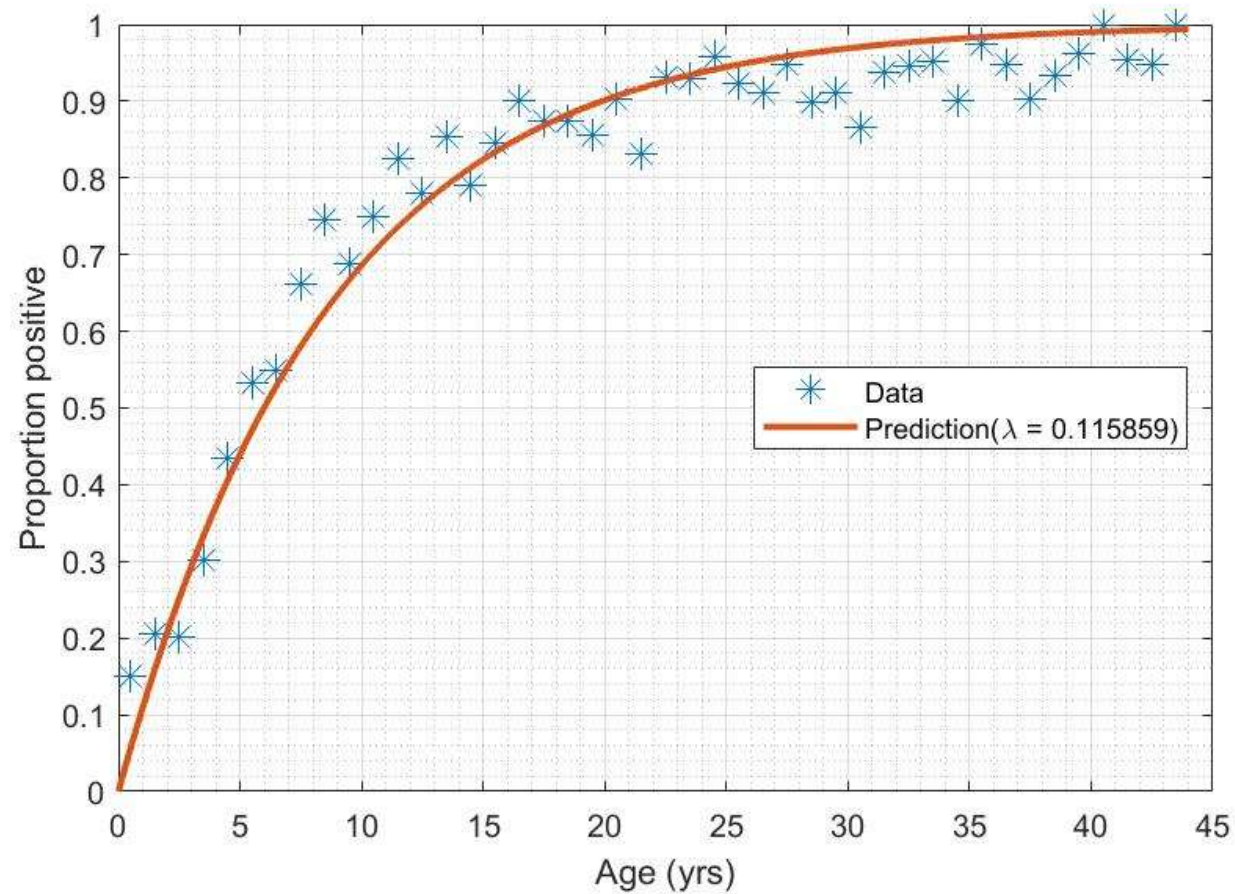
```
Log_MLE_ftn = @(lambda) -sum(log(binopdf(Pa, Na, z(lambda,time_stamp))));
lambda_MLE = fminsearch(Log_MLE_ftn,0.1);
```

```
>>> lambda = 0.115859
```





## 1-2. UK rubella seropositive data 를 이용하여 average FOI 추정하기



## 1-2. Result ( $\lambda = 0.115859$ )

Force of infection		$\lambda$	0.115859	[0.110912 , 0.121005]
감염 시 평균연령		$A \approx \frac{1}{\lambda}$	8.631153	[ 8.264116 , 9.016150 ]
직사각 형 연령 분포	Proportion of S	$s \approx \frac{1}{\lambda L}$	0.1439	[0.137735 , 0.150269]
	Basic Reproduction number	$R_0 = \frac{1}{s} \approx \frac{L}{A} \approx \lambda L$	6.951563	[6.654725 , 7.260305]
	Herd immunity	$H = 1 - \frac{1}{R_0}$	0.856147	[0.849731 , 0.862265]

## 1-3. Maternally immunity

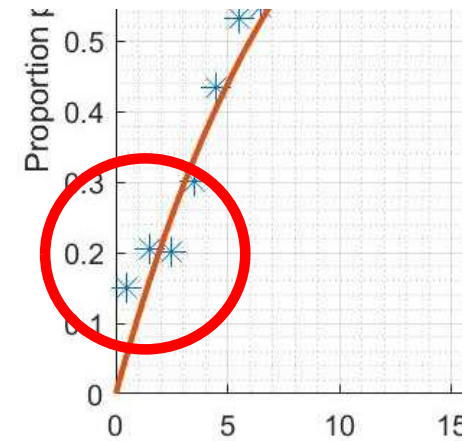
- ▶ 모든 인구가 취약하게 태어난다는 가정이 사실이 아닐 경우 실제 감염력이 과소평가 되는 결과를 초래할 수 있다.
- ▶ 촉매 모델 수정 (6개월의 모계항체가 존재한다면)

Maternal  
Protection  
(6 month = 0.5years)

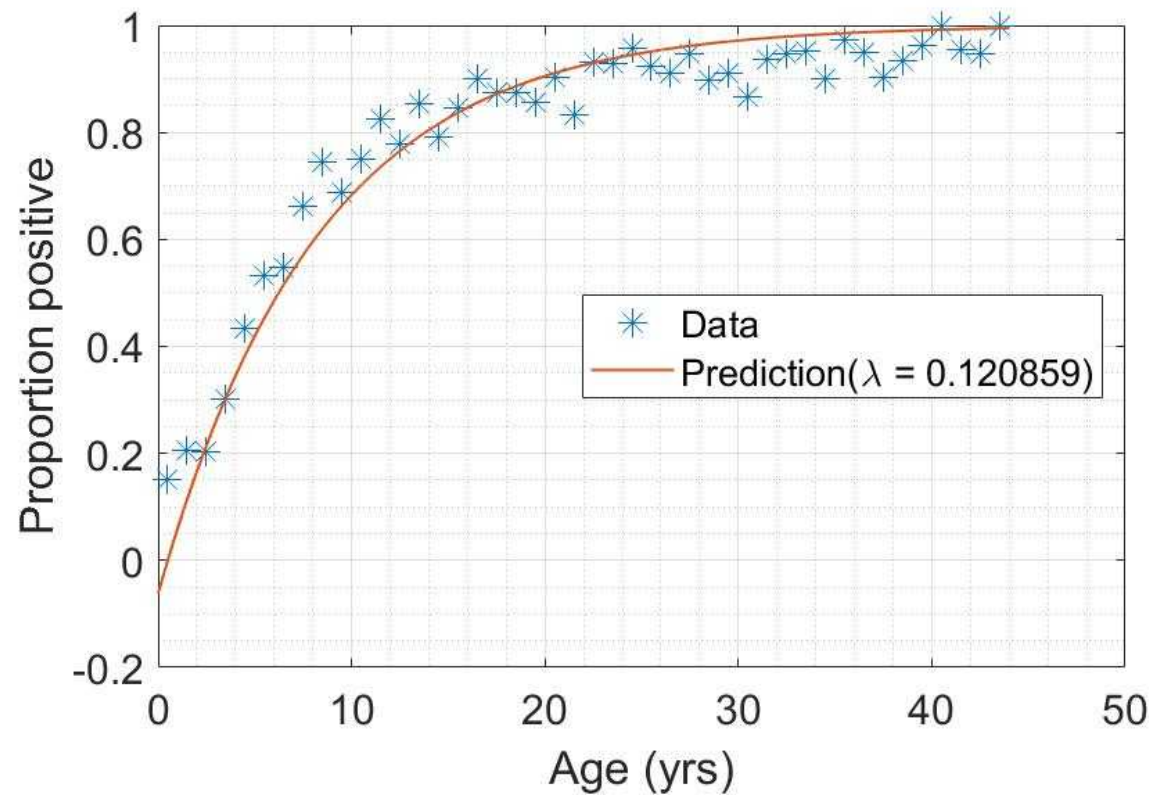
Susceptible

infected

$$s(a) = e^{-\lambda(a-0.5)}$$
$$z(a) = 1 - e^{\lambda(a-0.5)}$$

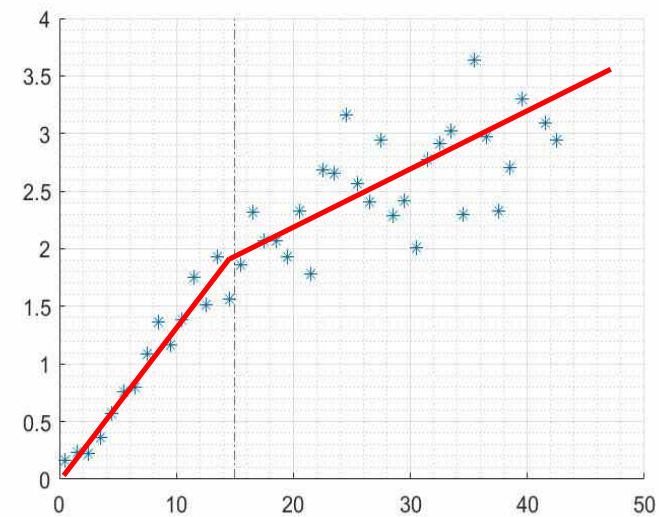
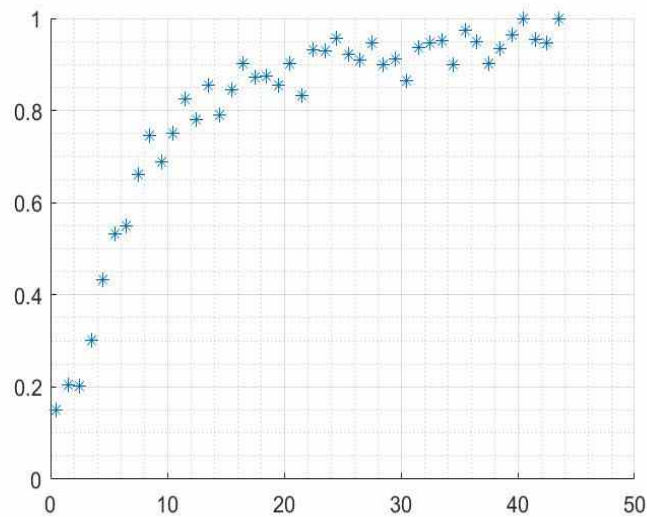


### 1-3. UK rubella seropositive data 를 이용하여 average FOI 추정하기



## 1-4. Time dependence in FOI

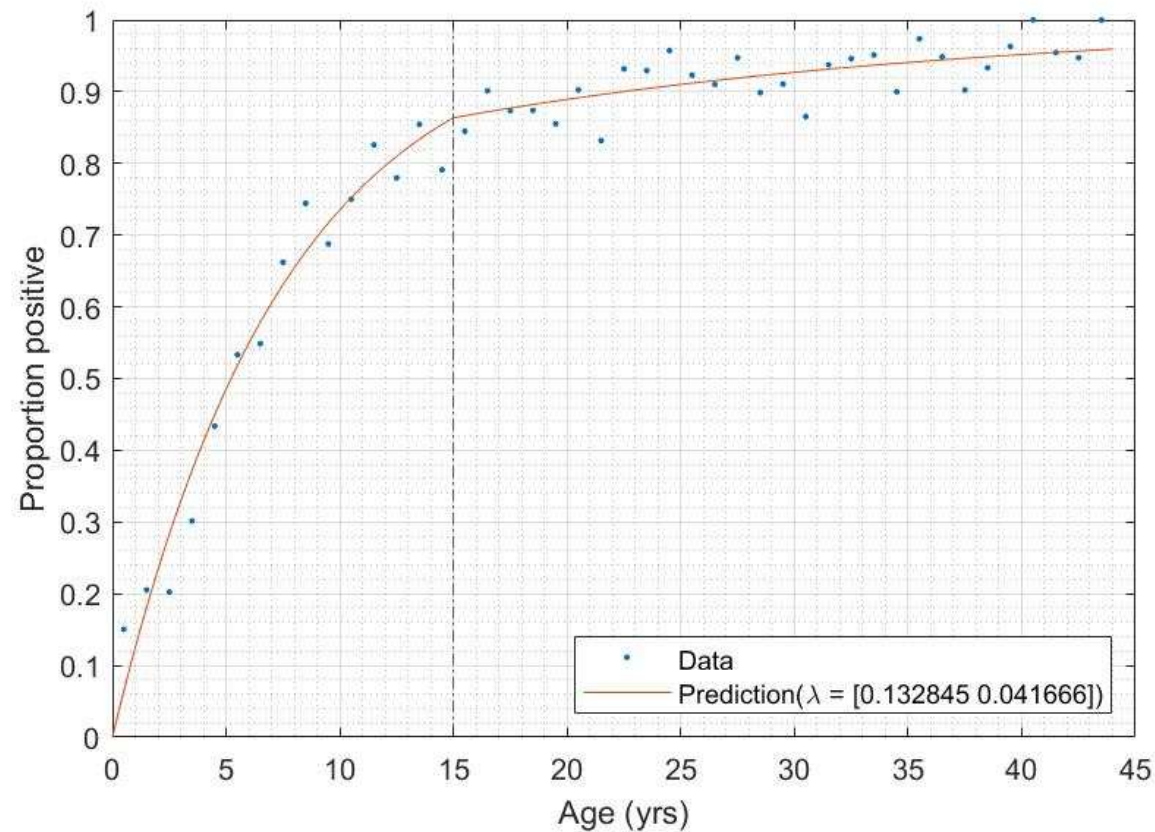
▶ 감염력이 연령에 따라 달라지는지를 추론하기 위해 그래픽 방법을 사용할 수 있다.



$$z(\lambda_1, \lambda_2, a) = \begin{cases} 1 - e^{-\lambda_1 a}, & a < 15 \\ 1 - e^{-\lambda_2(a-15) - 15\lambda_1}, & a \geq 15 \end{cases}$$

$$-\log(z(\lambda_1, \lambda_2, a)) = \begin{cases} \lambda_1 a, & a < 15 \\ \lambda_2(a - 15) + 15\lambda_1, & a \geq 15 \end{cases}$$

## 1-4. UK rubella seropositive data 를 이용하여 시간에 따라 달라지는 average FOI 추정하기





## 2. Deterministic vs Stochastic

- Choose model method : Stochastic, Deterministic
- 두 모델의 차이점 (장단점)
- DTMC(method) (SIS,SIR)
- CTMC vs DTMC (SIR)
- Except SDE

## 2-1. Deterministic & Stochastic

- Deterministic
  - 일어날 수 있는 일의 평균을 보여준다.
  - 같은 초기값과 변수를 사용한다면 항상 같은 값이 나오는 결정론적 모델
- Stochastic
  - 시뮬레이션을 할 때마다 결과가 달라진다.
  - 확률에 따라 움직이므로  $R_0$  값이 1보다 작더라도 전염병이 확산될 수도 있다.



## 2-1. Deterministic & Stochastic

Stochastic model을 활용하는 경우

- ▶ 소규모 인구에서의 전염역학을 설명 할 때 (현실적인 모델)
- ▶ 대규모 인구이지만 소규모의 감염자가 발생하는 감염의 경우 (새로 생성된 질병, 제거된 질병, 계절성 질병)
- ▶ 감염 지속성을 위한 critical population 의 크기 또는 감염이 지속되는 다른 기준을 탐구하는데 유용 (ex. 홍역)

Stochastic model 단점

- ▶ 계산 문제 : 평균결과와 분산의 추정치를 구하기 위해 많은 시뮬레이션을 실행

## 2-2. DTMC

- ▶  $S(t), I(t), R(t)$ : Discrete random variables for the number of S,I,R at time  $t$ .
- ▶ 전체 인구  $N$  명을 고정 시키고 이 인구를 S,I,R compartment 에서 이리저리 옮겨 다니는 것.
- ▶ For **al**  $t \in \{0, \Delta t, 2\Delta t, 3\Delta t, \dots\}$ ,  
 $S(t), I(t), R(t) \in \{0, 1, 2, 3, \dots, N\}$  such that  $S + I + R = N$
- ▶ ~~definition~~ :  $P_i(t) = \text{Prob} \{I(t) = i\}$   
 $t$ 시간에 I의 인구가  $i$ 명일 확률  $= P_i(t)$
- ▶ Note : At time  $t$ ,  $P_0(t) + P_1(t) + P_2(t) + \dots + P_N(t) = 1$

- ▶ ~~definition~~ :  $P(t) = \begin{bmatrix} P_0(t) \\ P_1(t) \\ P_2(t) \\ \vdots \\ P_N(t) \end{bmatrix}$  : Probability vector associated with  $I(t)$ .

## 2-2. DTMC

▶ Markov property :  $t + \Delta t$ 의 시점에서의 사건을 결정짓는 것은 오로지  $t$ 시점

▶ *definition* :  $P_{ji}(t + \Delta t, t) = \text{Prob} \{ I(t + \Delta t) = j \mid I(t) = i \}$   
 $t$ 시간에  $I$ 의 인구가  $i$ 명 일때,  $t + \Delta t$ 에서  $I$ 의 인구가  $j$ 명일 확률  $= P_{ji}(t + \Delta t, t)$

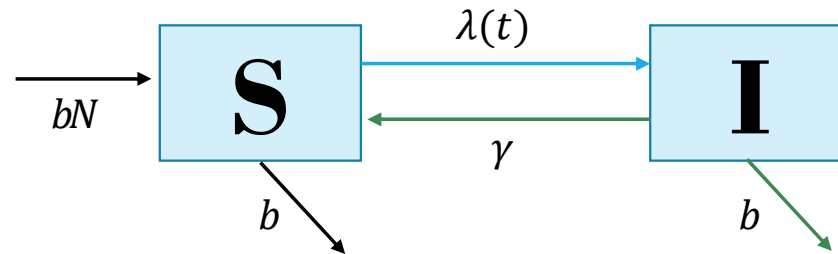
▶ Time Homogeneous

$P_{ji}(t + \Delta t, t)$  가  $t$ 에 대해 독립일 때 ( $t$ 값에 관계없을 때),  $P_{ji}(\Delta t)$ 로 표시한다.  
“인터벌에 의존한다”

▶  $\Delta t$  를 충분히 작게 잡자 s.t 단위시간동안 1명만이 움직이는 작은  $\Delta t$

ex) 하루에 10명씩 compartment를 이동하면 한 시간에 0명 or 1명 이동하도록 하자.

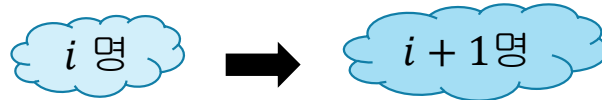
## 2-2. DTMC : SIS model



**‘I’ compartment population**

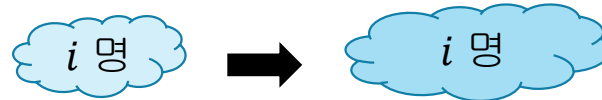
**Probability of this case**

**case1**



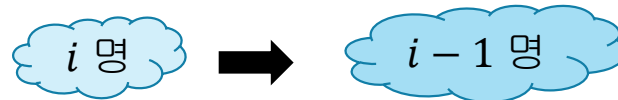
$$b(i) = \frac{\beta}{N} i(N - i) dt$$

**case2**



$$s(i) = 1 - b(i) - d(i)$$

**case3**



$$d(i) = i(b + \gamma) dt$$

## 2-2. DTMC : SIS model

### Transition Matrix

1명 감소할 확률  $b(i) = \frac{\beta}{N} i(N-i) dt$

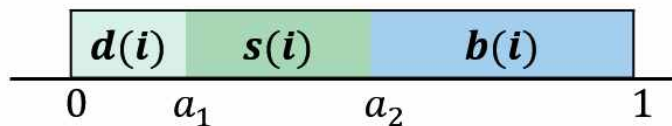
그대로 유지될 확률  $s(i) = 1 - b(i) - d(i)$

1명 증가할 확률  $d(i) = i(b + \gamma) dt$

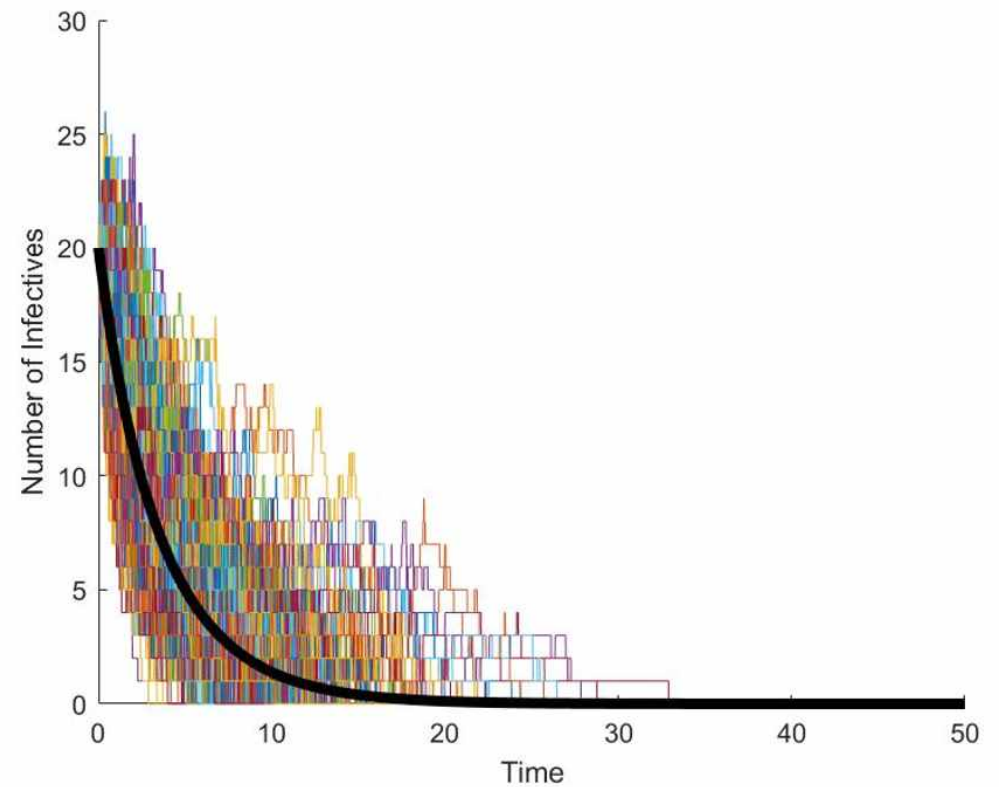
이전 이후	0명	1명	2명	...			99명	100 명
0명	1	$d(1)$	0	0	...	0	0	0
1명	0	$s(1)$	$d(2)$	0	...	0	0	0
2명	0	$b(1)$	$s(2)$	$d(3)$			0	0
...	0	0	$b(2)$	$s(2)$			0	0
	.	.					.	.
	.	.					.	.
	.	.					.	.
	0	0	0				$d(99)$	0
	0	0	0	0	...	0	$s(99)$	$d(100)$
100 명	0	0	0	0	...	0	$b(99)$	$1 - d(100)$

## 2-2. DTMC\_SIS model

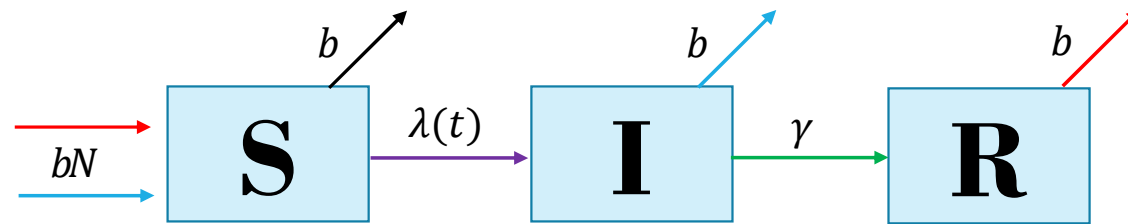
### Simulation



```
c=rand;  
if(c<=a1)  
  Infec(j,i)= Infec(j,i-1)-1;  
  
elseif(c>a1 && c<=a2)  
  Infec(j,i)= Infec(j,i-1);  
  
elseif(c>a2 && c<=1)  
  Infec(j,i)= Infec(j,i-1)+1;  
  
end
```



## 2-2. DTMC : SIR model

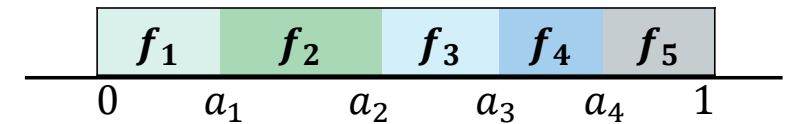


Case	S	I	해석	확률
1	+1	0	S 하나 추가 = R에서 사망 발생 (for 모집단 크기 유지)	$f_1(s, i) = b(N - i - s) dt$
2	+1	-1	S 하나 추가 = I에서 사망 발생 (for 모집단 크기 유지)	$f_2(s, i) = bi dt$
3	0	-1	회복인구 한 명 발생	$f_3(s, i) = \gamma i dt$
4	-1	+1	감염인구 한 명 발생	$f_4(s, i) = \frac{\beta}{N} si dt$
5	0	0	변화 없음	$f_5 = 1 - (f_1 + f_2 + f_3 + f_4)$

## 2-2. DTMC : SIR model

Case	S	I	확률
1	+1	0	$f_1(s, i) = b(N - i - s) dt$
2	+1	-1	$f_2(s, i) = bi dt$
3	0	-1	$f_3(s, i) = \gamma i dt$
4	-1	+1	$f_4(s, i) = \frac{\beta}{N} si dt$
5	0	0	$f_5 = 1 - (f_1 + f_2 + f_3 + f_4)$

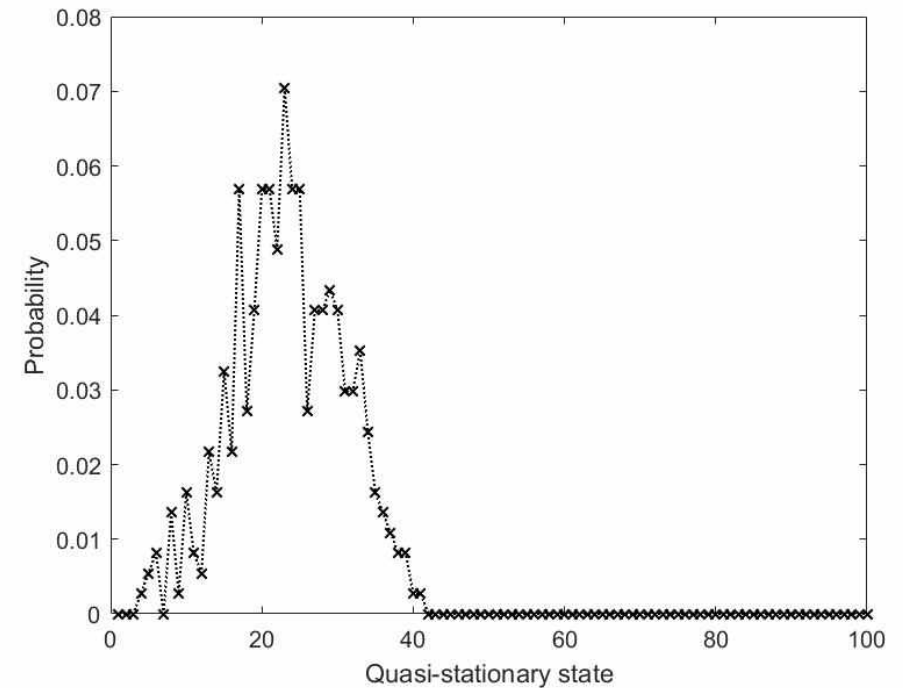
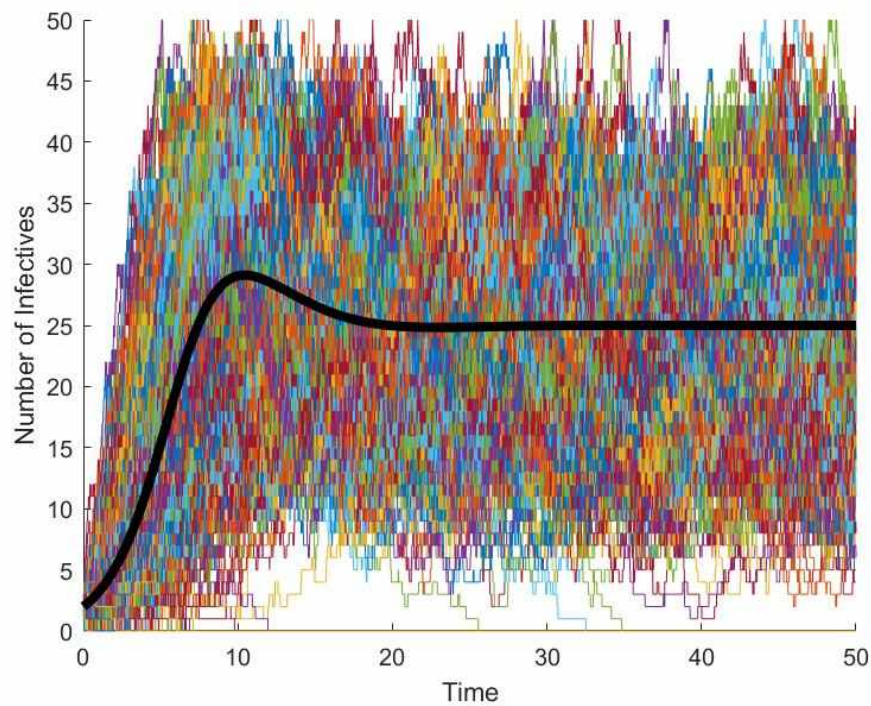
### Simulation





## 2-2. DTMC : SIR model

### Simulation



## 2-3. CTMC : SIR model

- ▶ DTMC와의 차이점 : **For all**  $t \in R$ ,  
 $S(t), I(t), R(t) \in \{0, 1, 2, 3, \dots, N\}$  such that  $S + I + R = N$

Gillespie algorithm

$M = f_1 + f_2 + f_3 + f_4$  : 총 움직임 확률

& uniform random number =  $c$  추출

$$T = -\frac{\ln(c)}{M}$$

계산하여 다음 움직임이 일어날 때 까지 걸린 시간을 구함  
(지수분포를 이용)

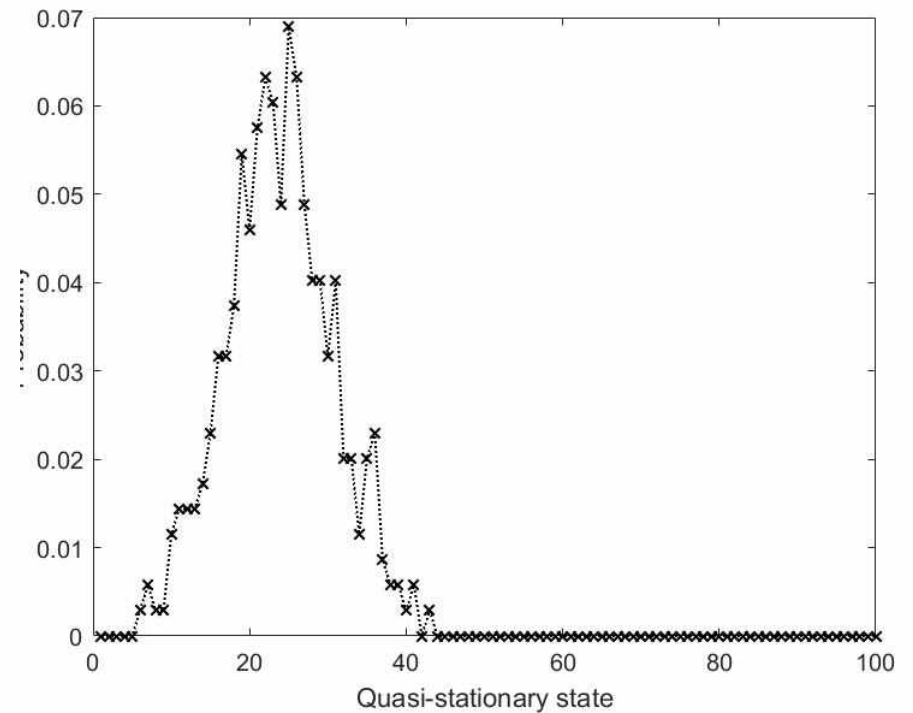
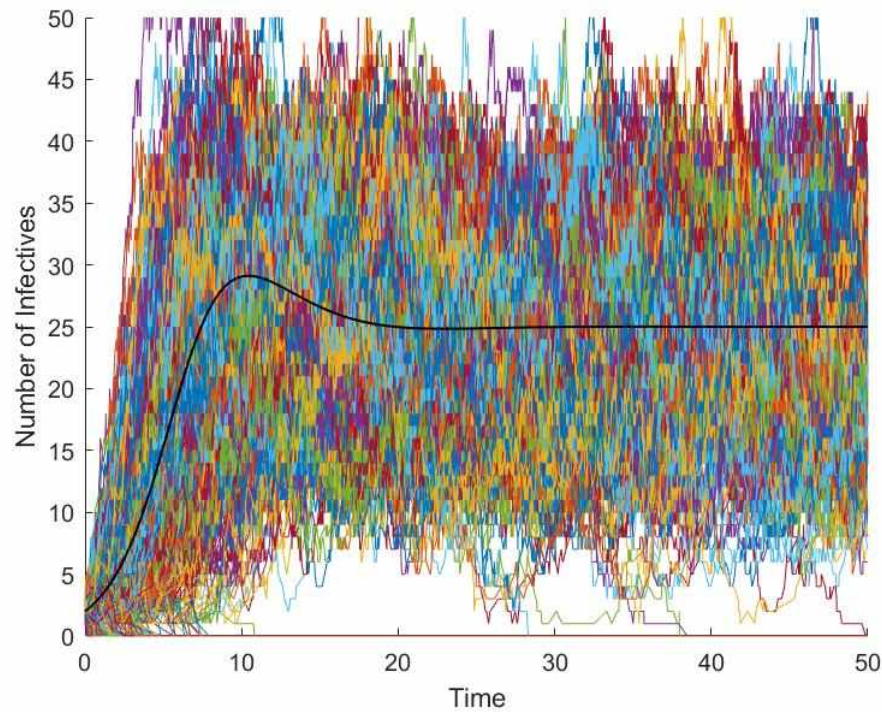
$T$  이후의 시간에서 또 랜덤변수를 추출하여

어떤 움직임이었는지 정한다

그에 맞춰 인구를 이동시킨다.

## 2-3. CTMC : SIR model

### Simulation





# 3. Economic Evaluation

- 경제성판단에 필요한 것
- ICER
- QALY

## 3-1. economic evaluation

- ▶ 목적은 그저 돈만 절약하고자 하는 것이 아니다. (비윤리적)
- ▶ 한정된 돈으로 최고의 효율을 만들어내는 전략을 짜는 것.

Cost minimization analysis	(가장 간단한 방법) 순 비용을 최소화 시키는 방법이다.
Cost effectiveness analysis	comparator 사이의 ICER* 을 비교할 것이다 (*ICER =정책변화 후 만족도대비 비용이 얼마나 쓰였는지 측정)
Cost utility analysis	Cost effectiveness analysis의 특별한 케이스다. Health utility 의 척도로 *QALY(or DALY) 를 사용하는 것이다.
Cost benefit analysis	Benefit(health & non health)과 Cost 의 비율을 따지는 방법 (돈)

# 3-1. ICER

Ö ICER(incremental cost effectiveness ratio)

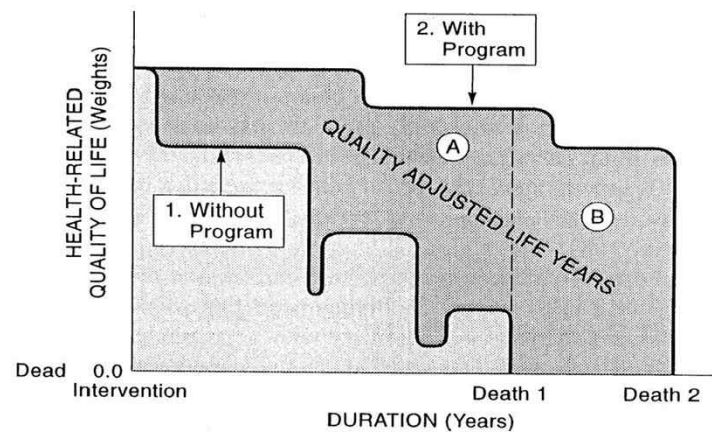
$$\frac{[\text{cost of intervention} + \text{treatment cost of intervention}] - [\text{treatment cost of comparator}]}{[\text{health gain of intervention}] - [\text{health gain of comparator}]}$$

Ö ICER은 무엇을 비교함으로써 얻어지나

Willingness to pay threshold :

하나의 QALY를 얻기 위해 지불할 수 있는 최대금액

Ö



By placing a tick in one box in each group below, please indicate which statements best describe your own health state today

## Mobility

- I have no problems in walking about ☐
- I have some problems in walking about ☐
- I am confined to bed ☐

## Self-Care

- I have no problems with self-care ☐
- I have some problems washing or dressing myself ☐
- I am unable to wash or dress myself ☐

## Usual Activities (e.g. work, study, housework, family or leisure activities)

- I have no problems with performing my usual activities ☐
- I have some problems with performing my usual activities ☐
- I am unable to perform my usual activities ☐

## Pain/Discomfort

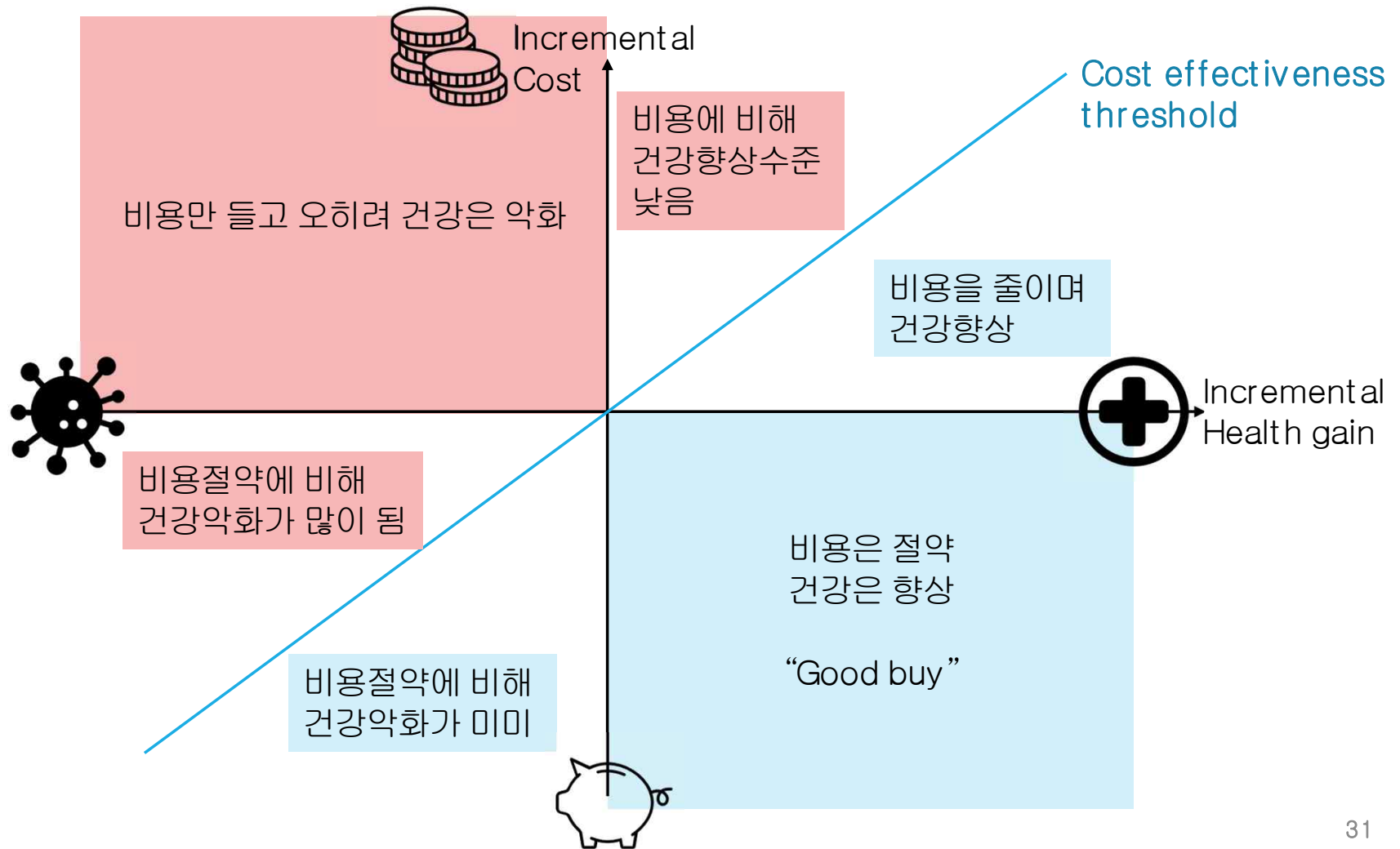
- I have no pain or discomfort ☐
- I have moderate pain or discomfort ☐
- I have extreme pain or discomfort ☐

## Anxiety/Depression

- I am not anxious or depressed ☐
- I am moderately anxious or depressed ☐
- I am extremely anxious or depressed ☐

Source: adapted from the EuroQol Group: [www.euroqol.org](http://www.euroqol.org)

### 3-1. cost-effectiveness acceptability plane





### 3-1. Practical Overview (SIR model 500days)



총 인구	10,000	40,000
면역 비율	0.25	0.4
Clinic비율	0.4	0.4
치사율	0.0001	0.0002

WAIFW Matrix	0.0000 55	0.0000 02
	0.0000 08	0.0000 11

COST	Vaccine	\$ 8
	Clinic	\$ 12
QALY loss	Clinic	-0.005 QALY
	Death	-30 QALY

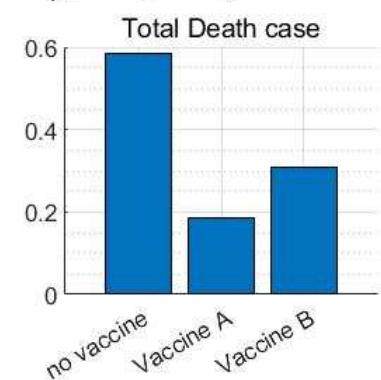
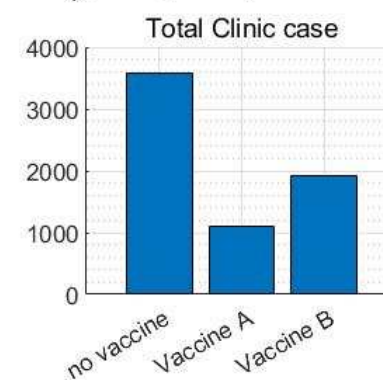
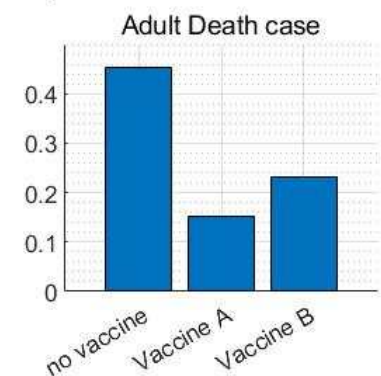
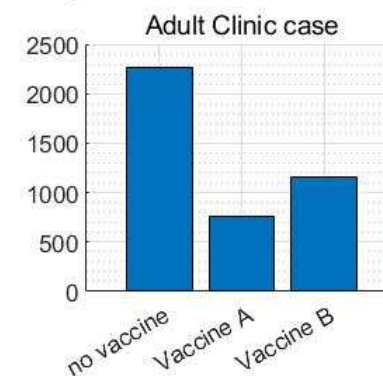
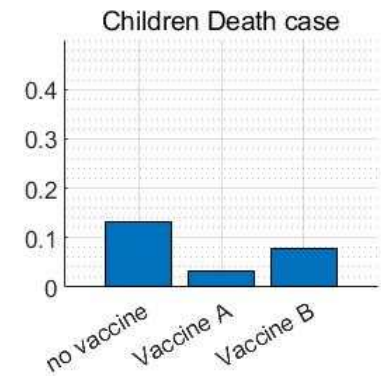
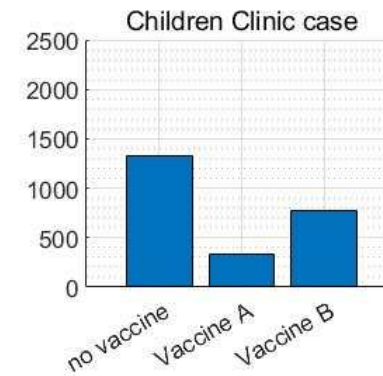
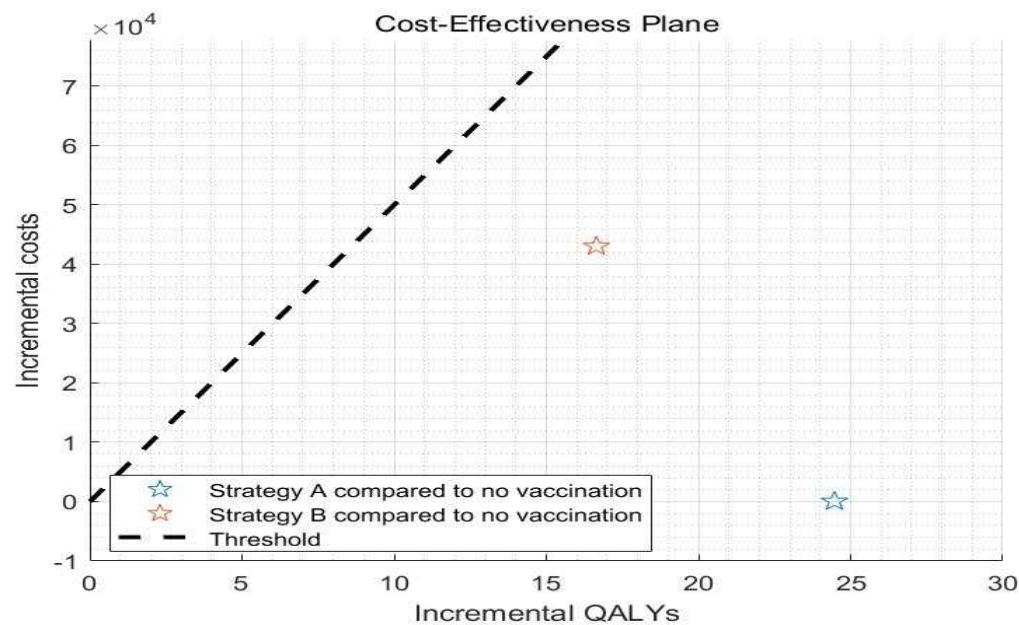
Vaccine A	어린이만 50%
Vaccine B	어린이 25% , 성인 25%



# 3-1. Result

Vaccine A	어린이만 50%
Vaccine B	어린이 25% , 성인 25%

	NO vaccine to A	NO vaccine to B
Total cost	49	43040
Total QALY	24	17
ICERs	1.9	2585.8







## 4. Sensitivity analysis

- 불확실한 변수를 변동시켜 보며 ICER이 변하는 폭을 관찰한다.
- One way SA : 나머지변수는 모두 고정시키고 하나만 변화시키며 관찰
- Multi way SA : 동시에 여러 변수를 같이 움직이며 변화를 관찰

## 4-1. sensitivity analysis

### 3-1. Practical Overview (SIR model)

		
총 인구	10,000	40,000
면역 비율	0.25	0.4
Clinic비율	0.4	0.4
치사율	0.0001	0.0002



Contact Matrix	0.0000 55	0.0000 02
	0.0000 08	0.0000 11

Vaccine A	어린이만 50%
Vaccine B	어린이 25%, 성인 25%

COST	Vaccine	\$ 8
	Clinic	\$ 12
QALY loss	Clinic	-0.005 QALY
	Death	-30QALY

	NO vaccine to A	NO vaccine to B
Total cost	49	43040
Total QALY	24	17
ICERs	1.9	2585.8

## 4-2. One-way SA for child-child (25%)

		
총 인구	10,000	40,000
면역 비율	0.25	0.4
Clinic비율	0.4	0.4
치사율	0.0001	0.0002
Contact Matrix	<b>0.0000 55</b>	0.0000 02
	0.0000 08	0.0000 11

Vaccine A	어린이만 50%
Vaccine B	어린이 25% , 성인 25%

COST	Vaccine	\$ 8
	Clinic	\$ 12
QALY loss	Clinic	-0.005 QALY
	Death	-30QALY

$$ICER = \frac{COST}{QALY}$$

ICER of No vaccine to A WAIFW(1,1) = 0.000055	1.9
ICER of No vaccine to A (-25%) WAIFW(1,1) = 0.000055 * 0.75	3268.5
ICER of No vaccine to A (+25%) WAIFW(1,1) = 0.000055 * 1.25	368.02

## 4-3. Multi-way sensitivity analysis

COST	Vaccine	\$ 8
	Clinic	\$ 12
QALY loss	Clinic	-0.005 QALY
	Death	-30QALY

ICER mean: 4.218717

ICER 95% interval: (-778.719558, 1007.816940)

