

# Vaccine efficacy/effectiveness and optimal COVID-19 vaccine allocation strategy

Hiroaki Murayama

[hiromura319@gmail.com](mailto:hiromura319@gmail.com)

4/23/2021

# Table of contents

- 1. Epidemiology in vaccine**
- 2. COVID-19 vaccine efficacy / effectiveness**
- 3. COVID-19 vaccination strategy**

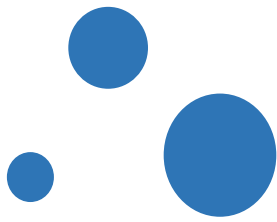
# Table of contents

**1. Epidemiology in vaccine**

**2. COVID-19 vaccine efficacy / effectiveness**

**3. COVID-19 vaccination strategy**

# Vaccine effect



ワクチンの効果には3種類： **Efficacy / Effectiveness / Impact**

- **Vaccine Efficacy : clinical trial** で測定される。ワクチンによって減少するrisk of infection / diseaseのこと。
- **Vaccine Effectiveness** : observational study といったreal worldで測定される(non-Randomized)。ワクチンによって減少するrisk of infection / diseaseのこと。
- **Vaccine Impact**: ワクチン接種を受けた個体が存在するとき、infection / diseaseの集団内でのincidenceの減少をいう。Endemicにおいて有用だが、COVID-19のような進行中の感染症ではpre-post impactの解釈が難しい。

- Vaccine efficacy/effectiveness (VE): relative riskを用いて表す

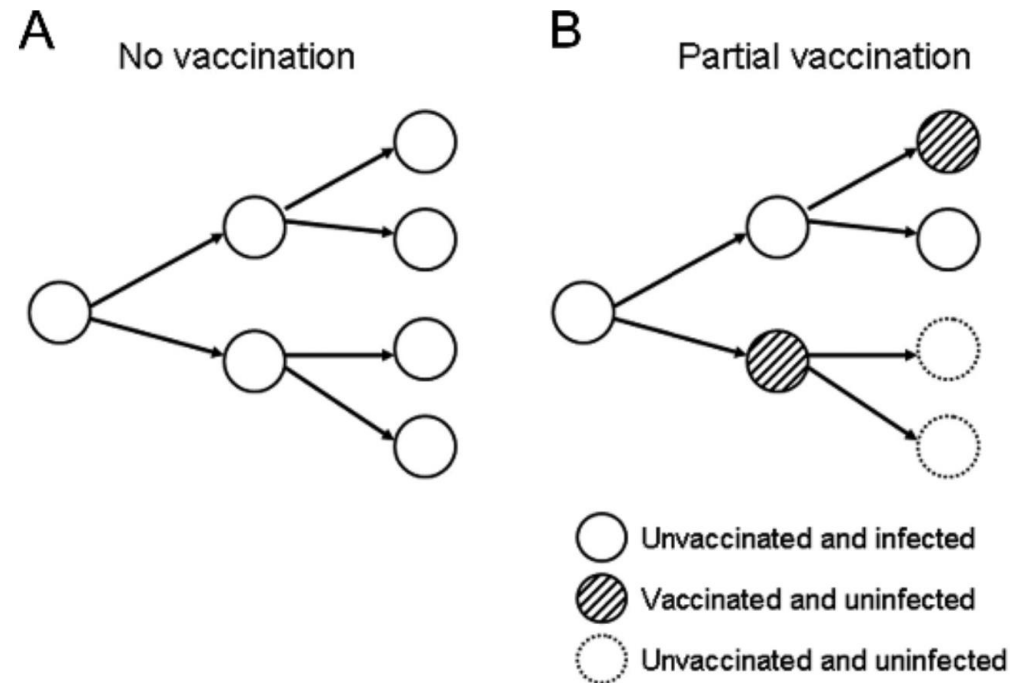
$$\begin{aligned} VE &= 1 - RR \\ &= 1 - \frac{r_v}{r_u} \end{aligned}$$

- 発症防止効果VE against disease / 感染防止効果 VE against infection どちらを考えているかを明確に意識することが重要
- 基本的には発症防止効果のみを扱うことが多い

# Infectious disease epidemiology

NCDs(e.g. 日本脳炎ワクチン)での先の計算を直接感染のある感染症に適応していい？

- 集団のRelative risk (RR)を個人レベルに当てはめることに問題あり



# Dependent happening

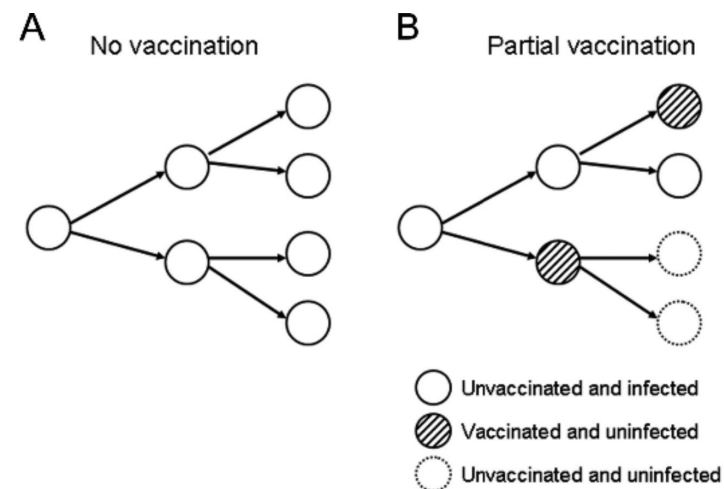
## Direct transmitted diseaseの特徴

- 宿主から宿主へと伝播が起こるので1人の感染者の観察はその他の観察対象と独立でないこと  
: **no interference / stability (SUTVA) assumption** が成り立たない

→従属性現象 **dependent happening**

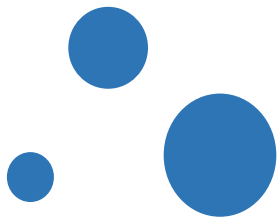
→宿主間の伝播のある感染症においては

集団として足し合わせて得られるtraditionalな疫学指標  
(odds ratio, RR, risk difference, etc.) が感染伝播の  
stableな感染リスク評価を与えない



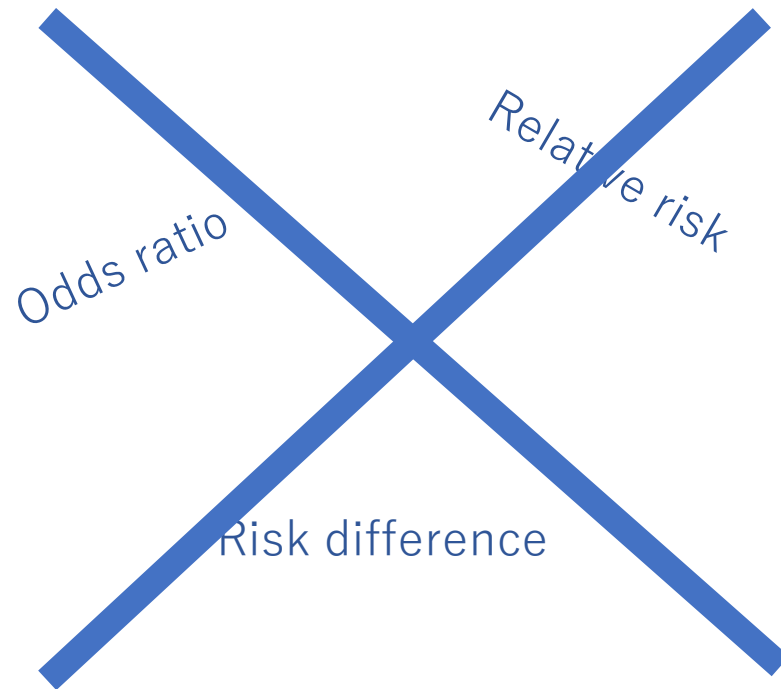
- 感染現象や感染性の獲得は直接に観察できないこと (Sexually transmitted diseaseのcontact tracing surveyや狂犬病などを除く)

# Biased measurement



- では、direct transmitted disease の risk はどのように推定すればよいのだろうか

Direct  
transmitted  
diseaseでは...



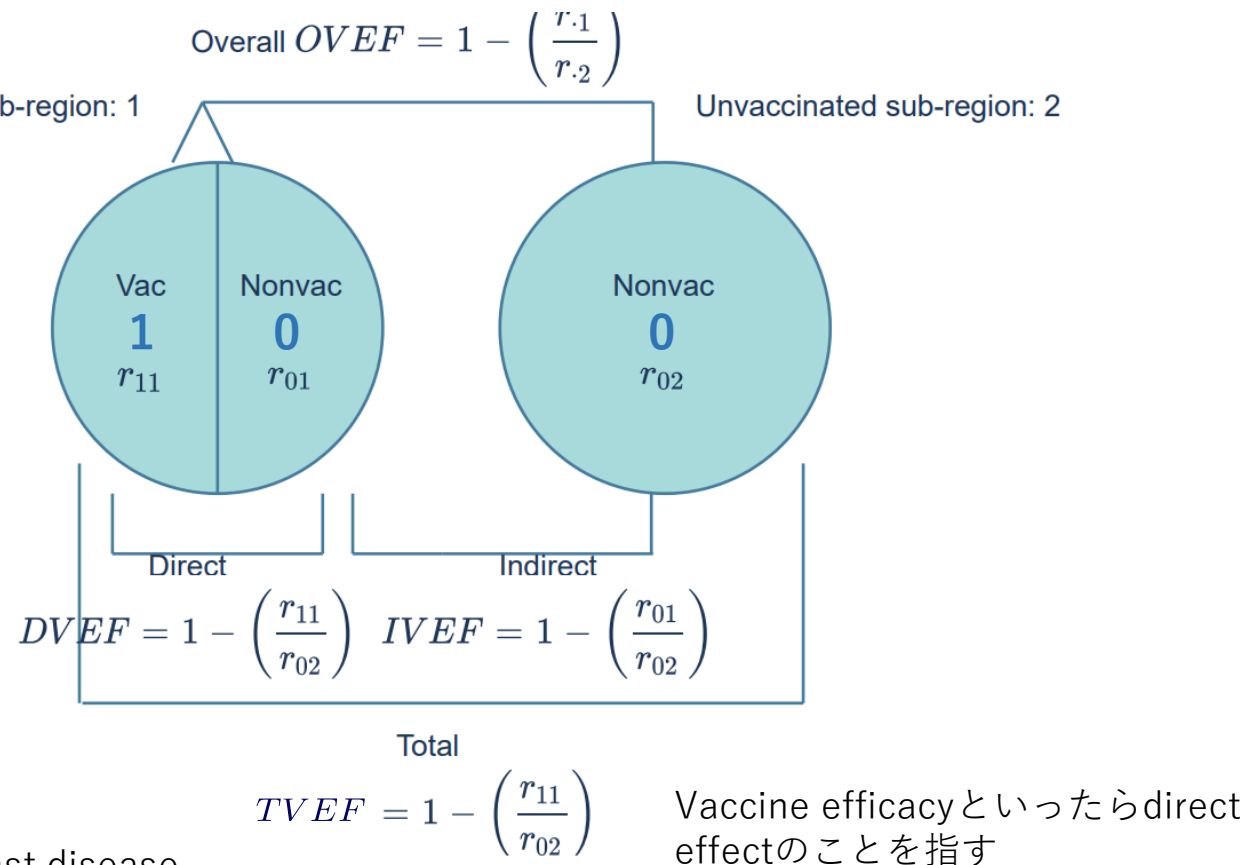
Dependent  
happeningの影響

# Vaccine epidemiology

- Direct effect
  - Indirect effect
  - Total effect = Direct + Indirect
  - Overall effect
- 
- $r_x$  (risk):  $x$  (11/01/02)の集団におけるattack rateとされる (final sizeに基づく)

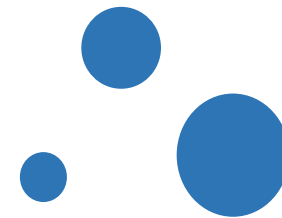
**Attack rate** (発病率):  
ある観察期間における観察  
集団のCIR (累積罹患率)

発症防止効果 VE against disease  
をみることになる





# Vaccine epidemiology



$$DE = 1 - \frac{r_{11}}{r_{01}}$$

$$IE = 1 - \frac{r_{01}}{r_{02}}$$

$$TE = 1 - \frac{r_{11}}{r_{02}}$$

Attack rateを考えているので、結果  
IRRをみている

- $p$  を vaccine coverage としたときの平均の感染リスク:

$$z_0 = (1 - p)r_{01} + pr_{11}$$

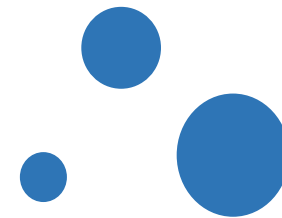
- Average effectiveness (AE):  $AE = 1 - \frac{z_0}{r_{02}}$

ここまでは VE against disease 発症防止効果。

では VE against infection/transmission 感染防止効果はどうだろうか (以後、VE against infectionについて)

→ まずはワクチン効果の2種類の疫学的示唆についてから。

# All or nothing / Leaky assumption



ワクチン効果の疫学的な説明には2種類ある。臨床的には両者に違いはない。

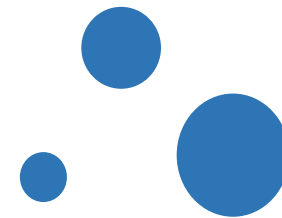
- **All or nothing type:**

ワクチン接種によってperfect protectionを獲得する割合がVEである。1-VEはsusceptibleのままである。

- **Leaky type**

ワクチン接種群において感染からperfect protectionを与えないが、VEだけ感受性 susceptibility を減少させる（全員がimperfect protectionを受ける）。

# Secondary attack rate

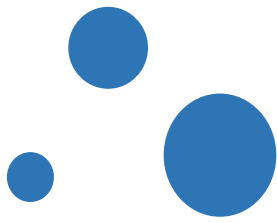


- Secondary attack rate (SAR) 二次発病率

$$SAR = \frac{\text{発病した人数}}{\text{曝露した総感受性人口}}$$

- “Conditional on an exposure” の感染リスクを表す
- Dependent happeningの影響を回避することができる
- Household transmissionの感染性の評価においてよく使われる指標
- Modelling studyでしばしば用いられる

# Vaccine efficacy with SAR



$$SAR_{i \leftarrow j}$$

- $i, j: 0 \text{ or } 1$  (0: unvaccinated individuals, 1: vaccinated individuals) としてSARを表記すると、

## Vaccine efficacy for susceptibility

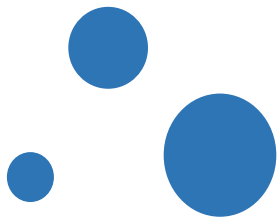
$$VE_S = 1 - \frac{SAR_{10}}{SAR_{00}}$$

## Vaccine efficacy for infectiousness

$$VE_I = 1 - \frac{SAR_{01}}{SAR_{00}}$$

Vaccine efficacy  
とはbiologicalに  
は何を指すのか

# Secondary attack rate

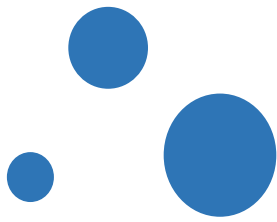


- Combined effect of susceptibility and infectiousness

$$\begin{aligned} VE_T &= 1 - \frac{SAR_{11}}{SAR_{00}} \\ &= 1 - (1 - VE_S)(1 - VE_I) \end{aligned}$$

- Unvaccinated individuals と比較してvaccinated individualsが二次感染、 $R_0$  にどの程度貢献するかを示す. これをnaïve susceptible equivalentという.

# Critical vaccine coverage



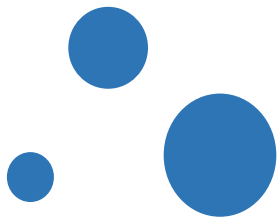
- Indirect effect (集団免疫 herd immunity)によって、感受性人口全員がワクチンを接種しなくても eradicationを目指すことができる

$$(1 - c\epsilon)R_0 < 1 \rightarrow c > \frac{1}{\epsilon}\left(1 - \frac{1}{R_0}\right) = \kappa$$

- $R_0$ : basic reproduction number
  - $\epsilon$ : vaccine efficacy (VE)
  - $c$ : vaccine coverage (VC)
  - $\kappa$ : critical vaccine coverage (CVC)
- 
- Random mixingを仮定しない場合はnext generation matrix 次世代行列にVC/VEを組み込んだときに、その NGMの固有値の値の大きい方 として得られる再生産数が1のときを閾値としてCVCを得ることができる

# Study design

---



## Direct effect

- Cohort design
- Case-control design
- Screening (case-population) method
- Test negative design
- Broome (indirect cohort) method

## Indirect/total/overall effect

- Population separated by time or place (e.g. RDD)
- Cluster randomized trial
- Modelling study

# Table of contents

1. Epidemiology in vaccine
- 2. COVID-19 vaccine efficacy / effectiveness**
3. COVID-19 vaccination strategy



# BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine



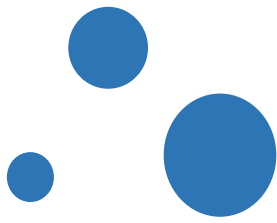
- Pfizer-BioNTech vaccine (BNT162b mRNA Covid-19 vaccine) のvaccine efficacy

Polack FP et al. 2020 [7]

- BNT162b2 was **95%** effective in preventing Covid-19 (95% credible interval, 90.3 to 97.6)

このVE 95%は何を示している？

# BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine



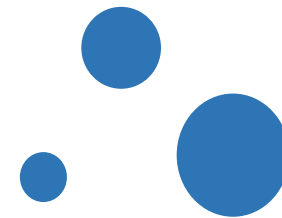
- Pfizer-BioNTech vaccine (BNT162b mRNA Covid-19 vaccine) の vaccine effectiveness

Dagan N et al. 2021 [8]

- VE for documented infection at 7 ↑ days after the 2<sup>nd</sup> dose: 92% (95%CI: 88-95)
- VE for symptomatic infection at 7 ↑ days after the 2<sup>nd</sup> dose: **94%** (95%CI: 87-98)
- VE for hospitalization at 7 ↑ days after the 2<sup>nd</sup> dose: 87% (95%CI: 55-100)
- VE for severe disease at 7 ↑ days after the 2<sup>nd</sup> dose: 92% (95%CI: 75-100)

このVE 94%は何を示している？

# VE 94%95%



- Vaccine efficacy 95%、vaccine effectiveness 94%は **direct effect** を指す！  
→ total effect を見ているわけではない
- このVE 95%についてよくある勘違い  
→ (A)ワクチンを全員接種したcommunity vs (B)ワクチン未接種のcommunity を別々に想定したとき、それぞれに感染が流行したとする。このときに(A)での感染者数は(B)での感染者数に比べて95%少なくなる。

どこが誤りかわかりますか？

# VE 95%

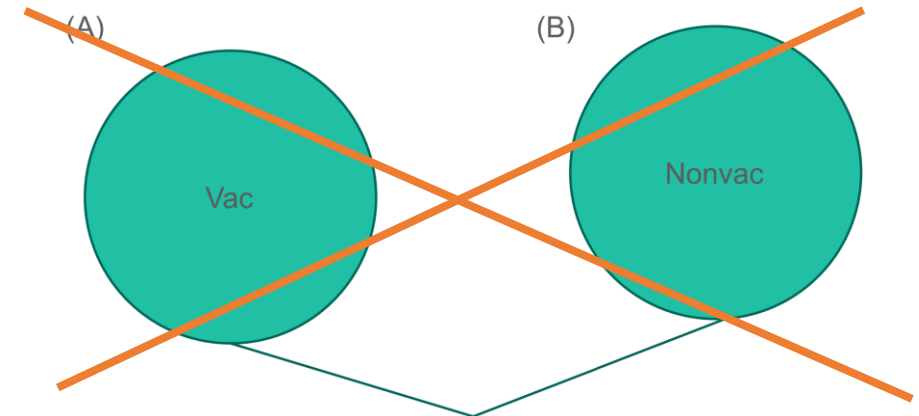
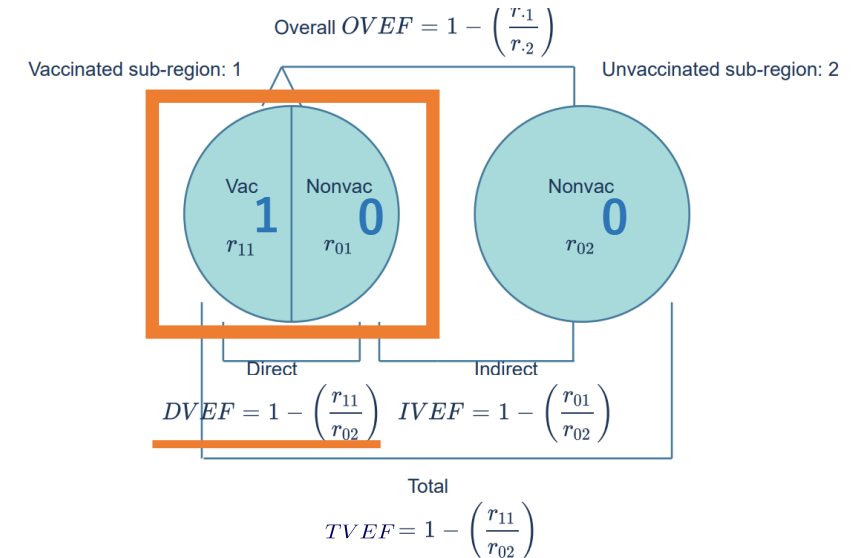
## [誤り]

- VE 95%はdirect effect  
→同一集団内で比較しないとイケない
- 一方、誤った仮定ではcounterfactual population  
を置いている  
→ total effect になってしまっている(indirect effectを含んでいる)

## [修正]

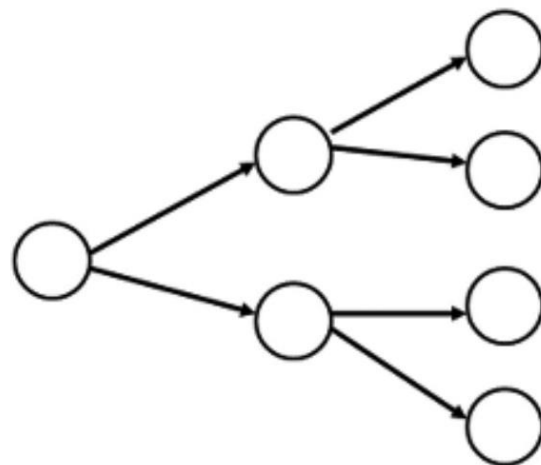
VE 95%であるならば、この仮定のもとでは感染者数は95%  
よりもっと高く減少する (herd immunityも効いてくるため)  
or

同一集団内でワクチン接種者と未接種者が混合しているとき、  
お互い同等の曝露を受ける仮定の下では、ワクチン接種者の感染  
が未接種者の感染者数に比べて95%少ない

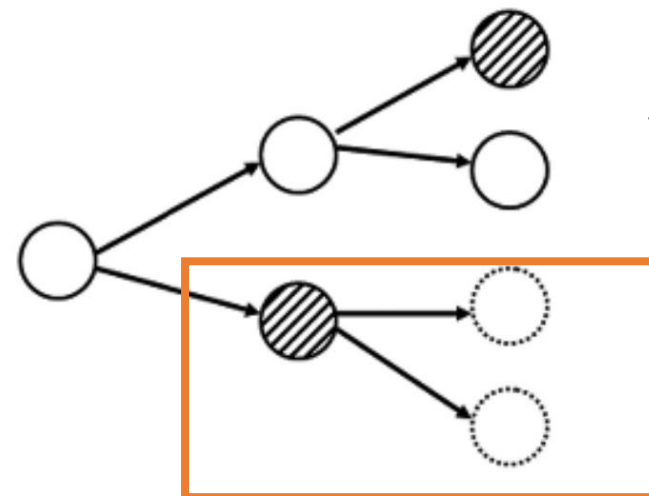


# Transmission tree

A No vaccination



B Partial vaccination



ワクチン接種者が感染しなかったことによって予防的に防がれた感染

- Unvaccinated and infected
- ◐ Vaccinated and uninfected
- ⊙ Unvaccinated and uninfected

# Table of contents

1. Epidemiology in vaccine
2. COVID-19 vaccine efficacy / effectiveness
- 3. COVID-19 vaccination strategy**

# Aims to model vaccinated situations



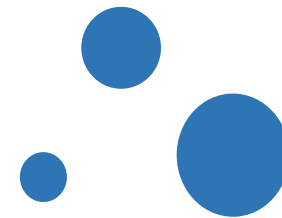
---

- ワクチンに関するModellingをする目的:
  - VEの推定
  - 最適なワクチン配分プログラムの検討

**「最適なワクチン配分プログラム」はなぜ必要？**

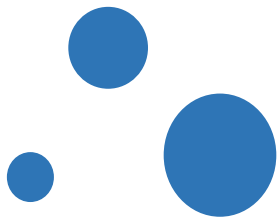
# Aims to model vaccinated situations

---



- Indirect effect (herd immunity)はワクチンプログラムの組み方次第で強度が変化する
- Vaccination roll-outについて、ワクチン資源が限られている
- **ワクチン接種対象の優先順位のつけ方を検討し最適な配分をsimulation**する必要がある
- **NPIsとワクチンプログラムの組み合わせ**の効果推定も重要な課題





## CORONAVIRUS

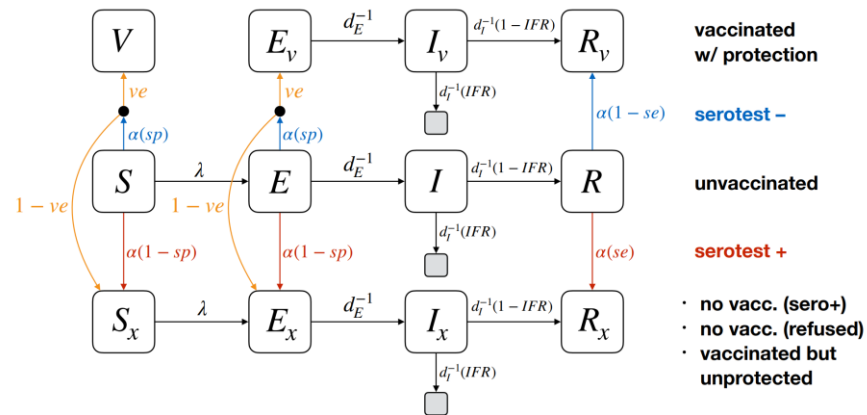
# Model-informed COVID-19 vaccine prioritization strategies by age and serostatus

Kate M. Bubar<sup>1,2\*</sup>, Kyle Reinholt<sup>3</sup>, Stephen M. Kissler<sup>4</sup>, Marc Lipsitch<sup>4,5</sup>, Sarah Cobey<sup>6</sup>,  
Yonatan H. Grad<sup>4</sup>, Daniel B. Larremore<sup>3,7\*</sup>

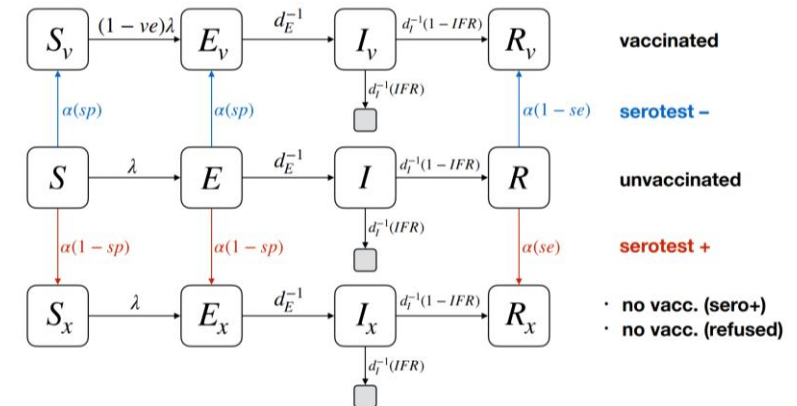
Limited initial supply of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) vaccine raises the question of how to prioritize available doses. We used a mathematical model to compare five age-stratified prioritization strategies. A highly effective transmission-blocking vaccine prioritized to adults ages 20 to 49 years minimized cumulative incidence, but mortality and years of life lost were minimized in most scenarios when the vaccine was prioritized to adults greater than 60 years old. Use of individual-level serological tests to redirect doses to seronegative individuals improved the marginal impact of each dose while potentially reducing existing inequities in COVID-19 impact. Although maximum impact prioritization strategies were broadly consistent across countries, transmission rates, vaccination rollout speeds, and estimates of naturally acquired immunity, this framework can be used to compare impacts of prioritization strategies across contexts.

# Three model structures

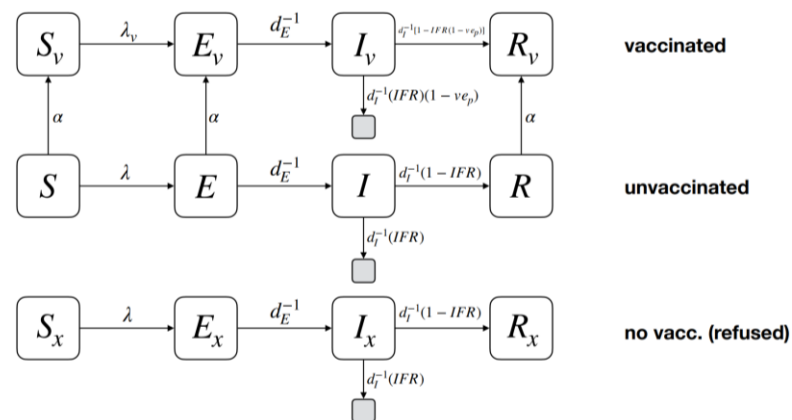
**A All-or-nothing model schematic**



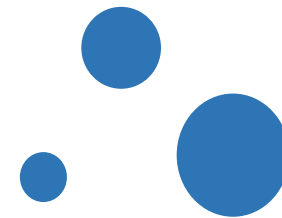
**B Leaky model schematic**



**C Variable transmission blocking model schematic**



# Fine point



- 一日に分配できるワクチンの最大数を $n_{vax}$ とする
- ワクチン接種対象は、test negativeの集団と仮定
- Point of care (POC) reprioritization of test を考える必要  
→sensitivity ( $se$ ) / specificity ( $sp$ )
- Timestepごとにワクチンを接種する人口・接種から除外される人口は次の通り

$$S \rightarrow S_v = \frac{n_{vax}}{(S + E)sp + R(1 - se)} S(sp)$$

$$E \rightarrow E_v = \frac{n_{vax}}{(S + E)sp + R(1 - se)} E(sp)$$

$$R \rightarrow R_v = \frac{n_{vax}}{(S + E)sp + R(1 - se)} R(1 - se)$$

$$S \rightarrow S_x = \frac{n_{vax}}{(S + E)sp + R(1 - se)} S(1 - sp)$$

$$E \rightarrow E_x = \frac{n_{vax}}{(S + E)sp + R(1 - se)} E(1 - sp)$$

$$R \rightarrow R_x = \frac{n_{vax}}{(S + E)sp + R(1 - se)} R(se)$$

# Fine point

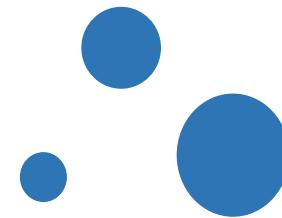


---

- ワクチン接種対象をtest negative とすると、seroprevalence 血清有病率とage structureに対象が依存する
- Reinfectionなどでtest positiveである人にも接種するとmarginal effectが減少する

ではどうやってmodelに組み込みますか？

# Fine point



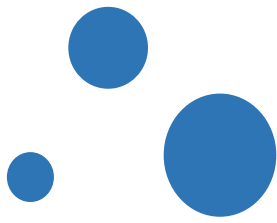
- Compartment  $S$  でtest positiveのものを $R$ に移行させればよい
- age group  $i$ におけるseropositiveである割合を  $\theta_i$  としてsusceptibleでワクチン接種を受ける人口

$$\frac{n_{\text{vax},i}}{(1 - \theta_i)sp + \theta_i(1 - se)}(1 - \theta_i)sp$$

$$\text{relative increase in susceptibles vaccinated} = \frac{sp}{(1 - \theta_i)sp + \theta_i(1 - se)} - 1$$

- ただし、seroprevalence  $\theta_i$  が観察時点でなく、それより過去の場合、時間経過とともに $se/sp$  は減少していくので解釈には慎重にならなければいけなくなる
- Simulationの結果はseropositive除外を考慮してもしなくても大きく変わりは出なかった

# Model with vaccine efficacy



- Vaccine efficacy to decrease susceptibility  $ve_s$
- Vaccine efficacy to decrease infectiousness  $ve_I$
- Vaccine efficacy to decrease the likelihood that the infection progresses to severe disease and death  $ve_p$

- ワクチン接種者の infectiousness は  $1 - ve_I$  で減少
- ワクチン未接種者の force of infection (FOI) 感染力 :

$$\lambda_i = u_i \sum_j c_{ij} \frac{I_j + (1 - ve_I)I_j^V}{N_j - \Omega_j}$$

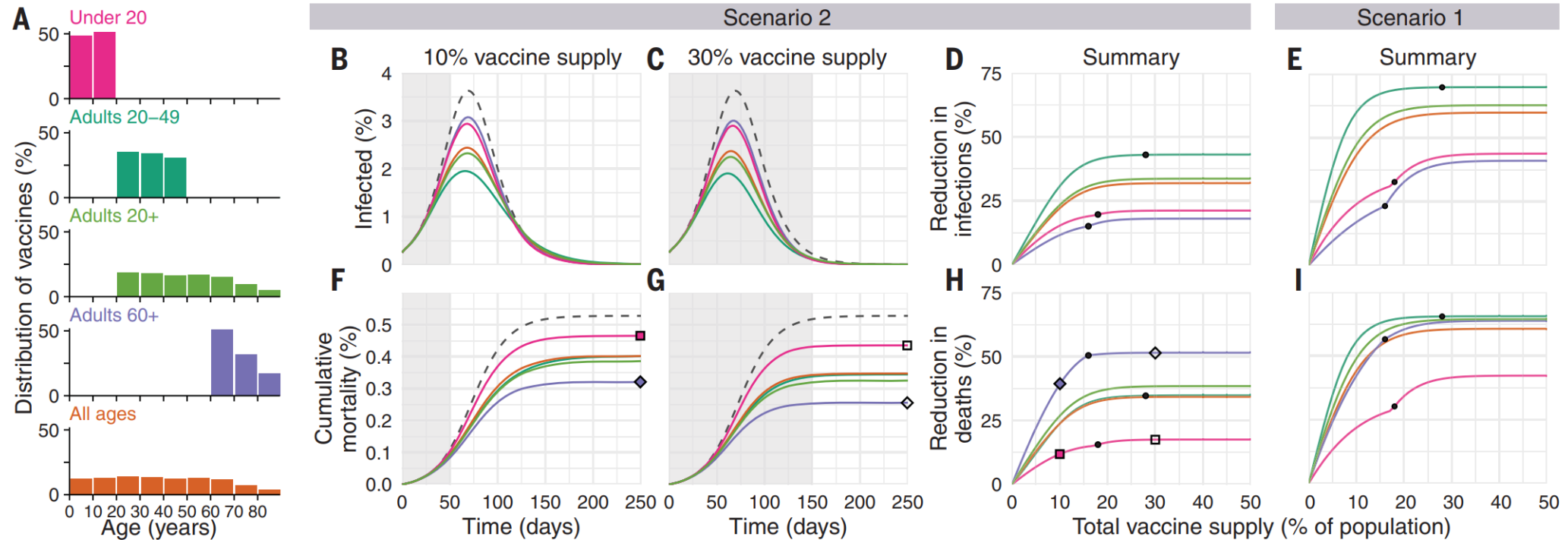
- ワクチン接種者の FOI

$$\lambda_{i,V} = (1 - ve_s)\lambda_i$$

- (Infection fatality rate)  $\times (1 - ve_p)$

# Simulation 1.

- All or nothing vaccine

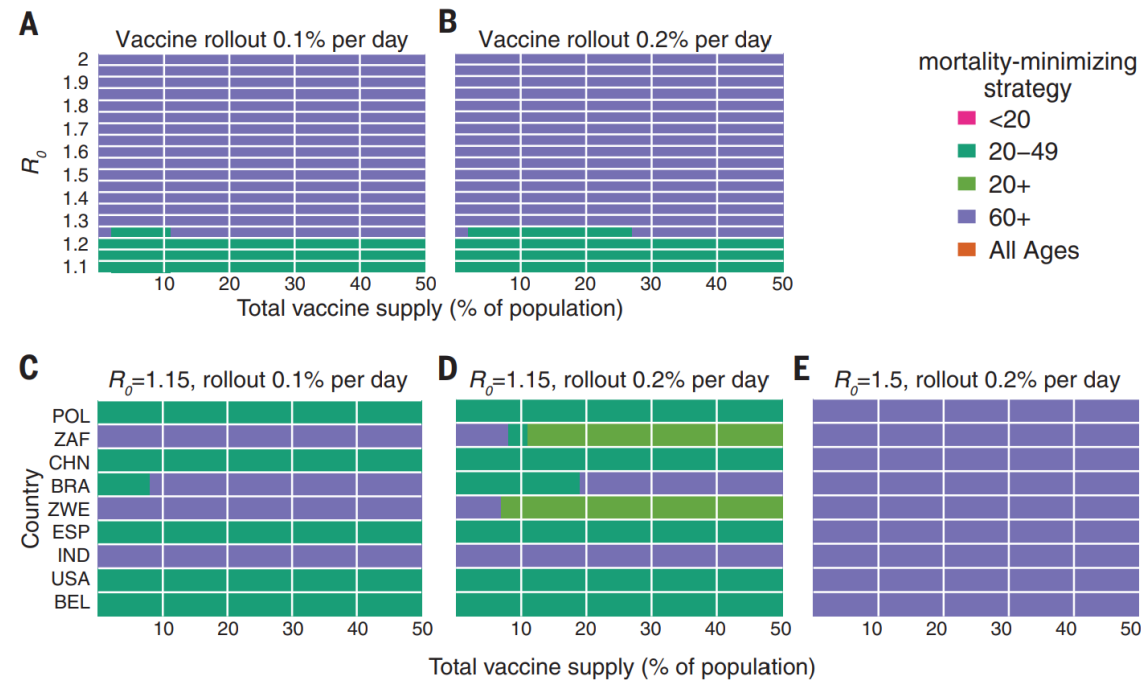


Senario1: 0.2% roll-out speed /  $R_0=1.15$

Senario2: 0.2% roll-out speed /  $R_0=1.5$

# Simulation 2.

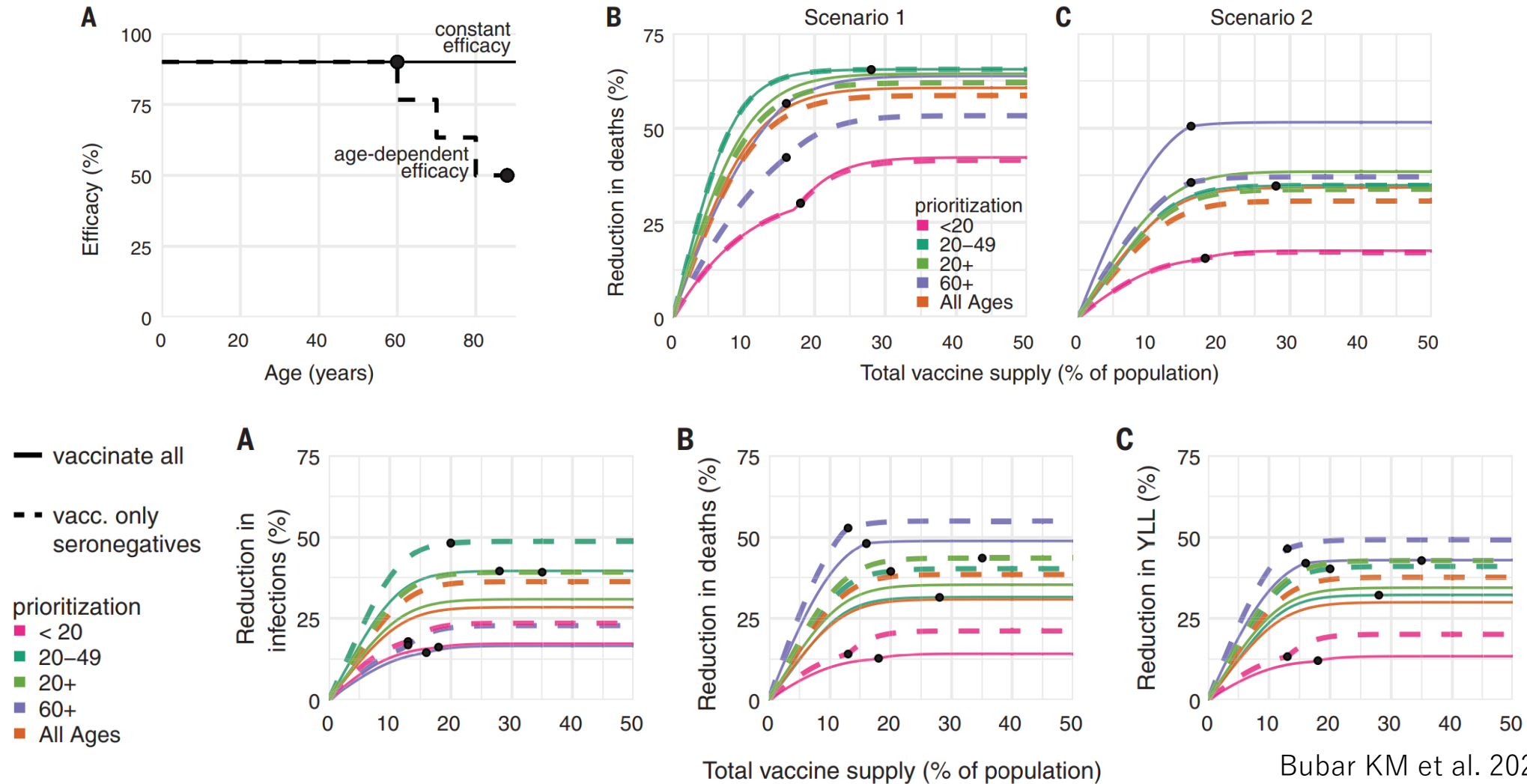
- NPI



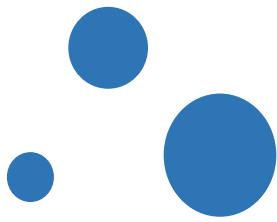
**Fig. 2. Mortality-minimizing vaccine prioritization strategies across reproductive numbers  $R_0$  and countries.** (A to E) Heatmaps show the prioritization strategies that result in maximum reduction of mortality for varying values of [(A) and (B)] the basic reproductive number  $R_0$  and [(C), (D), and (E)] across nine countries, for vaccine supplies between 1 and 50% of the total population, for an all-or-nothing and transmission-blocking vaccine, 90% vaccine efficacy. [(A) and (B)] Contact patterns and demographics of the United States (38, 53). [(C), (D), and (E)] Contact patterns and demographics of POL, Poland; ZAF, South Africa; CHN, China; BRA, Brazil; ZWE, Zimbabwe; ESP, Spain; IND, India; USA, United States of America; and BEL, Belgium, with  $R_0$  and rollout speeds as indicated.



# Simulation 3.



# Other modelling studies

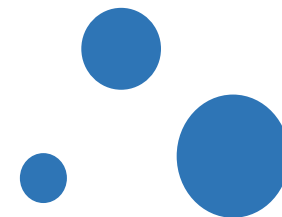


## NPIsとvaccinationの両方を考慮した場合

- 感染状況によってワクチンを若年層 / 高齢層優先か均一かによって死亡者数の変動を推定したところ、vulnerable age groupを優先しない方が死亡率を減少させることがある[Jentsch PC et al. 2021]
- ワクチン導入によるNPIsの急速な緩和が感染、死亡者数を拡大させうる [Moore S et al. 2021]
- ワクチン接種対象を年齢群だけではなく、essential workerかどうかという異質性も考慮した結果、感染拡大防止の観点で高齢でなく若年層を優先したり、死亡率を抑えるために高齢者を優先したりと感染状況と目的に応じた対応が可能であることの示唆 [Buckner JH et al. 2021]
- NPIsは VOC circulationのある現状、mass vaccinationが開始しても重要 [Giordano G et al. 2021]

# Take home message

---



- 一般には発症防止効果をvaccine efficacy/effectiveness (VE) で扱うが、modelling studyでは感染防止効果も検討することがある
- VEには、direct effect/indirect effect/total effect/overall effectがある
- Modelling studyではall or nothing vaccineとleaky vaccineを比較することでワクチン効果を検討する
- OR/RRなど伝統的な疫学指標はdependent happeningによってリスクの評価として大きなバイアスを持ってしまうため、AR (IRR)やexposureで条件づけたSARをリスクとして用いることがある
- Modelling studyによってVE推定のほか最適なvaccination programme (どの集団を優先的に接種対象とするか)、NPIsとの組み合わせといった検討がされる

# Reference

1. Halloran ME, Haber M, Longini IM Jr, Struchiner CJ. Direct and indirect effects in vaccine efficacy and effectiveness. *Am J Epidemiol*. 1991;133(4):323-331. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a115884
2. Halloran ME, Struchiner CJ. Study designs for dependent happenings. *Epidemiology*. 1991;2(5):331-338. doi:10.1097/00001648-199109000-00004
3. Halloran ME, Struchiner CJ, Longini IM Jr. Study designs for evaluating different efficacy and effectiveness aspects of vaccines. *Am J Epidemiol*. 1997;146(10):789-803. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a009196
4. [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccine\\_effectiveness-measurement-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccine_effectiveness-measurement-2021.1)
5. Nishiura H, Kakehashi M, Inaba H. Two Critical Issues in Quantitative Modeling of Communicable Diseases: Inference of Unobservables and Dependent Happening. *Mathematical and Statistical Estimation Approaches in Epidemiology*. 2009;53-87. doi:10.1007/978-90-481-2313-1\_3
6. Hanquet G. Vaccine efficacy, effectiveness and impact. KCE. 9 September 2017. [https://www.fag.be/sites/default/files/content/9\\_symposium\\_vaccine\\_2017.pdf](https://www.fag.be/sites/default/files/content/9_symposium_vaccine_2017.pdf)
7. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-2615. doi:10.1056/NEJMoa2034577
8. Dagan N, Barda N, Kepten E, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med*. 2021;384(15):1412-1423. doi:10.1056/NEJMoa2101765

# Reference

1. Bubar KM, Reinholt K, Kissler SM, et al. Model-informed COVID-19 vaccine prioritization strategies by age and serostatus. *Science*. 2021;371(6532):916-921. doi:10.1126/science.abe6959
2. Jentsch PC, Anand M, Bauch CT. Prioritising COVID-19 vaccination in changing social and epidemiological landscapes: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2021 Mar 31:S1473-3099(21)00057-8. doi:10.1016/S1473-3099(21)00057-8. Epub ahead of print. PMID: 33811817; PMCID: PMC8012029.
3. Moore S, Hill EM, Tildesley MJ, Dyson L, Keeling MJ. Vaccination and non-pharmaceutical interventions for COVID-19: a mathematical modelling study [published online ahead of print, 2021 Mar 18]. *Lancet Infect Dis*. 2021;S1473-3099(21)00143-2. doi:10.1016/S1473-3099(21)00143-2
4. Buckner JH, Chowell G, Springborn MR. Dynamic prioritization of COVID-19 vaccines when social distancing is limited for essential workers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(16):e2025786118. doi:10.1073/pnas.2025786118
5. Giordano G, Colaneri M, Di Filippo A, et al. Modeling vaccination rollouts, SARS-CoV-2 variants and the requirement for non-pharmaceutical interventions in Italy [published online ahead of print, 2021 Apr 16]. *Nat Med*. 2021;10.1038/s41591-021-01334-5. doi:10.1038/s41591-021-01334-5