

Studie av optimal vaksinasjonsstrategi ved bruk av stokastisk optimering

Christine Leine Lunden
Camilla Marie Skogen

Industriell økonomi og teknologiledelse
Innlevert: juni 2014
Hovedveileder: Asgeir Tomasgard, IØT
Medveileder: Lars Hellemo, IØT

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Institutt for industriell økonomi og teknologiledelse

MASTERKONTRAKT

- uttak av masteroppgave

1. Studentens personalia

Etternavn, fornavn Lunden, Christine Leine	Fødselsdato 28. mai 1990
E-post chrilu@stud.ntnu.no	Telefon 97108921

2. Studieopplysninger

Fakultet Fakultet for samfunnsvitenskap og teknologiledelse	
Institutt Institutt for industriell økonomi og teknologiledelse	
Studieprogram Industriell økonomi og teknologiledelse	Hovedprofil Anvendt økonomi og optimering

3. Masteroppgave

Oppstartsdato 15. jan 2014	Innleveringsfrist 11. jun 2014
Oppgavens (foreløpige) tittel Studie av optimal vaksinasjonsstrategi ved bruk av stokastisk optimering	
Oppgavetekst/Problembeskrivelse Formålet med arbeidet er å finne en optimal vaksinasjonsstrategi, som minimerer den samfunnsøkonomiske kostnaden, ved et eventuelt utbrudd av influensapandemi i Norge. Arbeidet fokuserer på hvordan stokastiske optimeringsmetoder kan være verdifulle som beslutningsstøtte ved et slikt utbrudd. Hovedoppgaver: -Presentere relevant teori knyttet til stokastisk programmering og pandemiutvikling. -Formulere kontaktrate slik at de matematiske modellene kan ta hensyn til befolkningsgrupper med ulike egenskaper. -Utforske områder for anvendelse av beslutningsavhengig usikkerhet med tilhørende matematiske formuleringer for de spesifikke tilfellene. -Bedømme verdien av å inkludere beslutningsavhengig usikkerhet mot kun å inkludere beslutningsuavhengig usikkerhet. -Vurdere modellene på bakgrunn av resultater fra implementering i GAMS.	
Hovedveileder ved institutt Professor Asgeir Tomasgard	Medveileder(e) ved institutt Lars Hellemo
Merknader 1 uke ekstra p.g.a påske.	

4. Underskrift

Student: Jeg erklærer herved at jeg har satt meg inn i gjeldende bestemmelser for mastergradsstudiet og at jeg oppfyller kravene for adgang til å påbegynne oppgaven, herunder eventuelle praksiskrav.

Partene er gjort kjent med avtalens vilkår, samt kapitlene i studiehandboken om generelle regler og aktuell studieplan for masterstudiet.

Trondheim 10/04 - 2014

.....
Sted og dato

Christine Heine Lunde

.....
Student



.....
Hovedveileder

Originalen lagres i NTNUs elektroniske arkiv. Kopi av avtalen sendes til instituttet og studenten.

MASTERKONTRAKT

- uttak av masteroppgave

1. Studentens personalia

Etternavn, fornavn Skogen, Camilla Marie	Fødselsdato 08. mar 1990
E-post camilsko@stud.ntnu.no	Telefon 95860381

2. Studieopplysninger

Fakultet Fakultet for samfunnsvitenskap og teknologiledelse	
Institutt Institutt for industriell økonomi og teknologiledelse	
Studieprogram Industriell økonomi og teknologiledelse	Hovedprofil Anvendt økonomi og optimering

3. Masteroppgave

Oppstartsdato 15. jan 2014	Innleveringsfrist 11. jun 2014
Oppgavens (foreløpige) tittel Studie av optimal vaksinasjonsstrategi ved bruk av stokastisk optimering	
Oppgavetekst/Problembeskrivelse Formålet med arbeidet er å finne en optimal vaksinasjonsstrategi, som minimerer den samfunnsøkonomiske kostnader, ved et eventuelt utbrudd av influensapandemi i Norge. Arbeidet fokuserer på hvordan stokastiske optimeringsmetoder kan være verdifulle som beslutningsstøtte ved et slikt utbrudd. Hovedoppgaver: -Presentere relevant teori knyttet til stokastisk programmering og pandemiutvikling. -Formulere kontaktrate slik at de matematiske modellene kan ta hensyn til befolkningsgrupper med ulike egenskaper. -Utforske områder for anvendelse av beslutningsavhengig usikkerhet med tilhørende matematiske formuleringer for de spesifikke tilfellene. -Bedømme verdien av å inkludere beslutningsavhengig usikkerhet mot kun å inkludere beslutningsuavhengig usikkerhet. -Vurdere modellene på bakgrunn av resultater fra implementering i GAMS.	
Hovedveileder ved institutt Professor Asgeir Tomasgard	Medveileder(e) ved institutt Lars Hellemo
Merknader 1 uke ekstra p.g.a påske.	

4. Underskrift

Student: Jeg erklærer herved at jeg har satt meg inn i gjeldende bestemmelser for mastergradsstudiet og at jeg oppfyller kravene for adgang til å påbegynne oppgaven, herunder eventuelle praksiskrav.

Partene er gjort kjent med avtalens vilkår, samt kapitlene i studiehandboken om generelle regler og aktuell studieplan for masterstudiet.

Trondheim 10/04-2014
.....
Sted og dato


.....
Student


.....
Hovedveileder

Originalen lagres i NTNUs elektroniske arkiv. Kopi av avtalen sendes til instituttet og studenten.

SAMARBEIDSKONTRAKT

1. Studenter i samarbeidsgruppen

Etternavn, fornavn Lunden, Christine Leine	Fødselsdato 28. mai 1990
Etternavn, fornavn Skogen, Camilla Marie	Fødselsdato 08. mar 1990

2. Hovedveileder

Etternavn, fornavn Tomasgard, Asgeir	Institutt Institutt for industriell økonomi og teknologiledelse
---	--

3. Masteroppgave

Oppgavens (foreløpige) tittel Studie av optimal vaksinasjonsstrategi ved bruk av stokastisk optimering

4. Bedømmelse

Kandidatene skal ha *individuell* bedømmelse
Kandidatene skal ha *felles* bedømmelse



Trondheim 10/04 2014

.....
Sted og dato


.....
Hovedveileder


.....
Christine Leine Lunden


.....
Camilla Marie Skogen

Originalen oppbevares på instituttet.

Sammendrag

Dette arbeidet presenterer hvordan ulike optimeringsmodeller kan bidra til å finne en optimal vaksinasjonsstrategi som minimerer de samfunnsøkonomiske kostnadene ved et eventuelt utbrudd av influensapandemi i Norge. Modellene tar beslutning om hvor mange som skal vaksineres i løpet av pandemiforløpet. En viktig hensikt med modellene er at de skal fungere som beslutningsstøtte, ved et fremtidig pandemiutbrudd, som gir fornuftige anbefalinger om vaksinasjon i forkant av pandemien.

Tradisjonell stokastisk programmering tar for seg eksogen usikkerhet der sannsynlighetsfordelinger er upåvirkelige av beslutninger. Et fokus i oppgaven er endogen usikkerhet av type 1 der sannsynlighetsfordelinger er beslutningsavhengige, i motsetning til eksogen usikkerhet.

Arbeidet gir innsikt i erfaringer fra tidligere pandemiutbrudd og gjør rede for hvordan en kan uttrykke pandemiutvikling matematisk. Arbeidet tar for seg teori knyttet til smittespredning, interaksjon mellom ulike befolkningsgrupper og ulike måter for å uttrykke immunitetsgrad ved vaksinerings. I denne oppgaven uttrykkes immunitetsgrad som vaksinens effekt, ulike gruppers respons på vaksinen og villigheten i befolkningen til å ta vaksinen. Det er formulert stokastiske tostegsmodeller med eksogen og endogen usikkerhet for de tre variantene av immunitetsgrad.

Modellene vurderes på bakgrunn av implementasjon i GAMS, med data fra tilfellet av Svineinfluensaen i 2009. Resultatene demonstrerer at modellene gir et fornuftig bilde av virkeligheten og anslår at kun 35 % av de 2,2 millionene som ble vaksinert i 2009 var nødvendig. Arbeidet fastslår at det vil være mulig å inkludere endogen usikkerhet i vaksinasjonsproblemet, men at det ikke vil være et betydelig bidrag. Allikevel vil enkelte av de matematiske formuleringene for endogen usikkerhet gi mer generelle modeller som er mer effektive å løse, sammenlignet med ekvivalente formuleringer med eksogen usikkerhet. Dermed er endogen usikkerhet et verdifullt konsept innenfor stokastisk programmering.

Forord

Denne oppgaven er skrevet som et avsluttende arbeid på masterstudiet Industriell økonomi og teknologiledelse ved NTNU, våren 2014. Oppgaven er skrevet innen spesialiseringen Anvendt økonomi og optimering. Oppgaven tar utgangspunkt i prosjektoppgaven med lignende formål som ble skrevet høsten 2013.

Arbeidet tar for seg bekjempelse av influensapandemi ut ifra et samfunnsøkonomisk perspektiv. En sentral del av arbeidet utforsker beslutningsavhengig usikkerhet innenfor stokastisk programmering.

Vi vil takke veileder Asgeir Tomasgard for gode innspill og oppklaringer. Vi vil også takke medveileder Lars Hellemo for gode diskusjoner.

Christine Leine Lunden og Camilla Marie Skogen

Trondheim 4. juni 2014

Innhold

1	Innledning	1
1.1	Bakgrunn	2
1.2	Tilnærming til problemet	4
2	Teori	7
2.1	Stokastisk programmering	7
2.1.1	Eksogen usikkerhet i stokastiske modeller	9
2.1.2	Endogen usikkerhet i stokastiske modeller	11
2.2	Pandemiu utvikling	16
2.2.1	Smittespredning	17
2.2.2	SIR-modellen	20
2.2.3	Kontaktrate	22
2.3	Vaksinasjon	27
2.3.1	Immunitetsgrad	28
2.3.2	Vaksinasjonsstrategier	30
2.4	Ikke-konvekse problemer	32
3	Matematiske modeller	39
3.1	Deterministisk modell	40
3.2	Effekt som usikker parameter	45
3.2.1	Stokastisk tostegsmodell med eksogen usikkerhet	46
3.2.2	Endogen modell med mulighet for vaksineforskning	53

3.2.3	Endogen modell med mulighet for flere vaksintyper . . .	56
3.2.4	Eksogen ekvivalent til endogen modell med mulighet for flere vaksintyper	60
3.3	Respons som usikker parameter	65
3.3.1	Stokastisk tostegsmodell med eksogen usikkerhet	66
3.3.2	Stokastisk tostegsmodell med endogen usikkerhet	69
3.4	Villighet som usikker parameter	72
3.4.1	Stokastisk tostegsmodell med eksogen usikkerhet	72
3.4.2	Endogen modell med mulighet for investering i informasjonskampanje	76
4	Data	79
4.1	Generelle data	79
4.2	Spesifikke data til stokastiske modeller	90
5	Resultater	99
5.1	Kvalitetssikring	100
5.1.1	Sammenligning med 2009	101
5.1.2	Sammenligning med modell uten kontaktrate	104
5.1.3	Sammenligning med modell med flere ikke-lineære ledd	106
5.2	Deterministisk modell	107
5.3	Sensitivitetsanalyse	113
5.3.1	Forhåndsbestemt vaksinasjon	113
5.3.2	Valgfri vaksinasjon	116
5.4	Stokastiske modeller med eksogen usikkerhet	121
5.4.1	Sammenligning av ulike former for immunitetsgrad	123
5.5	Stokastiske modeller med endogen usikkerhet	130
5.5.1	Lineær Skalering	130
5.5.2	Konvekse kombinasjoner	140
5.5.3	Eksogen ekvivalent	145

6	Diskusjon	147
7	Konklusjon	153
8	Videre arbeid	155
A	Matematiske modeller	165
A.1	Deterministisk modell	166
A.2	Effekt som usikker parameter	170
A.2.1	Stokastisk tostegsmodell med eksogen usikkerhet	170
A.2.2	Endogen modell med mulighet for vaksineforskning	174
A.2.3	Endogen modell med mulighet for flere vaksintyper	179
A.2.4	Eksogen ekvivalent til endogen modell med mulighet for flere vaksintyper	184
A.3	Respons som usikker parameter	190
A.3.1	Stokastisk tostegsmodell med eksogen usikkerhet	190
A.3.2	Stokastisk tostegsmodell med endogen usikkerhet	194
A.4	Villighet som usikker parameter	199
A.4.1	Stokastisk tostegsmodell med eksogen usikkerhet	199
A.4.2	Endogen modell med mulighet for investering i informasjonskampanje	203
B	Datatabeller	209
B.1	Generelle data	210
B.2	Spesifikke data til stokastiske modeller	213

Figurer

2.1	Utdrag fra klassifikasjon av endogen stokastisk programmering. . .	12
2.2	Konseptuell skisse av konveks kombinasjon av sannsynlighetsfordelinger.	14
2.3	Utvikling av antall syke over pandemiforløpet, Hong Kong (Cowling m.fl., 2010).	18
2.4	Utvikling av reproduksjonstallet over pandemiforløpet, Hong Kong (Cowling m.fl., 2010).	19
2.5	Oversikt over tilærminger til kontaktrate i en befolkning (Almaas, 2013).	21
2.6	Diagram som viser sammenheng mellom mottakelig, syk og immun tilstand.	22
2.7	Andel av ulike aldersgruppers kontakter som er med ulike aldersgrupper, c_{ij} (Glasser m.fl., 2010).	24
2.8	Balanse i antall kontakter mellom to grupper.	26
2.9	Plot av funksjoner der Hessian-matrisen er (a) definit, (b) semidefinit og (c) ubestemt. (OptiToolbox, 2014)	33
2.10	Plot av $a^S = \lambda a^M$ for tillatte verdier av antall mottakelige og smitterisiko.	34
2.11	Sammenhengen mellom originalproblemet, relaxeringen og subproblemene for tilfellet der målfunksjonen er ikke-konveks. . . .	36
2.12	Partisjonering av ikke-konveks lovlig region.	37

3.1	Oversikt over et deterministisk vaksinasjonsforløp.	41
3.2	Scenariotre med fokus på steg 1.	48
3.3	Scenariotre.	49
4.1	Kjønns- og aldersfordeling av bekreftede tilfeller med influensa A(H1N1) i Norge (Iversen, 2010).	85
4.2	Antall registrerte vaksinasjoner med Pandemrix per aldersgruppe og kjønn (Det kongelige helse- og omsorgsdepartement, 2013).	87
4.3	Antall registrerte kontakter per deltaker i studien per dag for ulike aldersgrupper (Mossong m.fl., 2008).	88
4.4	Sannsynlighet for smitte ved at en mottakelig person har kontakt med en syk person (Glasser m.fl., 2012).	89
5.1	Andel i befolkningen med influensalignende sykdom i Norge fra mai 2009 til februar 2010 (Freiesleben de Blasio m.fl., 2012).	102
5.2	Antall personer med influensalignende sykdom i Norge i 2009.	102
5.3	Antall syke i deterministisk modell ved simulering av situasjonen i Norge i 2009.	103
5.4	Antall syke i deterministisk modell uten interaksjon mellom ulike grupper ved simulering av situasjonen i Norge i 2009.	106
5.5	Antall syke i ulike grupper ved optimal vaksinasjonsstrategi i deterministisk modell med vaksinasjonsstart i uke 23.	108
5.6	Antall vaksinerte i ulike grupper ved optimal vaksinasjonsstrategi i deterministisk modell med vaksinasjonsstart i uke 23.	109
5.7	Antall syke i ulike grupper ved optimal vaksinasjonsstrategi i deterministisk modell med vaksinasjonsstart i uke 15.	111
5.8	Antall vaksinerte i ulike grupper ved optimal vaksinasjonsstrategi i deterministisk modell med vaksinasjonsstart i uke 15.	111
5.9	Antall syke ved ulike starttidspunkter for vaksinasjon.	112
5.10	Endring i totale kostnader og totalt antall syke ved endring i virusets smittsomhet, β_g , med fastsatt vaksinasjonsstrategi.	114
5.11	Sykdomsforløp ved endring i β_1 og β_2 med fastsatt vaksinasjonsstrategi.	115

5.12	Endring i totale kostnader og totalt antall syke ved endring i immunitetsgrad som følge av vaksinasjon, I , med fastsatt vaksinasjonsstrategi.	116
5.13	Endring i totale kostnader og totalt antall syke ved endring i virusets smittsomhet, β_g , med valgfri vaksinasjonsstrategi.	117
5.14	Endring i totalt antall vaksinerte ved endring i virusets smittsomhet, β_g	117
5.15	Sykdomsforløp ved endring i β_1 og β_2 med valgfri vaksinasjonsstrategi.	119
5.16	Endring i totale kostnader og totalt antall syke ved endring i immunitetsgrad som følge av vaksinasjon, I , med valgfri vaksinasjonsstrategi.	120
5.17	Endring i totalt antall vaksinerte ved endring i immunitetsgrad som følge av vaksinasjon, I	121
5.18	Sammenligning av pandemiforløp i deterministisk og stokastisk eksogen effektmodell.	122
5.19	Antall syke i periode t i scenario for ulike utfall for smittsomhet, β , og respons, v	124
5.20	Antall syke i periode t i scenario for ulike utfall for smittsomhet, β , og villighet, ϵ	124
5.21	Antall syke i periode t i scenario for ulike utfall for smittsomhet, β , og effekt, θ	125
5.22	Antall vaksinerte i gruppe g i første steg og antall vaksinerte i gruppe g i periode t i scenarioer for ulike utfall for smittsomhet, β , og respons, v	126
5.23	Antall vaksinerte i gruppe g i første steg og antall vaksinerte i gruppe g i periode t i scenarioer for ulike utfall for smittsomhet, β , og villighet, ϵ	128
5.24	Antall vaksinerte i gruppe g i første steg og antall vaksinerte i gruppe g i periode t i scenarioer for ulike utfall for smittsomhet, β , og effekt, θ , i andre steg.	129
5.25	Forskningsnivå, α , ved ulike kostnader for forskning, C^α	132

5.26	Totale kostnader ved ulike forskningsnivå, α	132
5.27	Kostnad for forskning, C^α , som eksponentiell funksjon av forskningnivå, α	133
5.28	Antall vaksinerte i gruppe g i første steg og antall vaksinerte og antall syke i gruppe g i periode t i scenarier med høy effekt og ulike utfall for smittsomhet, β , i andre steg. Kostnaden for forskning, C^α , er 12 millioner NOK.	134
5.29	Kampanjenivå i gruppe g , σ_g , ved ulike kostnader for informasjonskampanje, C^σ	136
5.30	Antall vaksinerte i gruppe g i første steg og antall vaksinerte og antall syke i gruppe g i periode t i scenarier med høy villighet og ulike utfall for smittsomhet, β , i andre steg. Kostnaden for informasjonskampanje, C^σ , er 100 000 NOK.	137
5.31	Antall vaksinerte i gruppe g i første steg og antall vaksinerte og antall syke i gruppe g i periode t i scenarier med høy villighet og ulike utfall for smittsomhet, β , i andre steg. Kostnaden for informasjonskampanje, C^σ , er 10 millioner NOK.	139
5.32	Totale kostnader ved ulike priser for vaksinetype 2, C_2^V	141
5.33	Antall vaksinerte i gruppe g i første steg og antall vaksinerte i gruppe g i periode t i scenarier for ulike utfall for smittsomhet, β , og effekt, θ , i andre steg i endogen modell.	141
5.34	Antall vaksinerte i gruppe g i første steg og antall vaksinerte i gruppe g i periode t i scenarier for ulike utfall for smittsomhet, β , og respons, v , i andre steg i endogen modell.	144

Tabeller

3.1	Oversikt over hvilke metoder som vil bli brukt for de ulike usikkerhetsfaktorene.	40
4.1	Oversikt over verdier for parametre som setter kapasitetsbegrensninger.	80
4.2	Oversikt over kostnadsparametere.	81
4.3	Oversikt over gruppespesifikke kostnader.	81
4.4	Antall syke, immune og mottakelige initielt i hver aldersgruppe og totalt antall i gruppen.	84
4.5	Estimert antall tilfeller med influensa A(H1N1) i hver gruppe. . .	86
4.6	Antall sykehuspasienter og antall intensivavdelingpasienter som følge av influensa A(H1N1).	86
4.7	Andel i hver gruppe som må på sykehus, K_g^S , og andel av sykehuspasienter i hver gruppe som må på intensivavdeling, K_g^{IB} , som følge av influensa A(H1N1).	87
4.8	Andel i hver gruppe som får bivirkninger som følge av vaksinasjon, K_g^B	88
4.9	Gjennomsnittlig antall kontakter per person per dag i hver aldersgruppe, γ_g	89
4.10	Sannsynlighet for smitte ved kontakt for gruppe g , β_g	89
4.11	Andelen av gruppe g sine kontakter som er med gruppe j , U_{gj} . .	90

4.12	Sannsynlighet for smitte ved kontakt for gruppe g ved smitteutfall $\omega, \beta_{g\omega}$	91
4.13	Sannsynlighet for smitteutfall ω, P_ω	91
4.14	Vaksineeffekt ved effektutfall θ, E_θ	91
4.15	Sannsynlighet for effektutfall θ, P_θ	92
4.16	Sannsynlighet for effektutfall θ for vaksinetype 2, $P_{\theta 2}$	92
4.17	Antall syke totalt i gruppe g før steg 2, $A_{g\omega}^{STOT}$, i modellen for effekt.	93
4.18	Antall syke initielt i steg 2 i gruppe $g, A_{g\omega}^{S2}$, i modellen for effekt.	93
4.19	Respons på vaksine ved responsutfall v i gruppe g, R_{gv}	94
4.20	Sannsynlighet for responsutfall v, P_v	94
4.21	Respons på vaksine for responsutfall v, R_v	94
4.22	Sannsynlighet for responsutfall v for gruppe g, P_{gv}	95
4.23	Antall syke totalt i gruppe g før steg 2, A_{gv}^{STOT} , i modellen for respons.	95
4.24	Antall syke initielt i gruppe g steg 2, A_{gv}^{S2} , i modellen for respons.	95
4.25	Villighet til å ta vaksinen ved villighetsutfall ϵ for gruppe $g, W_{g\epsilon}$	96
4.26	Sannsynligheten for villighetsutfall ϵ, P_ϵ	96
4.27	Initiell sannsynlighet for villighetsutfall ϵ for gruppe $g, P_{0g\epsilon}$	97
4.28	Antall syke totalt i gruppe g før steg 2, $A_{g\epsilon}^{STOT}$, i modellen for villighet.	97
4.29	Antall syke initielt i gruppe g steg 2, $A_{g\epsilon}^{S2}$, i modellen for villighet.	97
5.1	Sammenheng mellom sykdomskostnader, vaksinasjonskostnader og smittsomhet i de ulike gruppene.	109
5.2	Prosentvis endring i totalt antall vaksinerte ved endring i virusets smittsomhet, β_g	118
5.3	Prosentvis endring i totale kostnader og totalt antall syke ved endring i immunitetsgrad som følge av vaksinasjon, I , med valgfri vaksinasjonsstrategi.	120
B.1	Oversikt over verdier for parametre som setter kapasitetsbegrensninger.	210

B.2	Oversikt over kostnadsparametere.	210
B.3	Oversikt over gruppespesifikke kostnader.	210
B.4	Antall syke, immune og mottakelige initielt i hver aldersgruppe og totalt antall i gruppen.	211
B.5	Estimert antall tilfeller med influensa A(H1N1) i hver gruppe.	211
B.6	Antall sykehuspasienter og antall intensivavdelingpasienter som følge av influensa A(H1N1).	211
B.7	Andel i hver gruppe som må på sykehus, K_g^S , og andel av sykehuspasienter i hver gruppe som må på intensivavdeling, K_g^{IB} , som følge av influensa A(H1N1).	212
B.8	Andel i hver gruppe som får bivirkninger som følge av vaksinasjon, K_g^B	212
B.9	Gjennomsnittlig antall kontakter per person per dag i hver aldersgruppe, γ_g	212
B.10	Sannsynlighet for smitte ved kontakt for gruppe g , β_g	212
B.11	Andelen av gruppe g sine kontakter som er med gruppe j , U_{gj}	213
B.12	Sannsynlighet for smitte ved kontakt for gruppe g ved smitteutfall ω , $\beta_{g\omega}$	213
B.13	Sannsynlighet for smitteutfall ω , P_ω	213
B.14	Vaksineeffekt ved effektutfall θ , E_θ	213
B.15	Sannsynlighet for effektutfall θ , P_θ	214
B.16	Sannsynlighet for effektutfall θ for vaksinetype 2, $P_{\theta 2}$	214
B.17	Antall syke totalt i gruppe g før steg 2, $A_{g\omega}^{STOT}$, i modellen for effekt.	214
B.18	Antall syke initielt i steg 2 i gruppe g , $A_{g\omega}^{S2}$, i modellen for effekt.	214
B.19	Respons på vaksine ved responsutfall v i gruppe g , R_{gv}	215
B.20	Sannsynlighet for responsutfall v , P_v	215
B.21	Respons på vaksine for responsutfall v , R_v	215
B.22	Sannsynlighet for responsutfall v for gruppe g , P_{gv}	215
B.23	Antall syke totalt i gruppe g før steg 2, A_{gv}^{STOT} , i modellen for respons.	216
B.24	Antall syke initielt i gruppe g steg 2, A_{gv}^{S2} , i modellen for respons.	216

B.25 Villighet til å ta vaksinen ved villighetsutfall ϵ for gruppe g , $W_{g\epsilon}$.	216
B.26 Sannsynligheten for villighetsutfall ϵ , P_ϵ .	216
B.27 Initiell sannsynlighet for villighetsutfall ϵ for gruppe g , $P_{0g\epsilon}$.	217
B.28 Antall syke totalt i gruppe g før steg 2, $A_{g\epsilon}^{STOT}$, i modellen for villighet.	217
B.29 Antall syke initielt i gruppe g steg 2, $A_{g\epsilon}^{S2}$, i modellen for villighet.	217

Kapittel 1

Innledning

Formålet med arbeidet er å finne en optimal vaksinasjonsstrategi, som minimerer den samfunnsøkonomiske kostnaden, ved et eventuelt utbrudd av influensapandemi i Norge. En optimal vaksinasjonsstrategi vil i denne oppgaven være å beslutte hvor mange mennesker i ulike befolkningsgrupper som skal vaksineres for å bekjempe pandemien til en lavest mulig kostnad. Videre i dette arbeidet vil problemet omtales som vaksinasjonsproblemet. Arbeidet fokuserer på hvordan stokastiske optimeringsmetoder kan være verdifulle som beslutningsstøtte ved et slikt utbrudd.

Opgaven tar utgangspunkt i en prosjektoppgave som ble utarbeidet høsten 2013 av Lunden m.fl. (2013). Enkelte elementer i denne oppgaven er hentet fra Lunden m.fl. (2013). Der så er tilfelle vil dette spesifiseres for de respektive delene av oppgaven senere i dette kapittelet. Vi skal nå presentere en bakgrunn for oppgaven som er hentet fra Lunden m.fl. (2013). Deretter vil vi presentere vår tilnærming til vaksinasjonsproblemet.

1.1 Bakgrunn

En epidemi er en økt hyppighet av sykdom eller økt hyppighet av dødsfall blant grupper av mennesker innenfor et begrenset tidsrom (Store Norske Leksikon, 2013a). En pandemi kjennetegnes som en epidemi som forekommer over et stort geografisk område, eksempelvis verdensdeler. En pandemi krysser landegrenser og rammer vanligvis et stort antall mennesker. Det har siden 1510 vært 18 omfattende pandemier, med varierende mellomrom. Fra begynnelsen av 1900-tallet og fram til idag har det vært fire influensapandemier: Spanskekyken (1918), Asiaskyken (1957), Hong-Kong-syken (1968), Russerinfluensaen (1977) og Svineinfluensaen (2009). Av disse var Spanskekyken den mest alvorlige med mellom 14 000 og 15 000 døde i Norge. Vanlige intervaller mellom slike pandemier er 10 til 40 år. Dersom viruset er nytt, er det vanligvis liten immunitet i befolkningen (Store Norske Leksikon, 2013b). Det er altså vanskelig å forutse når neste pandemi vil oppstå.

24. april 2009 varslet Verdens helseorganisasjon (WHO) om utbrudd av influensa A (H1N1), best kjent som Svineinfluensaen, i Mexico og USA. Det ble erklært pandemi 11. juni. Virusets spredte seg over hele verden i løpet av kort tid og mange ble influensasjyke. Det antas at rundt 900 000 personer ble sjyke i Norge (DSB, 2010). De første tilfellene i Norge oppstod i mai og hovedbølgen kom i siste halvdel av oktober og begynnelsen av november. Influensaen rammet som en mild sykdom for de fleste, men enkelte ble alvorlig sjyke. I Norge ble det registrert 32 dødsfall med svineinfluensa som dødsårsak (DSB, 2010).

Svineinfluensaen i 2009 var den første pandemien der vaksinasjon var mulig (Freiesleben de Blasio m.fl., 2012). 30. juni 2008 inngikk Norge en avtale med produsenten GlaxoSmithKline som ga Norge rett og plikt til å kjøpe et fastsatt antall pandemivaksiner. Totalt ble det kjøpt inn 9,4 millioner doser, to doser per innbygger, til en kostnad av 730 millioner kroner. Avtalen ble utløst ved WHO's erklæring av pandemi (DSB, 2010). Det var ikke rom for reforhandlinger i avtalen etter at ny informasjon om pandemiens alvorlighet ble tilgjengelig.

Til tross for at leveringsavtalen ble inngått i forkant av pandemien, var det

en stor utfordring at influensaen spredte seg før vaksinene ble levert. Første vaksineleveranse kom til Norge 12. oktober 2009. Deretter kom det ukentlige leveranser over flere måneder. I perioden fra 16. oktober frem til årsskiftet ble det gjennomført vaksinerings av prioriterte grupper. Disse gruppene bestod av personer med høy risiko for fatale konsekvenser av svineinfluensa, samt smitteutsatt helsepersonell. 23. oktober kom det et nytt råd om vaksineringsfølge, der Helsemyndighetene anbefalte at så snart prioriterte grupper var vaksinert, skulle alle over seks måneder vaksineres. Folkehelseinstituttet anslår at ca. 45 prosent av Norges befolkning ble vaksinert mot Svineinfluensaen (DSB, 2010).

Direktoratet for samfunnsikkerhet og beredskap (DSB) ga ut en rapport i 2010 hvor de gjennomgår erfaringene fra svineinfluensaen i Norge og fremlegger anbefalinger med bakgrunn i de avdekkede forhold. Ett av anbefalingspunktene fra DSB (2010) er som følger: “Det bør gjøres en nærmere analyse av kost-/nytteforholdet ved massevaksinasjon”. Rapporten 23. oktober som anbefalte den generelle befolkningen å ta vaksinen, inneholder ingen eksplisitt sammenstilling og samfunnsøkonomisk analyse av forholdet mellom nytten av, og risikoen ved, å anbefale hele befolkningen å vaksinere seg (DSB, 2010).

Tidligere arbeider som er gjort på vaksineringsstrategier, vurderer forbedringspotensialet med utgangspunkt i informasjonen som har kommet frem i etterkant av pandemien. Beslutningsprosessen rundt massevaksinerings i slutten av oktober har fått kritikk, og Helse- og omsorgsdepartementet fremsto ikke som tilstrekkelig forberedt på hvordan de skulle håndtere utviklingen av smitten. I tillegg til manglende dekning av det samfunnsøkonomiske perspektivet, var hensyn til potensielle bivirkninger ved vaksinerings også utelatt fra rapporten som rådet til massevaksinasjon (DSB, 2010).

En effektiv strategi bør legge opp til at beslutninger tas fortløpende og systematisk, etterhvert som ny informasjon fremkommer underveis i pandemiforløpet. Det bør lages en velbegrunnet plan for hvilken informasjon som vil bli tilgjengelig ved pandemiens ulike stadier, og for hvordan en skal bruke denne informasjonen til fordel for det samfunnsøkonomiske aspektet.

Eksisterende litteratur beskriver en rekke erfaringer som er verdt å ta med

seg videre, men det er rom for utvikling av nye matematiske modeller for en fornuftig fremgangsmåte ved neste pandemi. Dersom en skal planlegge fornuftig vaksinerings ut ifra et samfunnsøkonomisk perspektiv, vil det være relevant å sette opp en matematisk modell som optimerer vaksinerings etterhvert som en lærer pandemien å kjenne og data blir tilgjengelig.

1.2 Tilnærming til problemet

I vår tilnærming til vaksinasjonsproblemet vil vi presentere relevant teori i forbindelse med stokastisk programmering og utvikling av pandemi. Et fokus i oppgaven er å formulere kontaktrate slik at de matematiske modellene kan ta hensyn til at befolkningsgrupper har ulike egenskaper. Et sentralt bidrag i tilnærmingen er å utforske områder for anvendelse av beslutningsavhengig usikkerhet med tilhørende matematiske formuleringer for de spesifikke anvendelsesområdene. Vi skal bedømme verdien av å inkludere beslutningsavhengig usikkerhet mot kun å inkludere beslutningsuavhengig usikkerhet og vurdere modellene på bakgrunn av resultater fra implementering i GAMS. Beslutningsavhengig og beslutningsuavhengig usikkerhet omtales videre som henholdsvis endogen og eksogen usikkerhet.

Teori knyttet til stokastisk programmering og pandemiutvikling presenteres i kapittel 2, Teori. En grundig forståelse av metoder innenfor endogen usikkerhet og eksempler på hvordan dette kan anvendes er inkludert. Kapittelet dekker relevant teori knyttet til smittespredning og interaksjon mellom ulike befolkningsgrupper. Interaksjon mellom ulike grupper omtales videre som kontaktrate. Vaksinasjon og immunitetsgrad som følge av vaksinasjon er beskrevet i kapittelet. I denne oppgaven er immunitetsgrad uttrykt på tre ulike måter. Disse tre er vaksinens effekt, ulike befolkningsgruppers respons på vaksinen og villigheten i befolkningen til å ta vaksinen. Tidligere arbeider som er gjort på lignende problemer knyttet til pandemiutvikling, kontaktrate og vaksinasjon er også presentert. Avslutningsvis i kapittelet blir det presentert hvordan ikke-konvekset oppstår i vaksinasjonsproblemet. Kapittelet baserer seg på arbeidet som har

blitt gjort av Lunden m.fl. (2013). Forbedringer og utfyllende forklaringer er lagt til der det har vært relevant og teori knyttet til kontaktrate, ikke-konvekksitet og enkelte aspekter ved endogen usikkerhet er helt nytt i denne oppgaven.

Ulike matematiske formuleringer av vaksinasjonsproblemet er beskrevet i kapittel 3, Matematiske modeller. Modellene bygger videre på formuleringen til Lunden m.fl. (2013). Da denne oppgaven tar for seg kontaktrate og flere områder for endogen usikkerhet, vil det være store endringer i formuleringene i kapittel 3, sammenlignet med Lunden m.fl. (2013). Som utgangspunkt for de stokastiske modellene blir det først presentert en deterministisk modell. Deretter vil det bli presentert stokastiske modeller som tar hensyn til usikkerhet i vaksinasjonsproblemet. Vi tar først for oss modellene der vaksinenes effekt er anvendt som immunitetsgrad. Kapitlet omfatter én eksogen modell og to endogene modeller der effekt er brukt som immunitetsgrad. Videre presenteres en eksogen modell og en endogen modell der immunitetsgraden er uttrykt som ulike gruppers respons på vaksinerings. Til slutt i kapitlet beskrives en eksogen og en endogen modell der villigheten i befolkningen til å ta vaksinen er anvendt som immunitetsgrad.

I kapittel 4, Data, presenteres data for det spesifikke tilfellet av Svineinfluensaen i 2009. I kapittel 5, Resultater, presenterer vi resultatene fra kjøringene av implementasjonen av modellene i GAMS. Kapitlet tar også for seg en kvalitetssikring av den deterministiske modellen og en sensitivitetsanalyse av usikre parametere. Modellene er implementert med data fra kapittel 4.

Kapittel 6, Diskusjon, drøfter styrker og svakheter ved de ulike optimeringsmodellene og hvilket bidrag de tilfører som beslutningsstøtte for vaksinasjonsproblemet. I kapittel 7, Konklusjon, konkluderer vi arbeidet som er gjort i denne oppgaven og i kapittel 8, Videre arbeid, belyser vi deler av vaksinasjonsproblemet som ikke tatt med i dette arbeidet, som forslag til videre arbeid.

Kapittel 2

Teori

2.1 Stokastisk programmering

Det er mye usikkerhet knyttet til en pandemi og det underliggende viruset, og usikkerheten vedvarer ofte et stykke ut i pandemiforløpet. Modellene som er beskrevet i denne rapporten skal skal som nevnt kunne fungere som et verktøy for beslutning av vaksinasjon mot ulike typer virus. Derfor må det være mulig å ta inn unike data, basert på hvilken type virus som forventes å slå ut som en pandemi. Selv om en kjenner til viruset, vil ikke alle egenskaper ved det være kjent ved et tidlig stadium av pandemiforløpet. Ved å benytte en stokastisk optimeringsmodell, vil en kunne ta hensyn til denne usikkerheten i beslutningsprosessen.

Det finnes en rekke andre personer som har studert tilsvarende problemer tidligere. Blant disse er Tanner m.fl. (2008). Arbeidet som er gjort av Tanner m.fl. (2008) beskriver en stokastisk fremgangsmåte for å beregne en optimal vaksineringsstrategi. Arbeidet gir en innføring i hvordan løsningsmetoden for vaksineringsproblemet utvides ved å ta i bruk stokastisk programmering framfor deterministiske modeller. Den deterministiske tilnærmingen sammenligner

forutbestemte vaksineringsstrategier, og stokastisk programmering blir tatt i bruk for å gjøre fleksible beslutninger ovenfor usikre parametere.

Tanner m.fl. (2008) bruker stokastisk programmering til å beslutte hvilken predefinert vaksineringsstrategi som gir lavest kostnad for å forhindre utbrudd av en epidemi. I vårt arbeid er fokuset rettet mot hvordan en bør reagere når en mer omfattende pandemi faktisk har brutt ut. Likevel gir arbeidet et godt utgangspunkt for hvordan en kan tilnærme seg vaksineringsproblemet innen stokastisk optimeringsteori.

Tanner m.fl. (2008) har en relativt generell tilnærming til hvordan en definerer kostnadene. Vi ser at det vil være verdifullt å spesifisere kostnadsbildet ytterligere. Videre modellerer de smittespredningen med utgangspunkt i persontyper med ulik mottakelighet og smittsomhet, og familietyper med ulike størrelser og fordeling av barn, voksne og eldre. Måten Tanner m.fl. (2008) beskriver vaksinerings av grupper på er i høyeste grad relevant for vårt arbeid.

I denne rapporten vil det først bli presentert en deterministisk modell hvor all informasjon antas å være kjent. Beslutningen om hvor mange som skal vaksineres i hver periode baseres på blant annet vaksinetilgang og kostnadsoptimalitet. Vanligvis vil de usikre parameterne representeres ved sin respektive forventningsverdi i en deterministisk modell. Dette kan betraktes som en relaxering av den reelle informasjonsstrukturen (Hellemo m.fl., 2013). En deterministisk modell er et godt utgangspunkt for å kunne velge ut ulike parametere en ønsker å gjøre usikre. Modellen presenteres i delkapittel 3.1. En deterministisk modell kan uttrykkes på formen:

$$\min c^T x \tag{2.1}$$

$$Ax = b \tag{2.2}$$

$$x \geq 0 \tag{2.3}$$

Ved å bevege seg vekk fra denne relakseringen og ta hensyn til usikkerheten gjennom en stokastisk modell, vil en oppnå et beslutningsgrunnlag som vil gjenspeile realiteten på en bedre måte. En stokastisk modell tar hensyn til alle mulige utfall av de usikre parameterne ved å kombinere de ulike utfallene i scenarioer som realiseres med en kjent sannsynlighetsfordeling. Sannsynlighetsfordelingene kan i utgangspunktet være kontinuerlige, men må diskretiseres for å lage et endelig antall scenarioer. Denne typen modell har en logisk informasjonsstruktur der ny informasjon avdekkes i hvert steg og nye beslutninger tas.

For å ta hensyn til usikkerhet i stokastisk optimering kan en ifølge Jonsbråten (1998) dele usikkerhet i to grupper; eksogen og endogen usikkerhet. Eksogen usikkerhet er usikkerhet der en kjenner sannsynlighetsfordelingen til den stokastiske parameteren, men ikke hvilken verdi parameteren kommer til å ta. Sannsynlighetsfordelingen vil ikke avhenge av noen beslutninger som tas i modellen (Hellemo m.fl., 2013). Det vil si at det ikke er mulig å påvirke realiseringen av den usikre parameteren. I vaksinasjonsproblemet vil det være eksogen usikkerhet knyttet til mange av virusets egenskaper. Endogen usikkerhet kjennetegnes ved at beslutningen som blir tatt i ett steg vil kunne påvirke usikkerheten i et senere steg i betydelig grad (Hellemo m.fl., 2013). Eksogen og endogen usikkerhet vil belyses nærmere i henholdsvis delkapittel 2.1.1 og 2.1.2.

2.1.1 Eksogen usikkerhet i stokastiske modeller

I denne rapporten brukes en såkalt stokastisk tostegsmodell der det første steget er preget av usikkerhet, mens all informasjon blir tilgjengelig i steg 2. En tostegsmodell kan presenteres på formen:

$$\min c^T x + E[Q(x, \xi)] \tag{2.4}$$

$$Ax = b \tag{2.5}$$

$$x \geq 0 \tag{2.6}$$

Det første leddet i målfunksjonen beskriver det første steget hvor x er beslutningsvariabel før all informasjon er kjent. En ønsker i første steg å posisjonere seg på best mulig måte ut ifra forventet verdi av mulige utfall av den usikre parameteren. Det andre leddet beskriver forventningsverdien av den optimale løsningen til andrestegsproblemet, der ξ er den usikre parameteren (Shapiro m.fl., 2009). Det kan være flere slike usikre parametere i en stokastisk modell. Andrestegsproblemet kan representeres på formen:

$$\min qy \tag{2.7}$$

$$Tx + Wy \geq h \tag{2.8}$$

$$y \geq 0 \tag{2.9}$$

der y er andrestegsbeslutningen. Dette kalles også en *recourse*-beslutning, som er den beste beslutningen en kan ta, gitt realiseringen av den usikre parameteren, ξ (Shapiro m.fl., 2009).

I vaksinasjonsproblemet vil det være eksogen usikkerhet knyttet til virusets smittsomhet. Førstestegsbeslutningen i dette problemet vil være vaksinasjon av antall mennesker i befolkningen. Dette gjøres på et tidspunkt der lite informasjon om viruset og vaksinen er kjent. Når en får kjennskap til denne informasjonen vil en andrestegsbeslutning være å vaksinere ytterligere med et nytt antall. Ingen av disse beslutningene vil påvirke sannsynlighetsfordelingen for utfallene, ettersom det er snakk om *eksogen* usikkerhet. Det vil nå bli presentert et avsnitt

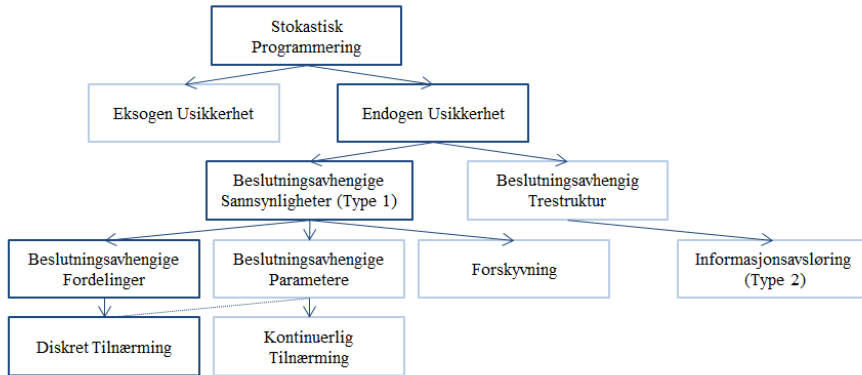
om *endogen* usikkerhet, der det motsatte er tilfellet.

2.1.2 Endogen usikkerhet i stokastiske modeller

Endogen usikkerhet er et relativt nytt begrep i litteraturen. Denne teorien ble først introdusert av Pflug (1990) i et spesifikt tilfelle av Markovkjeder der den blant annet blir anvendt på en optimal utforming av et kommunikasjonsnettverk. Som nevnt i delkapittel 2.1 innførte Jonsbråten (1998) en generalisering av hvordan endogen usikkerhet skiller seg fra eksogen usikkerhet i stokastisk programmering. Goel og Grossmann (2006) beskriver videre to typer endogen usikkerhet; type 1 der sannsynlighetsfordelingene er beslutningsavhengige, og type 2 der tidspunktet for når informasjonen blir tilgjengelig er beslutningsavhengig. Goel og Grossmann (2006) legger hovedsakelig fokus på endogenitet av type 2. I vaksinasjonsproblemet vil det være relevant å ta for seg endogenitet av type 1, da en kan se for seg at vaksineringsproblemet kan ha noe å si for sannsynlighetsfordelinger for senere utfall av de usikre parameterne knyttet til vaksinasjon.

Det har blitt gjort lite arbeid innen beslutningsavhengig usikkerhet av type 1. Den mest utfyllende litteraturen er skrevet av Hellemo m.fl. (2013). Arbeidet introduserer teorien om hvordan en kan påvirke sannsynlighetsfordelinger ved å ta ulike beslutninger. Hellemo m.fl. (2013) presenterer en figur som viser sammenhengen mellom eksogen og endogen usikkerhet, samt de ulike undertypene av endogen usikkerhet. I figur 2.1 er et utdrag av denne illustrasjonen.

I denne rapporten vil det som nevnt over kun behandles endogen usikkerhet av type 1 som er uthevet i klassifikasjonen av endogenitet i figur 2.1. Det vil bli gjort en diskret tilnærming til sannsynlighetsfordelingene slik at en får et endelig antall utfall av hendelser, og dermed et endelig antall scenarioer. Generelt kan målfunksjonen til et slikt problem beskrives som:



Figur 2.1: Utdrag fra klassifikasjon av endogen stokastisk programmering.

$$\min c_x^T x + c_\alpha^T \alpha + \sum_s p_s(\alpha) q_s^T z_s \quad (2.10)$$

der x er førstestegsbeslutningen, α er en beslutning som påvirker sannsynlighetsfordelingen og $p_s(\alpha)$ er den beslutningsavhengige sannsynligheten for et scenario, s . Som vi ser vil det være en kostnad, c_α^T , forbundet med å ta beslutninger som påvirker sannsynligheten. z_s er *recourse*-beslutningen som tilsvare den beste beslutningen, gitt at scenario s inntreffer.

Det er flere måter å matematisk endre sannsynlighetsfordelinger på. To av de fremgangsmåtene Hellemo m.fl. (2013) presenterer i sin artikkel blir anvendt i denne rapporten. Disse er lineær skalering og konvekse kombinasjoner.

Lineær skalering

I lineær skalering spesifiseres et undersett av utfall for en usikker parameter, der det er mulig å endre de tilhørende sannsynlighetene. Undersettet er en del av det opprinnelige settet av scenarioer. Sannsynlighetene til undersettet endres

ved å skalere dem opp mot en kostnad, og ved å justere ned de resterende sannsynlighetene i det opprinnelige settet som ikke inkluderes i undersettet. Dette kan beskrives matematisk som:

$$p_s = \alpha p_{0s} \quad s \in \hat{s}, \hat{s} \in S \quad (2.11)$$

$$p_s = \frac{1 - \alpha \sum_{s' \in \hat{s}} p_{0s'}}{\sum_{s' \in S \setminus \hat{s}} p_{0s'}} p_{0s} \quad s \in S \setminus \hat{s} \quad (2.12)$$

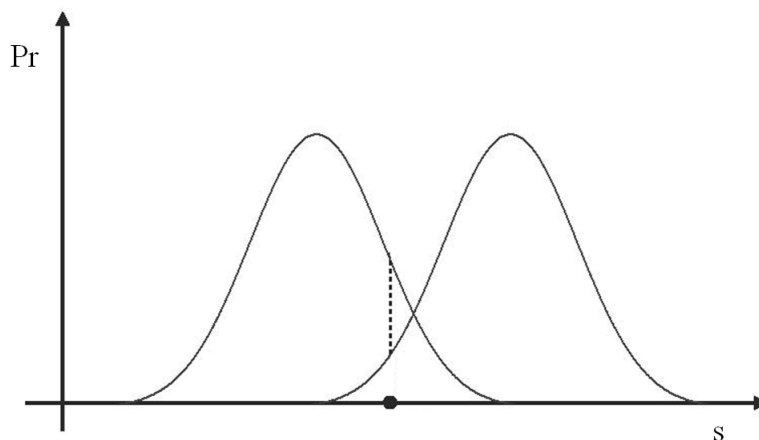
der ligning (2.11) krever at sannsynligheten for et bestemt undersett, \hat{s} , skal skaleres opp med faktoren α . p_{0s} betegner sannsynligheten for utfallene i det opprinnelige settet før skalering. Ligning (2.12) beskriver nedjustering av sannsynlighetene for de utfallene som ikke ligger i undersettet, \hat{s} . Sannsynlighetene for de resterende scenarioene vil her bli justert ned med totalt like mye som sannsynlighetene i undersettet ble skalert opp.

Hellemo m.fl. (2013) eksemplifiserer lineær skalering ved å bruke elektrisitetsmarkedet som praktisk tilfelle, der en kan manipulere sannsynlighetsfordelingen for etterspørsel ved å betale for tilleggsteknologier. I vaksinasjonsproblemet vil det være interessant å anvende lineær skalering for å manipulere sannsynlighetsfordeling for immunitet i befolkningen ved vaksinasjon.

Konveks kombinasjon

Den andre metoden Hellemo m.fl. (2013) presenterer, som vil være anvendbar i vaksinasjonsproblemet, betegnes som konveks kombinasjon av fordelinger. Metoden tar for seg en lineær kombinasjon av fordelinger ved å vekte mellom flere ulike marginalfordelinger, mot en gitt kostnad, slik at en ny ønskelig sannsynlighetsfordeling blir generert. Dette er illustrert i figur 2.2 der det er vist en kombinasjon av to marginalfordelinger. Endepunktene på den stiplede linjen markerer hvilken sannsynlighet hver av marginalfordelingene angir for et gitt

scenario, som er markert på x-aksen. Ved å vekte mellom disse to sannsynlighetene vil en oppnå et nytt punkt som ligger et sted på den stiplede linjen. Dette gjøres for alle scenarioer som til sammen former en ny sannsynlighetsfordeling.



Figur 2.2: Konseptuell skisse av konvekse kombinasjon av sannsynlighetsfordelinger.

I en modell hvor det er mange usikre utfall knyttet til flere ulike parametre, vil det være fordelaktig å benytte konvekse kombinasjoner som metode. Dette er fordi en kan redusere antall scenarioer betraktelig, sammenlignet med å eksempelvis forme scenarioer av alle kombinasjoner av utfallene. Dersom en opererer med to parametre som begge har ti sannsynlige utfall, vil antall scenarioer som genereres ved konvekse kombinasjoner være ti. Dersom en hadde kombinert alle mulige utfall av de to fordelingene derimot, ville det blitt generert 100 scenarioer. Matematisk kan konvekse kombinasjon uttrykkes som:

$$p_s = \sum_{i \in I} p_{i,s} \alpha_i \quad \forall s \in S \quad (2.13)$$

der α_i beskriver en vektingsvariabel for sannsynlighetsfordeling i . Ved å vekte sannsynlighetene fra marginalfordelingen, $p_{i,s}$ med vektingsvariablene vil en oppnå en ny fordeling, p_s .

Simultanfordelinger

Hittil har vi sett på én metode for å kombinere fordelinger, men kombinasjon av flere fordelinger kan skje på forskjellige måter. Vi skal nå presentere simultanfordeling som en alternativ metode til konvekse kombinasjoner.

Simultanfordelinger sier noe om hvordan to usikre parametere varierer sammen. Det vil si at i tillegg til å ta hensyn til marginalfordelingene, som sier noe om hvordan de usikre parameterne varierer hver for seg, så tar en hensyn til hvordan de usikre parameterne korrelerer. For å kunne konstruere en simultanfordeling må vi ha kunnskap om hvordan de usikre parameterne oppfører seg i forhold til hverandre. Nærmere bestemt må vi ha kunnskap om korrelasjonsfaktoren (Walpole m.fl., 2007). I denne oppgaven tar vi for oss simultanfordelinger der korrelasjonsfaktoren er 0 og 1. Dette er fordi de usikre parameterne vi jobber med er komplekse og det er ingen etablerte verdier for korrelasjonen mellom dem. Derfor ser vi det ikke som hensiktsmessig å velge verdier der korrelasjonsfaktoren er mellom 0 og 1. I anvendelsen av simultanfordelinger i kapittel 3, der vi presenterer de matematiske modellene for vaksinasjonsproblemet, vil vi kun ta for oss tilfellet der korrelasjonsfaktoren er 0. Allikevel er det relevant å beskrive tilfellet der korrelasjonsfaktoren er 1 da det vil bidra til en fullstendig forståelse av simultanfordelinger som konsept.

Når utfallene er helt ukorrelerte med korrelasjonsfaktor lik 0 vil de være helt uavhengige av hverandre. Ved bruk av denne metoden vil en generere scenarioer for alle kombinasjoner av utfall for alle marginalfordelinger. Vektingsvariablene blir her brukt til å kombinere utfallene, og ikke sannsynlighetsfordelingene som for konvekse kombinasjoner. Dersom en eksempelvis har to fordelinger vil sannsynligheten for et scenario være sannsynligheten for at det ene utfallet inntreffer, *og* at det andre utfallet inntreffer. Når utfallene fra de to fordelingene

ikke er korrelerte vil sannsynligheten for et scenario være sannsynligheten for de respektive utfallene multiplisert med hverandre (Walpole m.fl., 2007). Da det er utfallene som påvirkes direkte av beslutningene i disse modellene og ikke sannsynlighetene for utfallene, er ikke disse modellene endogene, men eksogene.

Ved bruk av en simultanfordeling vil en få mange flere scenarioer enn en vil få ved bruk av konvekse kombinasjoner. Dette gjør problemet mer komplekst da flere scenarioer fører til flere variable.

Når en antar at utfallene er perfekt korrelerte med korrelasjonsfaktor lik 1 vil fordelingene følge hverandre. Det vil si at en med sikkerhet kan si at dersom utfallet for den ene fordelingen blir høy, vil utfallet for de andre fordelingene oppføre seg på tilsvarende måte.

Ved perfekt korrelerte utfall og simultanfordeling vil en få like mange scenarioer som det er utfall i marginalfordelingene. Dette kommer av at en aldri vil få en kombinasjon av eksempelvis et høyt utfall for den ene marginalfordelingen og et lavt utfall for den andre. Scenarioene vil kun bestå av høy-høy, middels-middels og lav-lav. Modellen vil fortsatt være eksogen ved at en påvirker utfallene direkte ved å vekte med beslutningsvariable mellom de ulike utfallene. Sannsynligheten for et scenario vil være produktet av sannsynlighetene for det respektive utfallet fra marginalfordelingene da perfekt korrelerte utfall har en korrelasjonsfaktor på 1 (Walpole m.fl., 2007).

Metodene som har blitt nevnt i dette kapitlet vil bli beskrevet nærmere i kapittel 3 der de blir anvendt.

2.2 Pandemiutvikling

Modellene presentert i denne rapporten baserer seg på optimeringstekniske tilnærminger, som nevnt tidligere i dette kapitlet. Det kreves likevel kunnskap om ulike pandemirelaterte begreper og sammenhenger for å kunne forstå modellene fullt ut. Det vil bli gitt innsikt i hvordan smitte spres og hvordan en kan modellere relasjoner i en befolkning.

Det er gjort en rekke arbeider på simulering av pandemiutvikling og smittespredning. Den matematiske forskningen fokuserer på simulering av pandemiutviklingen og er i stor grad basert på observerte data. Xue m.fl. (2010) belyser det samfunnsøkonomiske perspektivet under vaksineringsen av den norske befolkningen under svineinfluensaen i 2009. Arbeidets formål er å spesifisere kostnadsbildet ytterligere da det er store mørketall i hvilken økonomisk påvirkning influensaen egentlig hadde. Estimaten som er gjort baseres på data fra en situasjon som allerede har inntruffet. Da en ny pandemi vil ha andre verdier på de usikre parameterne, vil en ikke være i stand til å gjøre de samme økonomiske simuleringene i forkant av et fremtidig pandemiutbrudd. Allikevel tegner Xue m.fl. (2010) et tydelig bilde av hva det vil være fornuftig å ta hensyn til i beregningen av de samfunnsøkonomiske konsekvensene.

Forskningen knyttet til pandemiutvikling har blant annet resultert i uttrykk for smittespredning som er en viktig del av utarbeidelsen av optimeringsmodellene i denne oppgaven.

2.2.1 Smittespredning

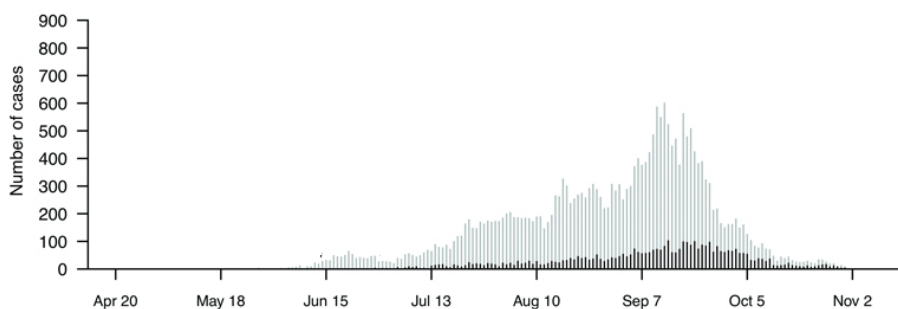
I store deler av litteraturen omtales smittespredning som reproduksjonstallet. Teorien knyttet til reproduksjonstallet danner et godt utgangspunkt for forståelsen av pandemiutvikling. Reproduksjonstallet, R , beskriver hvor mange personer en syk person i gjennomsnitt smitter, gitt at de som blir smittet er mottakelige for viruset. Dersom reproduksjonstallet eksempelvis er 2, vil hver av de influensarammede i gjennomsnitt smitte to nye personer. I litteraturen skiller man mellom initielt reproduksjonstall, R_0 , og reproduksjonsrate, R . Forskjellen på disse er at R_0 beskriver situasjonen der alle kontakter til en syk person er mottakelige, mens R beskriver situasjonen der smitten utvikles og antall mottakelige personer reduseres i befolkningen. Dermed vil R være en funksjon av R_0 . Det initiale reproduksjonstallet kan uttrykkes matematisk som vist i ligning (2.14).

$$R_0 = \beta DC \quad (2.14)$$

β representerer sannsynligheten for overføring av smitte mellom en syk person og en person som er mottakelig for viruset. D står for varigheten av en sykdomsperiode. C representerer gjennomsnittlig antall kontakter per person per tidsperiode (Jacquez og O'Neill, 1992).

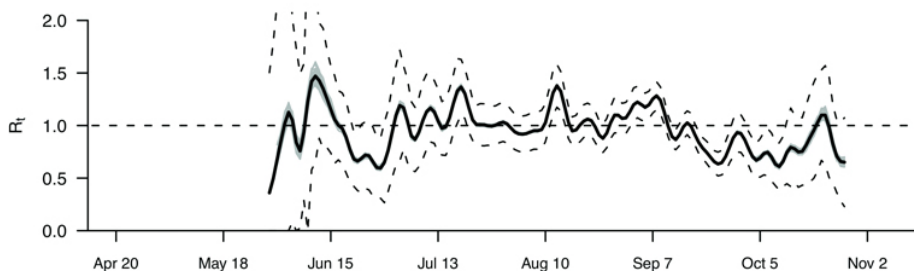
Både β og D er gitt av virusets natur. Parameterne vil ha eksogen usikkerhet knyttet til seg da det er vanskelig å si noe om disse egenskapene før et betydelig antall mennesker har erfart viruset. I denne rapporten velges det imidlertid å se bort fra usikkerheten i D , og parameteren blir behandlet som en konstant. Det vil også være en viss usikkerhet knyttet til C i virkeligheten da det er vanskelig å si eksakt hvor mange kontakter hver person har. I denne oppgaven antas det derimot at denne parameteren er konstant.

Figur 2.3 viser utviklingen av antall smittede over hele pandemiperioden. Figuren er et resultat av en studie gjennomført i Hong Kong under Svineinfluensaen i 2009, der antall smittede (merket med grått) og antall sykehuspasienter med svineinfluensa (merket i sort) er observert daglig (Cowling m.fl., 2010).



Figur 2.3: Utvikling av antall syke over pandemiforløpet, Hong Kong (Cowling m.fl., 2010).

Dataene fra figur 2.3 gir et representativt bilde av en typisk pandemiutvikling. Etter sykdommens utbrudd vil antall syke øke kraftig mot en sykdomstopp dersom ingen begrensende tiltak gjennomføres. Med sykdomsbegrensende tiltak vil en få variasjon i sykdomsveksten som vist i figur 2.3. Som nevnt, er reproduksjonstallet og pandemikurven nært knyttet sammen. Dette kan en se av figur 2.4 som er hentet fra samme studie som figur 2.3. Figuren viser utvikling av reproduksjonstallet over pandemiens levetid. Som en kan observere er det mye volatilitet knyttet til dette tallet. Forklaringen på den store variasjonen er at dataene i dette studiet er innhentet på daglig basis. Dermed er faktorer som stenging av skoler, åpning av influensaklinikker og bruk av antiviralia utslagsgivende i kurven. Disse begrensende tiltakene vil variere fra land til land avhengig av bekjempelsesstrategi. I Norge ble det for eksempel benyttet vaksiner i stor grad under pandemien i 2009.



Figur 2.4: Utvikling av reproduksjonstallet over pandemiforløpet, Hong Kong (Cowling m.fl., 2010).

Ved sammenlikning av figur 2.3 og figur 2.4 ser en at antall syke er synkende når reproduksjonstallet stabiliserer seg rundt verdien 1. Denne tilstanden kalles terskel for flokkbeskyttelse (Larson og Teytelman, 2012). Flokkbeskyttelse oppstår når en kritisk andel av en befolkning er gjort immune mot viruset. Pandemi-kurven vil da avta. I slike tilfeller vil selv de som ikke er immune være beskyttet til en viss grad fordi det vil være en barriere for å bli syk. Denne barrieren kommer av at det er liten sannsynlighet for å møte på en syk person ved at mange

mennesker har blitt immune (Vaccines.gov, 2013). Når hver syke person smitter mindre enn én ny mottakelig person vil pandemien avta og til slutt bekjempes. Derfor kan et mål ved en pandemi være å oppnå en lav reproduksjonsrate ved å innføre ulike begrensende tiltak.

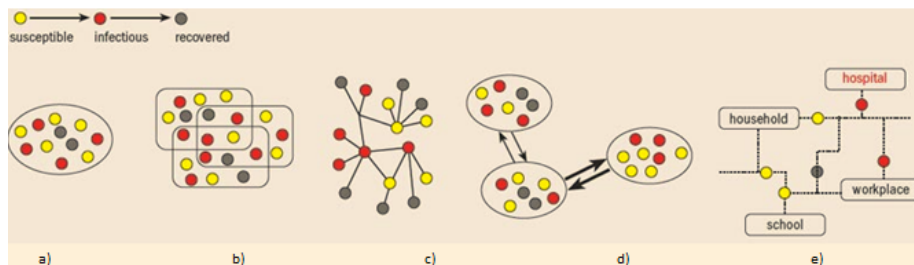
2.2.2 SIR-modellen

For å modellere smittespredning matematisk, må en kunne beskrive kontaktmønsteret i en befolkning. En vanlig tilnærming for modellering av kontaktmønster i pandemirelaterte matematiske modeller er SIR-modellen, der SIR står for henholdsvis *susceptible*, *infected* og *recovered*. En person i tilstand S er mottakelig for viruset og kan dermed bli smittet og syk. En person i tilstand I er smittet og kan igjen smitte andre. En person i tilstand R har blitt immun enten gjennom et sykdomsforløp eller ved vaksinasjon.

En av de enkleste versjonene av denne modellen er Kermack-McKendrick-modellen som ble utviklet av Kermack og McKendrick (1927). Denne modellen er beskrevet i figur 2.5a og forklarer sammenhengen mellom antall personer som er mottakelige for viruset, antall syke og antall immune ved et gitt tidspunkt. En grunnleggende antakelse i Kermack-McKendrick-modellen er at alle medlemmer av populasjonen faller inn under en av disse tre gruppene. Det vil si at alle syke mennesker i utgangspunktet har mulighet til å smitte alle mottakelige mennesker.

Det finnes også en rekke andre SIR-modeller for modellering av smittespredning i en befolkning. Figur 2.5 gir en oversikt over et utvalg av tilnærminger for kontaktmønstre i en befolkning. Ved inndeling i grupper etter sosial struktur i figur 2.5b, vil sosiale relasjoner eller demografi påvirke smitten. I en kontaktnettverksmodell i figur 2.5c, vil man ha detaljert informasjon på individnivå om hvem som er i kontakt med hvem og kan på den måten bestemme kontaktraten til hvert enkelt individ. I en *multilayer* modell i figur 2.5d, vil befolkningene være delt inn i grupper, der en Kermack-McKendrick-modell kan benyttes innad i hver gruppe og individuelle reiser vil bestemme linken mellom de forskjellige

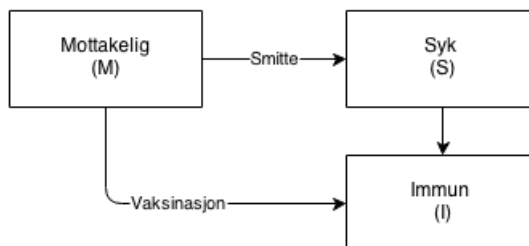
gruppene. I en agent-basert modell i figur 2.5e, er hvert enkelt individs reiser modellert i detalj (Almaas, 2013).



Figur 2.5: Oversikt over tilærminger til kontaktrate i en befolkning (Almaas, 2013).

Larson og Teytelman (2012) har brukt observerte data fra utviklingen av influensa A(H1N1) i USA i 2009 til å estimere pandemikurven. Estimater bygger på SIR-modellen til Kermack og McKendrick (1927). Dette brukes videre til å definere uttrykk for hvilken andel i befolkningen som vil være *susceptible*, *infected* og *recovered*. Arbeidet konkluderer med at SIR-modellen gir et godt estimat for hvordan en virkelig pandemikurve vil se ut. Dermed er det verdifullt å inkorporere enkelte av de matematiske uttrykkene fra deres arbeid i vår tilnærming til vaksinasjonsproblemet.

Ettersom denne rapporten er på norsk, synes det mest hensiktsmessig å heretter betegne mottakelige ved M, immune ved I og syke ved S. Figur 2.6 gir en oversikt over hvordan en person kan gå fra én tilstand til en annen, ved anvendelse av Kermack-McKendrick-modellen.



Figur 2.6: Diagram som viser sammenheng mellom mottakelig, syk og immun tilstand.

2.2.3 Kontaktrate

Lunden m.fl. (2013) gjør en samfunnsøkonomisk analyse av et pandemiforløp der stokastiske tostegsmodeller blir anvendt for å ta hensyn til usikkerheter i vaksinasjonsproblemet. De tar i bruk Kermack-McKendrick-modellen for å modellere smitte ved å gjøre en forenkling om at den totale befolkningen blir sett på som én gruppe. I denne utvidelsen av oppgaven ønsker vi å gjøre modellene mer virkelighetsnære ved å skille mellom ulike grupper av befolkningen. Inndeling i grupper kan som nevnt skje på forskjellige måter.

Glasser m.fl. (2010) har som mål å identifisere strategier for vaksineallokering med størst potensial for å redusere sykdom og død og dette gjøres ved å anvende matematiske modeller på aldersbaserte grupper. De matematiske modellene baseres i hovedsak på SIR-modellen der antall mottakelige, syke og immune personer beregnes for hver aldersgruppe. Dette er for å fange opp effekten av å tilpasse vaksineringsen etter gruppenes egenskaper. Matematisk formulering av kontakt mellom personer fra ulike aldersgrupper står sentralt. Modellen som brukes for å uttrykke smitte mellom ulike grupper i en befolkning i denne oppgaven er i stor grad basert på Glasser m.fl. (2010). I likhet med Glasser m.fl. (2010) vil gruppene i denne oppgaven bli delt inn basert på alder.

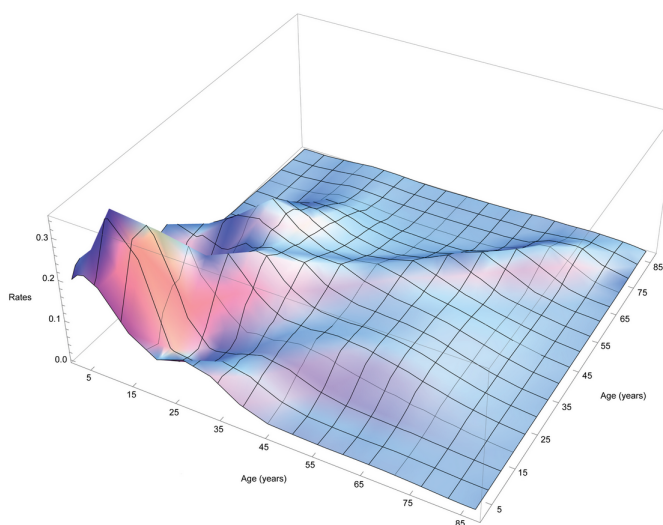
Å dele inn befolkningen på denne måten vil bidra til å fange opp interaksjon mellom hovedgrupper i samfunnet som er med på å bidra til smittespredningen. Hvis dette ikke gjøres vil formuleringen reflektere et samfunn der alle gruppene er fysisk isolert fra hverandre. Det vil også gjøre det mulig å ta hensyn til at aldersgrupper er forskjellige og har forskjellige egenskaper som gjør at de bør behandles ulikt ved en pandemi. Dette vil bidra til mer relevante beslutninger om vaksinasjon da prioriteringer av mengde og rekkefølge på vaksiner til de ulike gruppene blir et viktig aspekt. Dette underbygges av at funnene fra arbeidet til Freiesleben de Blasio m.fl. (2012) viser at vaksiner av barn har større effekt på reduksjon i smittespredningen. I tillegg presenterer Dushoff m.fl. (2007) avveiningen mellom det faktum at barn er hyppigere smittespredere, mens eldre og spedbarn er mer sårbare ovenfor influensaens symptomer.

Vi vil altså bevege oss vekk fra Kermack-McKendrick-modellen og mot sosial struktur-modellen som også er en versjon av SIR-modellen. Kermack-McKendrick-modellen vil fungere innad i hver gruppe, men i tillegg tar vi hensyn til interaksjon mellom gruppene som er av stor relevans for smittespredningen. Eksempelvis vil ulike aldersgrupper typisk ha ulik mottakelighet for virus og være sårbare for sykdom i forskjellig grad. Dette gjør at andelen som må være hjemme fra arbeid og andelen som må på sykehus er forskjellig fra gruppe til gruppe. De ulike gruppene vil også være utsatt for bivirkninger i forskjellig grad. Da enkelte grupper er i kontakt med betydelig flere mennesker enn andre vil dette også bidra til antall syke personer varierer. Alle faktorene som er nevnt her er kostnadsdrivende i modellene som presenteres i kapittel 3.

En matematisk formel som fanger opp effekten av interaksjon mellom grupper er formelen for smitterisiko, λ_i , som er foreslått av Glasser m.fl. (2010). Dette uttrykket beskrives av ligning (2.15).

$$\lambda_i = a_i \beta_i \sum_j c_{ij} y_j \quad \forall i \in I \quad (2.15)$$

c_{ij} er andelen av kontakter som medlemmene i gruppe i har med medlemmene i gruppe j , som vist i figur 2.7. Ved å multiplisere denne parameteren med y_j , som representerer sannsynligheten for at tilfeldige personer fra gruppe j er smittsomme, oppnår en andelen av kontaktene til gruppe i som er smittsomme. β_i representerer sannsynligheten for smitte ved at mottakelige personer er i kontakt med syke personer og a_i er gjennomsnittlig antall kontakter per person i gruppe i per periode. Dermed vil λ_i uttrykke risikoen for at en mottakelig person i gruppe i blir smittet.



Figur 2.7: Andel av ulike aldersgruppers kontakter som er med ulike aldersgrupper, c_{ij} (Glasser m.fl., 2010).

Ved å uttrykke y_j som $\frac{a_j^S}{N_j}$, der a_j^S er antall syke i gruppe j og N_j er antall personer totalt i gruppe j , kan ligning (2.15) omformuleres til ligning (2.16).

$$\lambda_i = a_i \beta_i \sum_j c_{ij} \frac{a_j^S}{N_j} \quad \forall i \in I \quad (2.16)$$

Ved å multiplisere smitterisikoen, λ_i , med antall mottakelige personer i gruppe i for en periode vil en oppnå antall syke i gruppen i neste periode. Grunnen til at smitterisikoen multipliseres med antall mottakelige er at det er nettopp denne gruppen av befolkningen som er utsatt for smitte. Dette beskrives av likning (2.17).

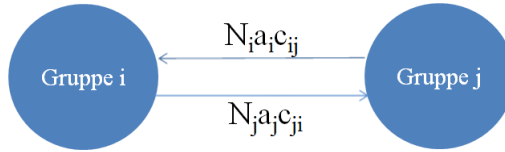
$$a_{it}^S = \lambda_{i(t-1)} a_{i(t-1)}^M \quad \forall i \in I, t \in T \quad (2.17)$$

En parameter som er mye brukt i litteraturen for å uttrykke interaksjon mellom grupper er gjennomsnittlig kontaktrate per person mellom to grupper, C_{ij} (Jacquez og O'Neill, 1992). Det vil si hvor mange kontakter fra gruppe j som en person i gruppe i er i kontakt med. a_i relaterer seg til kontaktraten ved forholdet $a_i = \sum_j C_{ij}$ der $C_{ij} = a_i c_{ij}$. Et korrekt forhold mellom a_i og β_i er kritisk ved bruk av formelen for smitterisiko. Verdien på β_i er helt avhengig av hva en definerer en kontakt til å være og hvilken periode en beregner kontakter over. Eksempelvis vil det være stor forskjell på sannsynligheten for å smitte når en definerer en kontakt som en samtale og når en definerer en kontakt som fysisk, intim kontakt. Dette må tas i betraktning når en setter verdi på parameterne.

To grupper som utveksler kontakt må ha like mange kontakter med hverandre slik at gruppe i har like mange kontakter fra gruppe j som gruppe j har fra gruppe i . Dette er viktig for at det skal bli balanse i kontaktmønsteret i de matematiske modellene som vil bli presentert i kapittel 3. Dersom forholdet mellom to gruppers kontakter ikke stemmer vil verdien på smitterisikoen, λ_i bli feilaktig beregnet. Dermed vil en risikere å modellere et antall syke i sykdomsutviklingen som ikke gjenspeiler realiteten. I figur 2.8 illustreres denne balansen.

Kontaktraten totalt for en gruppe kan uttrykkes av ligning (2.18).

$$C_{ij}^{TOT} = N_i C_{ij} = N_i a_i c_{ij} \quad \forall i \in I, j \in J \quad (2.18)$$



Figur 2.8: Balanse i antall kontakter mellom to grupper.

For å ha balanse i kontaktmønsteret må $C_{ij}^{TOT} = C_{ji}^{TOT}$. Det vil si at ligning (2.19) må holde.

$$N_i a_i c_{ij} = N_j a_j c_{ji} \quad \forall i \in I, j \in J \quad (2.19)$$

Ved å formulere problemet med forskjellige grupper har vi sett at formuleringen kan ta hensyn til interaksjon mellom gruppene og la dette påvirke hvordan antall syke, mottakelige og immune utvikler seg innad i hver gruppe. Lunden m.fl. (2013) uttrykker antall syke som et resultat av reproduksjonstall for hele befolkningen og antall syke i forrige periode. Videre i denne oppgaven derimot, beregnes antall syke ved å multiplisere antall mottakelige personer i en gruppe med smitterisikoen for den respektive gruppen, som vi så i ligning (2.17). Når befolkningen er delt inn i grupper vil hver gruppe allikevel ha sitt eget initielle reproduksjonstall, R_{0i} , som forteller hvor mange mottakelige personer hver person i gruppe i smitter. Dette reproduksjonstallet vil variere mellom de ulike gruppene på grunn av faktorene det er bygget opp av (Glasser m.fl., 2010). Vi har tidligere sett at det initielle reproduksjonstallet kan uttrykkes som i ligning (2.20).

$$R_0 = \beta DC \quad (2.20)$$

I den gruppebaserte formuleringen av vaksinasjonsproblemet som blir brukt i

denne oppgaven, kan det initielle reproduksjonstallet finnes på tilsvarende måte ved å uttrykke den effektive kontaktraten mellom medlemmer i gruppe i og j . Dette er gitt av ligning (2.21).

$$\beta_{ij} = a_i \beta_i c_{ij} \quad \forall i \in I, j \in J \quad (2.21)$$

$\beta_{ij}D$ er en matrise der den største egenverdien beskriver det initielle reproduksjonstallet R_0 for hele befolkningen (Glasser m.fl., 2012). Ved å sette inn $a_i c_{ij} = C_{ij}$ i ligning (2.21) ser vi at vi vil oppnå en gruppespesifikk reproduksjonsrate som beskrives av ligning (2.22).

$$R_{0i} = \beta_i C_{ij} D \quad \forall i \in I \quad (2.22)$$

Det gruppespesifike reproduksjonstallet vil variere med gjennomsnittlig kontaktrate og sannsynlighet for å bli smittet ved kontakt. Kontaktrate og anvendelse av denne teorien vil bli presentert nærmere i kapittel 3.

2.3 Vaksinasjon

Svineinfluensaen i 2009 var den første pandemien der vaksinasjon var mulig. Vaksinasjon bidrar til å bekjempe en pandemi fordi en antar at de som vaksineres blir immune. Immunitet kan også oppnås ved sykdom. En vaksine er et preparat som stimulerer immunforsvaret slik at den vaksinerede ikke må gjennomgå sykdom for å bli immun (Store Norske Leksikon, 2013c). Allikevel er det usikkert om de vaksinerede faktisk blir immune som følge av vaksineringsfordeelingen av vaksinene i befolkningen kan gjøres på flere måter og det er usikkert hvordan dette gjøres mest effektivt. I denne delen av kapittelet vil vi ta for oss hvordan usikre faktorer vil relatere seg til immunitetsgraden blant de som vak-

sineres og hvilke vaksinasjonsstrategier som vil være aktuelt å ta i bruk ved et pandemiutbrudd.

2.3.1 Immunitetsgrad

Immunitetsgraden er definert som sannsynligheten for at en person oppnår immunitet gitt at personen har blitt anbefalt å ta en vaksine. Det vil være knyttet usikkerhet til denne parameteren da den eksakte immunitetsgraden ikke blir kjent før et representativt utvalg av befolkningen har blitt anbefalt å ta vaksinen og eventuelt gjort det. Usikkerhet i immunitetsgraden vil føre til usikkerhet i pandemiforløpet. Dette er fordi antall immune personer vil føre til usikkerhet i antall mottakelige personer og dermed antall syke personer. Det finnes flere faktorer som påvirker størrelsen på immunitetsgraden. I denne rapporten tar vi hensyn til at det kan forekomme usikkerhet i tre slike faktorer. Disse er vaksinens effekt, respons på vaksinen og villighet til å ta vaksinen. Vi vil behandle usikkerhetsfaktorene separat for å undersøke hvordan de forskjellige usikkerhetene påvirker problemet og hvordan en må ta hensyn til dette i modelleringen.

Vaksinens effekt

Effekten av vaksinen avhenger av hvor nært virusene som brukes i vaksinen er relatert til det bestemte pandemiviruset (Centers for Disease Control and Prevention, 2010). Generelt avhenger sannsynligheten for immunitet ved vaksinasjon av minst to faktorer. Den første av disse er likheten mellom vaksinen og viruset som vaksinen skal virke på. Den andre er karakteristikken til personen som blir vaksinert, slik som alder og helse. Den første av disse faktorene kaller vi vaksinens effekt. Dette vil tilsvare en antakelse om at alle grupper i befolkningen responderer likt på vaksinen. Dersom vaksinen ikke samsvarer med viruset på en god måte vil det ikke være fordelaktig å vaksinere i det hele tatt. Dersom det motsatte er tilfellet vil en oppfatte effekten av vaksinering som god.

Relasjonen mellom virusene i vaksinen og pandemiviruset kan påvirkes. Ved å

bruke mer ressurser på forskning og utvikling av en vaksinetype, vil sannsynligheten for at vaksinen får høy virkningsgrad kunne økes. Det finnes forskjellige vaksinetyper for et gitt pandemivirus. Det kan tenkes at disse har forskjellige sannsynlighetsfordelinger for virkningsgrad. Ved å vaksinere en befolkning med en kombinasjon av ulike vaksinetyper, vil det være en endogen usikkerhet knyttet til den forventede immuniteten i befolkningen. Dette kommer av at det er mulig å øke sannsynligheten for den totale immuniteten i befolkningen ved å benytte seg av en større andel av en vaksine med høy forventet virkningsgrad. Disse endogene problemene vil være av type 1 da sannsynlighetsfordelingen vil være beslutningsavhengig.

Respons på vaksinen

Som nevnt over kan immunitetsgraden ved vaksinasjon også avhenge av egenskaper ved personen som blir vaksinert. Det vil si et individs evne til å respondere på vaksinen ved å bygge beskyttende antistoffer. Eksempelvis har ofte eldre mennesker et svakere immunsystem enn unge mennesker, og har derfor vanskeligere for å bygge antistoffer (FHI, 2009).

Responsen på vaksinen hos hver gruppe kan ikke påvirkes på samme måte som effekt. Derimot kan sannsynligheten for den totale immunitetsgraden i befolkningen påvirkes ved å bestemme hvor mange fra hvilke grupper som skal vaksineres da gruppene har ulik respons. På denne måten vil det være endogen usikkerhet knyttet til den forventede immuniteten i befolkningen da det er mulig å øke sannsynligheten for immuniteten ved å velge å vaksinere mer av de gruppene som har høy sannsynlighet for god respons på vaksinen. Dette kan sammenliknes med tilfellet der effekten er usikker og man vekter mellom to vaksinetyper for å påvirke den forventede immuniteten.

Villighet til å ta vaksinen

En tredje måte å betrakte immunitetsgrad på er gruppenes villighet til å ta en vaksine, gitt at de blir anbefalt å ta den. Denne parameteren er også usikker da det er vanskelig å vite hvor mange av de som optimalt sett skulle vaksinert seg som faktisk gjør det. Villigheten er ofte avhengig av hvordan mennesker oppfatter vaksinen og viruset. Dette kan variere fra gruppe til gruppe (Eastwood m.fl., 2010).

Sannsynligheten for forventet villighet i befolkningen kan påvirkes ved å investere i informasjonskampanjer om vaksinasjon generelt og den aktuelle vaksinen spesielt. Derfor er det endogen usikkerhet knyttet til parameteren. På denne måten kan en øke sannsynligheten for at villigheten blir høy hos en gruppe og dermed vil man kunne påvirke den forventede immuniteten i befolkningen. Dette vil kunne gjøres på samme måte som å betale for forskning i tilfellet der effekten er usikker. Informasjonskampanjene kan rettes mot hele befolkningen slik at påvirkningen ikke blir gruppeavhengig, eller den kan rettes mot en spesiell gruppe og dermed påvirke gruppespesifikt.

2.3.2 Vaksinasjonsstrategier

Som nevnt kan en pandemi betraktes som bekjempet når en har oppnådd flokkimmunitet. Det er mange måter å oppnå flokkimmunitet på. I denne rapporten fokuseres det på strategier som gir et samfunnsøkonomisk godt resultat.

Ved Svineinfluensaen i 2009 ble det i hovedsak vurdert seks ulike strategier for valg av bekjempelse av pandemien (DSB, 2010). Disse var som følger:

- Strategi A: Ingen vaksinerings
- Strategi B: Vaksinasjon av personer som ivaretar viktige samfunnsfunksjoner
- Strategi C: Vaksinasjon av grupper med økt risiko for alvorlig sykdomsforløp og komplikasjoner
- Strategi D: Vaksinasjon av personer som kan overføre influensa til personer med høy risiko for å bli smittet og få et alvorlig sykdomsforløp
- Strategi E: Vaksinasjon av personer som kan overføre influensa til mange andre
- Strategi F: Vaksinasjon av alle

Ved å velge strategi A, vil det ikke være noen kostnader knyttet til vaksine. På en annen side vil det være høye kostnader knyttet til sykdom. For strategi F vil det være store kostnader knyttet til vaksinasjon, mens kostnadene knyttet til sykdom blir lavere. Det er mulig å oppnå flokkimmunitet ved hjelp av begge disse strategiene, men det finnes også et spekter av strategier mellom de to ytterpunktene.

I en befolkning finnes det ulike demografiske og sosiale grupper som kan være spesielt utsatt for et influensavirus ved at de er utsatt for større komplikasjoner dersom de blir smittet. Dette fremkommer blant annet av risikogruppene som Folkehelseinstituttet (2009) formulerte under pandemien i 2009. Slike grupper kan det være viktig å vaksinere tidlig, som i strategi C. På en annen side har enkelte grupper store kontaktnettverk og er derfor betydelige smittespredere. Det kan også argumenteres for at det er disse gruppene som bør vaksineres tidlig med mål om å unngå mange syke. Disse gruppene vil inngå i strategiene D og E. Det vil også være ulike kostnader ved fravær knyttet til ulike mennesker i en befolkning. Enkelte har viktige samfunnsfunksjoner, og det vil være kostbart for samfunnet i tilfeller der disse blir rammet av sykdom og må være borte fra arbeid. Strategi B tar for seg dette.

En annen måte å tolke vaksinasjonsstrategi på er hvilket tidspunkt det lønner seg å vaksinere ved. Freiesleben de Blasio m.fl. (2012) har forsket på viktigheten av tidsaspektet i pandemiutvikling. Arbeidet bruker observerte data fra utviklingen

av influensa A(H1N1) i Norge i 2009. Basert på disse dataene og SIR-modellen, blir det utført simuleringer av hvordan god distribusjon av vaksineleveranse vil gi store utslag i pandemiforløp. Det konkluderes med at tiden fra første sykdomsutbrudd til vaksinasjonsstart er kritisk for hvor mange som blir syke under pandemien. Arbeidet til Larson og Teytelman (2012) fokuserer også på tidsaspektet ved å se på hvordan effekten av vaksiner har variert i ulike geografiske områder for å vurdere hvordan tid er et svært viktig aspekt for å dempe pandemiutvikling.

Med bakgrunn i diversiteten i de nevnte strategier kan en konkludere med at det finnes mange måter å reagere på ved en pandemi. Med begrenset vaksinetilgang og ulike befolkningsgrupper, vil rekkefølgen og tidspunktet en velger å vaksinere disse ved være av stor betydning. Et spørsmål av relevans vil være hvorvidt det faktisk er optimalt i et kost/nytte-perspektiv å oppnå en lav smittespredning raskest mulig. Dersom sykdomsforløpet er mildt og koster samfunnet lite, mens vaksiner og vaksinasjon er kostbart, kan en ikke med sikkerhet fastslå at vaksinasjon er den rette løsningen.

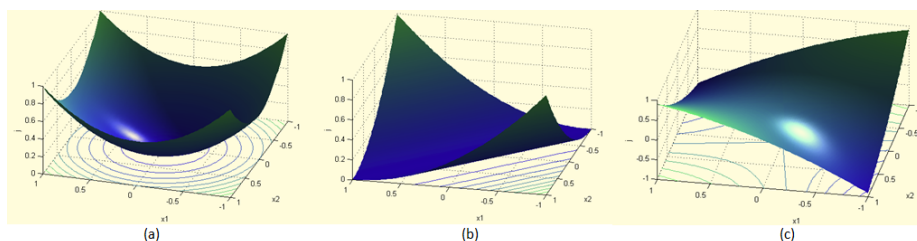
I vår modell har vi som nevnt valgt en aldersmessig inndeling i grupper. Denne inndelingen dekker delvis strategiene C, D og E. Unge mennesker er eksempelvis langt mer smittsomme enn eldre, mens eldre har høyere risiko for et alvorlig sykdomsforløp.

2.4 Ikke-konvekse problemer

I dette delkapittelet skal vi ta for oss ikke-konvekse problemer og hvordan dette relaterer seg til vaksinasjonsproblemet. Det finnes mange klassifiseringer av ikke-lineære problemer. En av de generelle klassifiseringene av ikke-lineære problemer er forskjellen mellom konvekse og ikke-konvekse problemer, som vi skal komme nærmere inn på i denne delen av kapittelet (Lundgren m.fl., 2012).

En funksjon $f(x)$ defineres som konveks dersom et linjestykke mellom to vilkårlige punkter ligger over grafen $f(x)$. Dersom en antar at en kontinuerlig funksjon

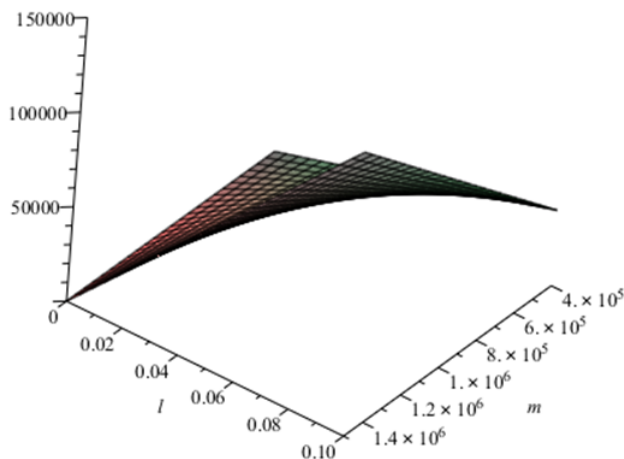
$f(x)$ er dobbelderiverbar og definert over et konvekst sett X , og funksjonens Hessian-matrise er positiv definitt eller positiv semidefinit for alle $x \in X$, så er funksjonen konveks (Lundgren m.fl., 2012). Dette illustreres i henholdsvis figur 2.9(a) og figur 2.9(b). Dersom funksjonens Hessian-matrise er ubestemt er den ikke-konveks og er formet som et sadelpunkt. Dette er illustrert i figur 2.9(c).



Figur 2.9: Plot av funksjoner der Hessian-matrisen er (a) definitt, (b) semidefinit og (c) ubestemt. (OptiToolbox, 2014)

For funksjonen $g(x)$ som definerer den lovlige regionen er det varierende krav til konvekksitet, avhengig av hva slags funksjon $g(x)$ er. For en $g(x) \leq 0$ er kravet at funksjonen må være konveks, for en $g(x) = 0$ er kravet at funksjonen må være lineær, mens for en $g(x) \geq 0$ er kravet at den må være konkav. Dette gjelder både for minimerings- og maksimeringsproblemer (Haftka og Gurdal, 1992).

For likhetsbeskrankninger holder det at funksjonen er ikke-lineær for å vise at den er ikke-konveks. Bilinere problemer med likhetsbeskrankninger er derfor ikke-konvekse. De er blant de vanskeligste ikke-lineære problemene å løse. Et problem er bilinert dersom det har ett eller flere produkter av to forskjellige variable, i ett eller flere ledd. Et eksempel på en bilineær likhetsbeskrankning er uttrykket for antall syke, $a_{it}^S = \lambda_{i(t-1)} a_{i(t-1)}^M$, som ble presentert i delkapittel 2.2.3. Denne begrensningen inngår i alle våre modeller, som vi skal se i kapittel 3. I figur 2.10 er denne begrensningen plottet med tillatte verdier av antall mottakelige og smitterisiko. Ved sammenligning av figur 2.10 og figur 2.9(c) fr vi bekreftet ikke-konvekksiteten i vaksinasjonsproblemet ved at Hessian-matrisen til begrensningen er ubestemt.



Figur 2.10: Plot av $a^S = \lambda a^M$ for tillatte verdier av antall mottakelige og smitterisiko.

Når man løser ikke-lineære problemer er det viktig å vite om problemet er konvekst eller ikke. Konveksitetskarakteristikkene kan være avgjørende for hvilken løsningsmetode man anvender og hvilken kvalitet man kan forvente av løsningen når man bruker denne metoden. I mange tilfeller brukes søkemethoder for å finne løsninger. Disse metodene garanterer ikke global optimal løsning dersom problemet ikke er konvekst. Derfor vil konveksitetssegenskaper bestemme om en med sikkerhet vil finne globalt optimum (Lundgren m.fl., 2012).

Dersom en har et konvekst problem, vil hvert lokale optimum også være et globalt optimum (Lundgren m.fl., 2012). Når en tar for seg ikke-konvekse problemer derimot kan det forekomme lokale optimum som ikke er globale optimale. Det vil si at man har en løsning der ingen av løsningene i nabolaget vil være bedre og løsningen vil fremstå som et optimum. Allikevel vil det kunne være løsninger i et annet nabolag i den lovlige regionen som kan tilby en bedre løsning. Dermed

kan man ikke være sikker på at løsningen man har funnet vil være optimal, selv om ingen av de nærliggende løsningene vil være en forbedring. Problemområdet som tar for seg problemer med lokale optimum som ikke er globale optimum kalles global optimering (Svanberg og Royal Institution of Technology Stockholm, 1981).

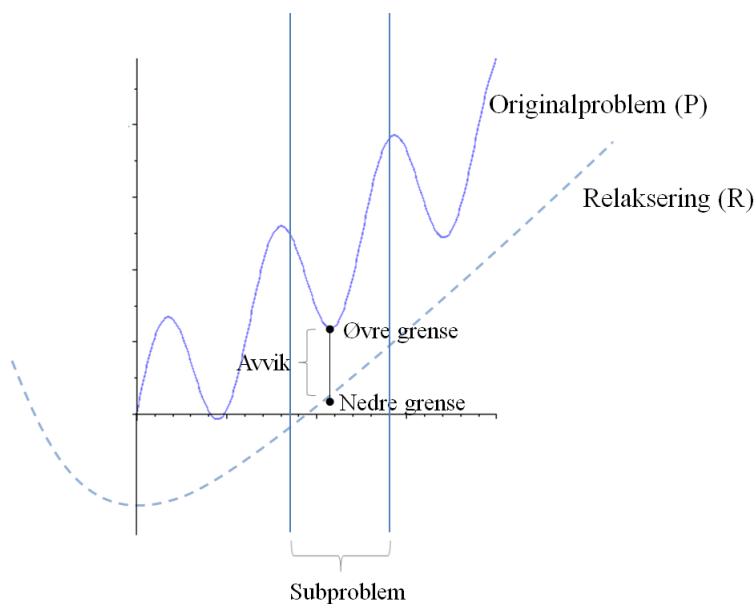
Å løse globale optimeringsproblemer er NP-komplette problemer, hvilket vil si problemer som ikke kan løses i polynomisk tid. Det tar uforholdsmessig lang tid å finne en løsning på problemet. Å i det hele tatt bevise at en løsning ikke er et lokalt optimum for visse problemer er NP-komplett. Som nevnt over kan ikke tradisjonelle ikke-lineære programmeringsmetoder garantere å lokalisere globale optimum (Ryoo og Sahinidis, 1996). Det finnes derimot ulike fremgangsmåter for å løse global optimering. Et sentralt bidrag er Nick Zahinidis utvikling av solveren *Branch-And-Reduce Optimization Navigator* (BARON).

BARON er en solver som modelleringsystemet GAMS bruker for å finne globale løsninger til ikke-lineære programmer. Mens tradisjonelle ikke-lineære programmer kun garanterer konvergens, og dermed global løsning, under visse konveksitetsantakelser, implementerer BARON deterministiske globale optimeringsalgoritmer av *Branch-and-Bound*-typen. Disse garanterer globalt optimum under generelle antakelser, eksempelvis endelige øvre og nedre grenser på variablene (Sahinidis, 1996).

For et gitt problem (P) og en relaxering (R) av problemet (P) vil BARON navigere seg gjennom (P) og (R) ved bruk av problemspesifikke subrutiner. BARONs globale optimeringsstrategi kombinerer konvensjonell branch-and-bound med såkalte *Range-Reduction*-tester. Generelt har slike tester som mål å kutte vekk de regionene av søkerommet som ikke inneholder en optimal løsning. Disse testene anvendes på hvert subproblem i søketreet under pre- og etterprosesseringen for å stramme inn løsningsrommet. Det vil si at avviket mellom originalproblemet og relaxeringen strammes inn. Slik blir måten grensene settes på forbedret i alle noder i treet. Slike algoritmer kalles *Branch and Reduce*.

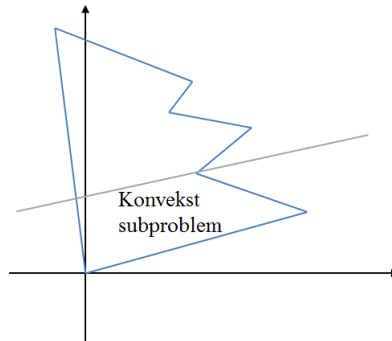
Subproblemene defineres ved å dele det ikke-konvekse originalproblemet inn i konvekse områder. Det er dette som er lokalsøket. Dersom det er målfunksjonen

som er ikke-konveks, prøver BARON å separere funksjonen slik at den består av flere konvekse subproblemer. Når den har gjort dette finner den øvre grense for hvert subproblem, som vil være et lokalt minimum eller lokalt maksimum for originalproblemet. Deretter finner den avviket mellom denne øvre grensen og verdien for relakseringen ved det samme punktet, den nedre grensen. Dette illustreres i figur 2.11.



Figur 2.11: Sammenhengen mellom originalproblemet, relakseringen og subproblemerne for tilfellet der målfunksjonen er ikke-konveks.

Dersom funksjonen som definerer den lovlige regionen er ikke-konveks, vil BARON forsøke å partisjonere den lovlige regionen til flere subproblemer som er konvekse lovlige regioner som vist i figur 2.12. Deretter vil det bli anvendt *Range-Reduction*-tester på de konvekse subproblemene for å stramme inn løsningsområdet.



Figur 2.12: Partisjonering av ikke-konveks lovlig region.

Til slutt vil det gjenstå et konvekt løsningsrom slik at solveren vil finne en optimal løsning.

Vi har nå gjort rede for hvordan ikke-konveksitet kan oppstå i vaksinasjonsproblemet og hvorfor dette kompliserer problemet. Vi har også sett på hvordan slike problemer kan løses ved å bruke solveren, BARON. I kapittel 3 presenterer vi hvordan ikke-lineære ledd inngår i de matematiske modellene som er formulert for vaksinasjonsproblemet.

Kapittel 3

Matematiske modeller

I dette kapitlet vil det bli presentert flere ulike modeller der alle har som mål å finne optimal vaksinasjonsstrategi ved en pandemi. Modelltypen avhenger både av hvilken usikker parameter som er tatt hensyn til i problemet og hvilken problemklasse modellen befinner seg i. De tre usikre parameterne er, som nevnt i kapittel 2.3, vaksinens effekt, ulike gruppers respons på vaksinen og ulike gruppers villighet til å ta vaksinen. I tillegg til disse usikre parameterne, vil det bli tatt hensyn til usikkerhet i virusets smittsomhet, representert ved sannsynlighet for smitte ved kontakt, β . Denne parameteren vil bli behandlet som usikker i alle modellene. For hver av de tre andre usikkerhetene vil det bli presentert stokastiske tostegsmodeller med eksogen og endogen usikkerhet. Det vil bli brukt ulike metoder for å modellere den endogene usikkerheten. Tabell 3.1 beskriver hvilke modeller vi skal presentere for de ulike usikkerhetsfaktorene. En komplett oversikt over alle sett, indekser, parametre og variable for modellene finnes i tillegg A.

Tabell 3.1: Oversikt over hvilke metoder som vil bli brukt for de ulike usikkerhetsfaktorene.

	Effekt	Respons	Villighet
Eksogen	✓	✓	✓
Endogen - Konveks kombinasjon	✓	✓	
Endogen - Lineær skalering	✓		✓

3.1 Deterministisk modell

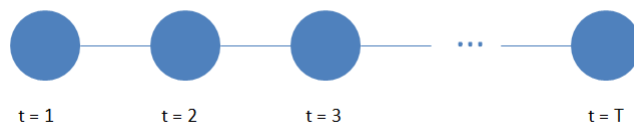
Som nevnt er det knyttet mye usikkerhet til en pandemi og vaksinasjon. En stokastisk beslutningsmodell vil derfor være hensiktsmessig. Vi vil allikevel presentere en forenklet deterministisk modell som et bidrag til forståelsen av vaksinasjonsproblemet. Modellen vil være et utgangspunkt for videre utvikling av en stokastisk tilnærming.

En deterministisk modell vil ofte være enklere å formulere og implementere enn en stokastisk modell. Som nevnt i kapittel 2.1 kan den deterministiske formuleringen forstås som en relaxering av informasjonsstrukturen i den stokastiske modellen. Videre brukes vanligvis forventningsverdien til de ukjente parametrene til å uttrykke det som betegnes som *The expected value problem* i litteraturen (Maggioni og Wallace, 2012). Problemet i den deterministiske modellen vil være å finne optimalt antall, i forskjellige deler av befolkningen som skal vaksineres, ut ifra de kostnadene og begrensningene som er gitt.

Antakelser

En grunnleggende antakelse som kun vil gjelde for den deterministiske modellen er at alle parametre har kjente verdier. Det vil si at både sannsynligheten for smitte, β , og immunitetsgraden, I , behandles som sikre. Som vist i figur 3.1 vil det ikke være noen informasjonsstruktur i denne modellen. Antakelsene videre

i dette delkapittelet vil være gjeldene for alle modellene i dette kapittelet.



Figur 3.1: Oversikt over et deterministisk vaksinasjonsforløp.

Det antas at vaksinerne leveres i begynnelsen av hver tidsperiode og at vaksinen leveres i det øyeblikket den bestilles. Denne antakelsen vil i realiteten ikke la seg gjennomføre da en må påberegne produksjons- og leveringstid. Antakelsen er gjort fordi det bidrar til å unngå et etterspørselsproblem med eksogen usikkerhet knyttet til *etterspørsel* av vaksiner. Dersom en skulle tatt inn bestilling av vaksinekvantum i modellen før en vet hvor mange vaksiner som kommer til å bli brukt, ville en ha fått en ytterligere beslutning som ville gjort modellen mer kompleks.

Selv om vi ikke tar hensyn til denne tidsforskyvningen i rapporten, har vi likevel valgt å ta hensyn til kapasitetsbegrensning på vaksinetilgang i de enkelte periodene. Det antas også at det er mulig å bestemme ulikt kvantum for hver periode.

I virkeligheten er det slik at det etter vaksinasjon tar noen dager før en person oppnår immunitet. Vi antar at vaksinasjon gir immunitet etter nøyaktig én periode. Vi antar også at et sykdomsforløp hos en person varer i nøyaktig én periode. Det vil si at en person som er syk i én periode vil bli frisk i neste periode, og dermed oppnå immunitet ved sykdom.

Beskrankninger

Variablene a_{gt}^I , a_{gt}^M og a_{gt}^S angir henholdsvis hvor mange immune, mottakelige og syke det er i hver periode t for hver gruppe g . Settet T er definert for antall

perioder og settet G for antall grupper. Beskrankingene (3.1), (3.2) og (3.3) krever at henholdsvis antall immune, antall mottakelige og antall syke i periode $t = 1$ er lik de initielle verdiene A_g^I , A_g^M og A_g^S for alle grupper, g .

$$a_{gt}^I = A_g^I \quad \forall g \in G, t = 1 \quad (3.1)$$

$$a_{gt}^M = A_g^M \quad \forall g \in G, t = 1 \quad (3.2)$$

$$a_{gt}^S = A_g^S \quad \forall g \in G, t = 1 \quad (3.3)$$

Videre presenteres en beslutningsvariabel, y_{gt} , som bestemmer hvor mange av de mottakelige personene som skal vaksineres for hver gruppe g i hver periode t . Immunitetsgraden en oppnår ved å vaksinere er gitt av parameteren, I . Denne parameteren bestemmer hvor mange av de vaksinerte som faktisk blir immune.

$$a_{gt}^I = a_{g(t-1)}^I + a_{g(t-1)}^S + Iy_{g(t-1)} \quad \forall g \in G, t \in \{2, 3, \dots, T\} \quad (3.4)$$

$$a_{gt}^M = a_{g(t-1)}^M - Iy_{g(t-1)} - a_{gt}^S \quad \forall g \in G, t \in \{2, 3, \dots, T\} \quad (3.5)$$

$$a_{gt}^S = \lambda_{g(t-1)} a_{g(t-1)}^M \quad \forall g \in G, t \in \{2, 3, \dots, T\} \quad (3.6)$$

Ligning (3.4) beskriver sammenhengen mellom antall immune i periode t og antall immune, syke og vaksinerte i forrige periode. Ligning (3.5) beskriver tilsvarende hvor mange som er mottakelige i hver periode. Dette tallet reduseres i hver periode med hvor mange som er blitt immune gjennom vaksinasjon fra forrige periode og hvor mange som blir syke i denne perioden. Ligning (3.6)

beskriver hvor mange syke det er i en periode t , og er avhengig av hvor mange som var mottakelige i forrige periode, multiplisert med hvilken risiko, eller sannsynlighet, de mottakelige har for å bli smittet av viruset.

$$\lambda_{gt} = \gamma_g \beta_g \sum_{j \in G} U_{gj} \frac{a_{jt}^S}{N_j} \quad \forall g \in G, t \in T \quad (3.7)$$

Smitterisikoen, λ_{gt} , beregnes for hver periode t og for hver gruppe g . I utregningen for denne variabelen inngår antall kontakter per person, γ_g , sannsynligheten for smitte ved kontakt, β_g , andelen av kontaktene til gruppe g som er med gruppe j , U_{gj} , antall syke i periode t , a_{jt}^S og antall personer totalt i gruppe j , N_j . Ved å multiplisere U_{gj} med andelen syke personer i gruppe j , oppnår en andelen av kontaktene til gruppe g som er smittsomme. Når denne faktoren multipliseres med sannsynlighet for smitte ved kontakt og antall kontakter per person for gruppe g , oppnår vi smitterisikoen, λ_{gt} .

Beskrankningen (3.8) setter begrensning for antall vaksiner totalt for alle grupper i hver periode ved den begrensende faktoren av vaksinetilgangen, Q_t^V , og kapasiteten for helsepersonell, Q_t^H . Vaksinetilgangen, Q_t^V , er her definert som en vektor, da det kan være ulik vaksinetilgang i de ulike periodene. Ligning (3.9) gir begrensning for sykehuskapasitet, Q^S . Andelen av syke i gruppe g som har behov for sykehusbehandling betegnes K_g^S . Beskrankningen (3.10) gir en begrensning for kapasitet på antall intensivplasser, Q^{IB} . Andelen av sykehuspasienter som har behov for intensivbehandling betegnes K^{IB} . Dersom antall pasienter som har behov for intensivbehandling overskrider kapasiteten, er det mulig å utvide denne kapasiteten med ytterligere q^{IB} enheter. Det vil medføre en kostnad, C^{IB} , i målfunksjonen. Én enhet q^{IB} kan eksempelvis være innkjøp av en ny respirator. Dette er en engangsutvidelse som vil gjelde for hele pandemiforløpet.

$$\sum_{g \in G} y_{gt} \leq \min\{Q_t^V, Q^H\} \quad \forall t \in T \quad (3.8)$$

$$\sum_{g \in G} K_g^S a_{gt}^S \leq Q^S \quad \forall t \in T \quad (3.9)$$

$$\sum_{g \in G} K^{IB} K_g^S a_{gt}^S - q^{IB} \leq Q^{IB} \quad \forall t \in T \quad (3.10)$$

Variabelen y_{gt} er et antall og må derfor være større enn 0. Øvre grense på variabelen er satt til antall mottakelige, da det kun er de mottakelige menneskene en ønsker å vaksinere. Dette beskrives av ligning (3.11). Ligning (3.12) krever at en eventuell utvidelse av intensivbehandlingsskapiteten må være større eller lik 0.

$$0 \leq y_{gt} \leq A_g^M \quad \forall g \in G, t \in T \quad (3.11)$$

$$q^{IB} \geq 0 \quad (3.12)$$

Målfunksjon

Målfunksjonen har som hensikt å minimere totale kostnader ved en pandemi, og har parametere som beskriver ulike kostnadsposter. Det første leddet beskriver kostnadene forbundet med vaksiner, C^V , bruk av helsepersonell til vaksinering, C^H , og kostnader ved alvorlige bivirkninger, C_g^B . K_g^B angir et estimat for hvor stor del av de vaksinerte som vil oppleve alvorlige bivirkninger. De nevnte kostnadene gjelder for hver enkelt person som er vaksinert, og må derfor multipliseres med antall vaksinerte totalt over alle tidsperioder t . Bivirknings-

kostnaden og bivirkningsandelen er gruppeavhengige. På denne måten vil disse parameterne være med på å avgjøre hvor mange i hvilke grupper det lønner seg å vaksinere til hvilken tid.

Det vil også være kostnader knyttet til å *ikke* vaksinere, det vil si kostnader knyttet til sykdom. Disse kostnadene kommer gjennom fravær fra arbeid, C_g^F , og sykehusopphold, C^S . Dette beskrives i andre ledd i målfunksjonen. K_g^S angir andelen av de syke som kommer på sykehus. Det siste leddet i målfunksjonen beskriver kostnaden for utvidelse av kapasitet for intensivbehandling, C^{IB} . Grunnen til at det ikke inkluderes en fravørsandel i modellen er at data for dette er svært upresise og derfor har vi heller valgt å definere kostanden for fravær som en gjennomsnittlig kostnad for alle syke personer i gruppen.

$$\min \sum_{g \in G} \sum_{t \in T} [(C^V + C^H + C_g^B K_g^B) y_{gt} + (C_g^F + C^S K_g^S) a_{gt}^S] + C^{IB} q^{IB} \quad (3.13)$$

Vurdering av metoden

Fordelen med den deterministiske modellen er at den er enkel å implementere og gir gode forutsetninger for å forstå vaksinasjonsproblemet. Den er også fordelaktig å anvende dersom en kun kjenner en forventningsverdien til en parameter og ikke den tilhørende fordelingen. En svakhet er imidlertid som nevnt at modellen ikke tar hensyn til usikre verdier for parameterne. Gitt at pandemien har helt andre verdier enn det som er antatt i den deterministiske tilnærmingen, risikerer modellen å finne en løsning som vil være svært kostbar ved praktisk gjennomføring.

3.2 Effekt som usikker parameter

Hittil har vi presentert en deterministisk modell der alle parametere antas å være kjente. Videre i dette kapitlet går vi vekk fra denne antakelsen og tar

hensyn til usikkerhet i modellen. I alle modellene vil det tas hensyn til usikkerhet i virusets smittsomhet, representert ved β_g . Det vil også bli tatt hensyn til usikkerhet i immunitetsgrad, men denne representeres ved forskjellige parametere, avhengig av hvilken modell vi anvender. I dette underkapittelet vil immunitetsgraden bli representert ved vaksinens effekt, E . Denne effekten antar vi, som nevnt i kapittel 2.3, at er uavhengig av grupper og kun avhengig av hvor god vaksinen er. Det vil bli presentert fire modeller som tar for seg vaksinens effekt. Den første modellen som presenteres vil ta hensyn til eksogen usikkerhet. Deretter vil det presenteres to modeller med endogen usikkerhet der det er mulig å ta beslutninger som påvirker usikkerheten knyttet til vaksinens effekt. Den siste modellen i delkapittelet presenterer en alternativ formulering til en av de endogene modellene.

3.2.1 Stokastisk tostegsmodell med eksogen usikkerhet

For å ta hensyn til usikkerheten i de to parameterne, β_g og E , innfører vi en stokastisk tostegsmodell. Parameterne vil da bli stokastiske med en gitt sannsynlighetsfordeling. Først vil vi kun ta hensyn til eksogen usikkerhet i modellen der en ikke kan påvirke usikkerheten ved beslutninger. Alle mulige kombinasjoner av de to parameterens utfall vil gi totalt antall scenarioer. Denne kombinasjon er det mulig å gjøre fordi parameterne ikke er korrelert da virusets hissigheit ikke har noen sammenheng med hvor god en vaksine er. For å beskrive disse scenarioene, er det nødvendig å definere settene Ω for smitteutfall og Θ for effektutfall. Hvert av disse scenarioene vil videre refereres til som (ω, θ) .

Antakelser

Det vil nå bli gitt en beskrivelse av antakelser knyttet til henholdsvis steg 1 og steg 2 i den stokastiske modellen. Disse antakelsene vil også være gjeldende for de resterende modellene i dette delkapittelet, samt modellene i delkapittel 3.3 og 3.4.

Steg 1

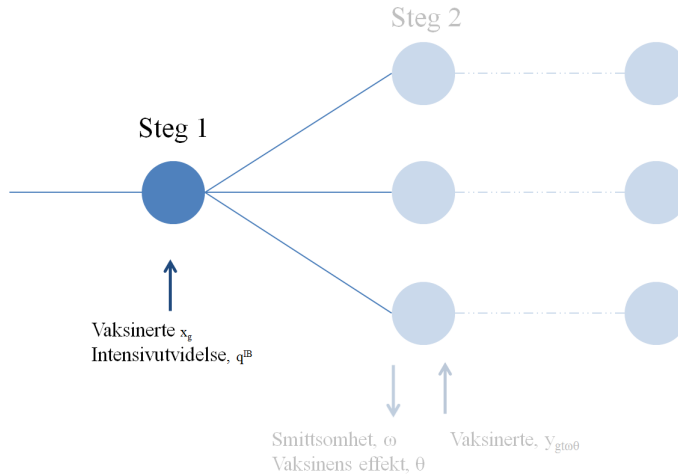
I begynnelsen av steg 1 besluttes det hvilket antall, x_g , i hver gruppe som skal vaksineres totalt i dette steget. Som nevnt i kapittel 2.1 vil det ved dette tidspunktet være lite tilgjengelig informasjon om virusets smittsomhet og vaksinens effekt. På bakgrunn av dette er det vanskelig å si noe om hvordan pandemi-forløpet vil utvikle seg periodisk frem til steg 2. Derfor er det gjort en antakelse om at alle som skal vaksineres i dette steget, blir vaksinert i begynnelsen av steg 1. Steg 1 er ikke delt opp i tidsperioder da det ikke vil være mulig å si noe om periodisk utvikling av sykdomsforløp i dette steget. Det er fordi en enda ikke har fått informasjon om hvor hissig smitten er og hvor godt vaksinen fungerer.

Det vil være begrensninger for hvor mange det er mulig å vaksinere. En må regne med at antall vaksiner på lager til en hver tid er begrenset. Dette vil sette begrensninger på hvor mange det er mulig å vaksinere i hver periode. I tillegg trengs det kvalifisert helsepersonell til å gjennomføre vaksineringen hvilket vil være en begrensende faktor. Begrensningene for vaksinetilgang og helsepersonell er modellert som en totalkapasitet som gjelder for hele steg 1. Scenariotreet med oversikt over beslutninger og informasjon i steg 1 er illustrert i figur 3.2.

Steg 2

I steg 2 vil ny informasjon om smitten, $\beta_{g\omega}$, og vaksinens effekt, E_θ , tilfalle. Da disse parameterne ikke er korrelert vil informasjon om disse i realiteten ikke tilfalle på samme tid. For å unngå å gjøre modellen mer kompleks antar vi likevel at denne informasjonen blir kjent på samme tid.

Antall syke i begynnelsen av steg 2 vil være avhengig av hvilket smitteutfall, ω , som inntreffer. I realiteten vil antall syke ved dette tidspunktet også være avhengig av x_g . Da smittsomheten ikke blir kjent før i steg 2 vil en måtte gjøre enkelte antakelser når en skal regne ut antall syke i begynnelsen av steg 2. Én måte å gjøre det på er å bruke den deterministiske modellen frem til steg 2 for å estimere de stokastiske parameterne. Dette kommer vi tilbake til i kapittel 4.

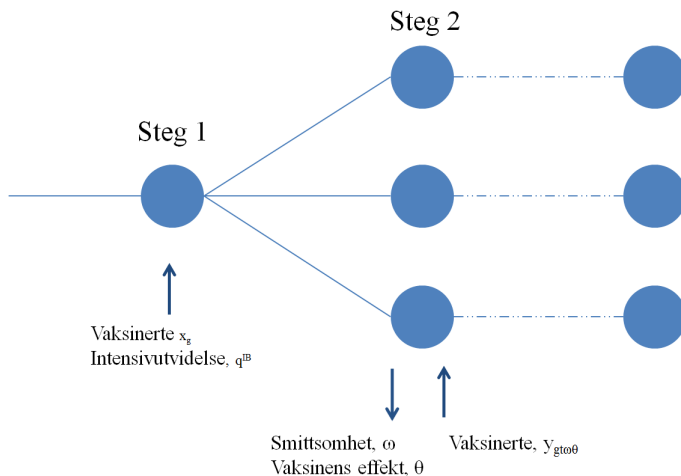


Figur 3.2: Scenariotre med fokus på steg 1.

Da all informasjon antas å være kjent i steg 2, vil det bli tatt en *recourse*-beslutning. Det er da mulig å vaksinere flere dersom dette skulle være nødvendig. Steg 2 er i motsetning til steg 1 delt inn i perioder. Varigheten av hver periode settes i henhold til varigheten av et sykdomsforløp for viruset som i den deterministiske modellen. Varigheten av et sykdomsforløp vil variere mellom ulike typer virus. Derfor må denne varigheten spesifiseres for viruset en skal benytte modellen på for å kunne sette periodelengden. En komplett oversikt over scenariotreet med beslutninger og informasjon er illustrert i figur 3.3.

Beskrankninger

Ved å formulere vaksinemodellen som en stokastisk eksogen modell, er det nødvendig å definere variablene for antall immune, mottakelige og syke med to ytteligere indekser, ω og θ . Disse indeksene beskriver som nevnt et scenario



Figur 3.3: Scenariotre.

(ω, θ) . Ligningene (3.14) - (3.16) beskriver henholdsvis antall immune, mottakelige og syke i første periode i steg 2.

$$a_{gt\omega\theta}^I = A_g^I + A_{g\omega}^{STOT} + x_g E_\theta \quad t = 1, \forall g \in G, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta \quad (3.14)$$

$$a_{gt\omega\theta}^M = A_g^M - A_{g\omega}^{STOT} - x_g E_\theta \quad t = 1, \forall g \in G, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta \quad (3.15)$$

$$a_{gt\omega\theta}^S = A_{g\omega}^{S2} \quad t = 1, \forall g \in G, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta \quad (3.16)$$

Antall immune initielt i steg 2 for gruppe g og scenario (ω, θ) er en sum av antall personer med restimmunitet fra forrige pandemi, A_g^I , antall syke totalt før steg 2, $A_{g\omega}^{STOT}$, og antall vaksinerte i steg 1, x_g . Dette er gitt av ligning (3.14). Vi ser at antall syke totalt er avhengig av hvilket smitteutfall, ω , som inntreffer

og at effekten, E_θ , er avhengig av hvilket effektutfall, θ , som inntreffer. Ligning (3.15) beskriver på tilsvarende måte hvordan antall mottakelige i steg 2 er lik antall mottakelige initielt, redusert for alle som har vært syke og de som har blitt immune gjennom vaksinasjon i steg 1. Antall syke i periode 1, steg 2 er gitt av parameteren for initielt antall syke i dette steget, $A_{g\omega}^{S2}$, og er gitt av ligning (3.16). Denne parameteren vil avhenge av hvor hissig viruset er, altså verdien på $\beta_{g\omega}$.

Det vil i steg 2 være mulig å ta en såkalt *recourse*-beslutning om å vaksinere flere, avhengig av hvilket scenario (ω, θ) som inntreffer. Variabelen $y_{gt\omega\theta}$ angir antallet som skal vaksineres i gruppe g i periode t for scenario (ω, θ) i steg 2. Ligning (3.17) - (3.19) beskriver på samme måte som ligning (3.4) - (3.6), i den deterministiske modellen, henholdsvis antall immune, mottakelige og syke for gruppe g i periode t . I den stokastiske utvidelsen er variablene for antall immune, mottakelige og syke beskrevet for hvert scenario (ω, θ) .

$$a_{gt\omega\theta}^I = a_{g(t-1)\omega\theta}^I + a_{g(t-1)\omega\theta}^S + y_{g(t-1)\omega\theta} E_\theta \quad \forall t \in \{2, 3, \dots, T\}, g \in G, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta \quad (3.17)$$

$$a_{gt\omega\theta}^M = a_{g(t-1)\omega\theta}^M - y_{g(t-1)\omega\theta} E_\theta - a_{gt\omega\theta}^S \quad \forall t \in \{2, 3, \dots, T\}, g \in G, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta \quad (3.18)$$

$$a_{gt\omega\theta}^S = \lambda_{g(t-1)\omega\theta} a_{g(t-1)\omega\theta}^M \quad \forall t \in \{2, 3, \dots, T\}, g \in G, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta \quad (3.19)$$

Smittorisikoen, $\lambda_{gt\omega\theta}$, i ligning (3.20) vil være avhengig av de samme faktorene som i den deterministiske modellen. Faktorene er antall kontakter per person i gruppe g , γ_g , sannsynlighet for smitte ved kontakt, $\beta_{g\omega}$, andelen av kontaktene til gruppe g som er fra gruppe j , U_{gj} , og andel av gruppe j som er syke, $\frac{a_{jt\omega\theta}^S}{N_j}$. Derimot vil den nå følge ulike pandemiutviklinger, avhengig av hvilket scenario (ω, θ) som inntreffer. Dette er fordi $\beta_{g\omega}$ er avhengig av smitteutfall og antall

syke er scenarioavhengig.

$$\lambda_{gt\omega} = \gamma_g \beta_{g\omega} \sum_{j \in G} U_{gj} \frac{a_{jt\omega}^S}{N_j} \quad \forall t \in T, g \in G, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta \quad (3.20)$$

Ligningene (3.21) og (3.22) beskriver vaksinekapasitet i henholdsvis steg 1 og steg 2. I steg 1 er kapasiteten gitt som den begrensende faktoren av total vaksinekapasitet, Q^{V1} , og total kapasitet på helsepersonell, Q^{H1} , mens den i steg 2 er gitt som begrensende faktor av periodebasert vaksinekapasitet, Q_t^{V2} , og kapasitet på helsepersonell, Q^{H2} . Steg 1 er ikke inndelt i tidsperioder, men den totale kapasiteten for vaksiner vil tilsvare periodisk tilgang på vaksiner og helsepersonell multiplisert med antall perioder som steg 1 strekker seg over.

$$\sum_{g \in G} x_g \leq \min\{Q^{V1}, Q^{H1}\} \quad (3.21)$$

$$\sum_{g \in G} y_{gt\omega} \leq \min\{Q_t^{V2}, Q^{H2}\} \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta \quad (3.22)$$

Ligning (3.23) setter krav til at antall syke personer som havner på sykehus, $K_g^S a_{gt\omega}^S$, i hver periode totalt for alle grupper må være mindre enn sykehuskapasiteten, Q^S , uavhengig av scenario. Ligning (3.24) setter, på samme måte som ligning (3.10), krav til at kapasiteten for intensivbehandling, Q^{IB} , må utvides med q^{IB} dersom det er for mange som skal legges inn på intensivavdeling. q^{IB} blir en førstestegsbeslutning i den stokastiske modellen og en eventuell beslutning om utvidelse av intensivplasser setter også kapasiteten i alle perioder i steg 2.

$$\sum_{g \in G} K_g^S a_{gt\omega\theta}^S \leq Q^S \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta \quad (3.23)$$

$$\sum_{g \in G} K_g^{IB} K_g^S a_{gt\omega\theta}^S - q^{IB} \leq Q^{IB} \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta \quad (3.24)$$

Ligning (3.25) og (3.26) tvinger variablene som beskriver antall vaksinerte til å være større enn 0 og mindre enn antall mottakelige initielt for hver gruppe da det aldri er ønskelig å vaksinere personer som ikke er mottakelige. Ligning (3.27) representerer ikke-negativitetskravet for variabelen for utvidelse av intensivbehandlingssletter.

$$0 \leq x_g \leq A_g^M \quad \forall g \in G \quad (3.25)$$

$$0 \leq y_{gt\omega\theta} \leq A_g^M \quad \forall t \in T, g \in G, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta \quad (3.26)$$

$$q^{IB} \geq 0 \quad (3.27)$$

Målfunksjon

Målfunksjonen i denne modellen er formulert på tilsvarende måte som tostegsmodellen beskrevet i kapittel 2.1. Den første delen beskriver som i ligning (3.13), kostnadene forbundet med å vaksinere i første steg og å utvide intensivbehandlingssletter, denne gangen kun i steg 1. Det andre leddet beskriver kostnadene for alle mulige scenarier, justert for sannsynlighetene P_ω og P_θ for de ulike utfallene av ω og θ . De to sannsynlighetene gir kombinert sannsynligheten for et spesifikt scenario (ω, θ) . Kostnadene gjelder vaksinasjon og behandling av syke

i steg 2 for det respektive scenarioet. Det siste leddet i målfunksjonen beskriver kostnadene knyttet til alle de som har blitt syke før steg 2 ved smitteutfall ω .

$$\begin{aligned}
\min \quad & \sum_{g \in G} (C^V + C^H + C_g^B K_g^B) x_g + C^{IB} q^{IB} \\
& + \sum_{g \in G} \sum_{t \in T} \sum_{\omega \in \Omega} \sum_{\theta \in \Theta} P_\omega P_\theta [(C^V + C^H + C_g^B K_g^B) y_{gt\omega\theta} + (C_g^F + C^S K_g^S) a_{gt\omega\theta}^S] \\
& + \sum_{g \in G} \sum_{\omega \in \Omega} P_\omega A_{g\omega}^{STOT} (C_g^F + C^S K_g^S)
\end{aligned} \tag{3.28}$$

Vurdering av metoden

Den stokastiske modellen gir et bedre virkelighetsbilde enn den deterministiske. Modellen håndterer at vaksinasjonsproblemet forholder seg til verdier som ikke er kjent i beslutningsøyeblikket. Den er mer fleksibel og håndterer usikkerhet på en mer realistisk måte. Samtidig medfører en mer fleksibel stokastisk modell også mer kompleksitet. Dermed er det mer omstendelig å formulere alle ønskelige hensyn på en matematisk korrekt måte. Det blir også langt flere variable og antall ikke-lineære ledd å forholde seg til. Mer kompleksitet krever flere antakelser og det kan oppstå feilkilder i tillegg til logiske hensyn som ikke stemmer.

3.2.2 Endogen modell med mulighet for vaksineforskning

Som nevnt tidligere kan en se for seg at beslutninger om vaksinasjon kan påvirke usikkerhet knyttet til immunitet gjennom endogene optimeringsmodeller. Det vil nå presenteres to mulige måter å påvirke usikkerheten knyttet til vaksinens effekt på. Disse vil være å legge til rette for ytterligere forskning på vaksinens effekt og ved å ha mulighet til å anskaffe flere vaksintyper med ulik forventet effekt.

Den første stokastiske endogene modellen vi skal presentere, gjelder for tilfellet

der det er mulig å investere i ytterligere forskning på vaksinen, før den tas i bruk. På denne måten vil en påvirke sannsynligheten for at virkningsgraden av vaksinen blir høy. For at en vaksine skal ha høyest mulig effekt, må den såkalte virusstammen i vaksinen være lik virusstammen i viruset (Folkehelseinstituttet, 2008). En kan se for seg at en kan forske, utvikle og teste mer og få en vaksine som har høyere forventet effekt enn hva som ville vært tilfellet ellers.

Modellen anvender lineær skalering som ble beskrevet i delkapittel 2.1.2. Modellen har som formål å påvirke sannsynligheten for høy vaksineeffekt ved å skalere opp sannsynligheten for et undersett av scenarioer som gir høy effekt med en skaleringsfaktor, α . Sannsynlighetene for de resterende scenarioene, som ikke ligger i dette undersettet, vil bli justert ned med totalt like mye som det ble skalert opp. Skaleringsfaktoren, α , representerer her mengden vaksineforskning som blir utført. Det antas i denne modellen at forskningen en velger å utføre i forkant av vaksinasjon garanterer en høyere forventet effekt av vaksinen.

Beskrankninger

Ligning (3.29) beskriver hvordan en skalerer opp den initielle sannsynligheten, $P_{0\theta}$, for de ønskede effektutfallene beskrevet av subsettet, $\hat{\theta}$, med skaleringsfaktoren α . Ligning (3.30) justerer ned sannsynligheten for de resterende effektutfallene, θ , som ikke ligger i subsettet $\hat{\theta}$, med totalt like mye som sannsynlighetene i undersettet ble skalert opp. Ligning (3.31) krever at summen av alle sannsynlighetene for de effektutfallene som ligger i subsettet, $\hat{\theta}$, ikke overskrider 1. Dette kravet sikrer at telleren i ligning (3.30) aldri blir mindre enn 1, slik at sannsynlighetene som ikke ligger i undersettet forblir ikke-negative.

$$P_{\theta} = \alpha P_{0\theta} \qquad \theta \in \hat{\theta}, \hat{\theta} \in \Theta \qquad (3.29)$$

$$P_\theta = \frac{1 - \alpha \sum_{\theta' \in \hat{\theta}} P_{0\theta'}}{\sum_{\theta' \in \Theta \setminus \hat{\theta}} P_{0\theta'}} P_{0\theta} \quad \theta \in \Theta \setminus \hat{\theta} \quad (3.30)$$

$$\sum_{\theta \in \hat{\theta}, \hat{\theta} \in \Theta} P_\theta \leq 1 \quad (3.31)$$

Ligning (3.32) tvinger skaleringsvariabelen, α , som representerer forskningsnivå, til å være større eller lik 1. Dette kommer av hvordan skaleringsvariabelen er implementert i ligningene over. Dersom en tillater at α kan være mindre enn 1, risikerer en at sannsynlighetene i subsettet, som en kan betale for å påvirke positivt, blir lavere enn de var i utgangspunktet.

$$\alpha \leq 1 \quad (3.32)$$

Beskrankingene for utvikling av antall immune, mottakelige og syke, samt smitterisiko beskrives av ligning (3.14) - (3.20) i den eksogene modellen. Kapasitetsbeskrankinger og ikke-negativitetskrav er gitt av beskrankingene (3.21) - (3.27) i den eksogene modellen.

Målfunksjon

I likhet med målfunksjonen i den eksogene modellen, beskriver målfunksjonen i ligning (3.33) en avveining mellom kostnadene knyttet til vaksinasjon og kostnadene knyttet til antall syke personer. I tillegg inneholder ligning (3.33) kostnaden for å skalere opp ønskede subsett av sannsynlighetsfordelinger, C^α . Dette tilsvarer investeringen i forskning. For at en kun skal betale en kostnad for forskning dersom en velger å forske, må forskningskostnaden multipliseres med $(\alpha - 1)$. På denne måten vil det ikke løpe en kostnad dersom en beholder den opprinnelige sannsynlighetsfordelingen slik som den er i utgangspunktet der α er lik 1.

$$\begin{aligned}
\min \quad & \sum_{g \in G} (C^V + C^H + C_g^B K_g^B) x_g + C^{IB} q^{IB} + C^\alpha (\alpha - 1) \\
& + \sum_{g \in G} \sum_{t \in T} \sum_{\omega \in \Omega} \sum_{\theta \in \Theta} P_\omega P_\theta [(C^V + C^H + C_g^B K_g^B) y_{gt\omega\theta} + (C_g^F + C^S K_g^S) a_{gt\omega\theta}^S] \\
& + \sum_{g \in G} \sum_{\omega \in \Omega} P_\omega A_{g\omega}^{STOT} (C_g^F + C^S K_g^S)
\end{aligned} \tag{3.33}$$

Vurdering av metoden

Styrken i en endogen modell er at det tas hensyn til at beslutningen kan påvirke usikkerheten ved problemet. Denne egenskapen gjør at endogene modeller håndterer deler av virkeligheten som eksogene modeller ikke har mulighet å håndtere. Vi ser også at det er relativt enkelt å utvide den eksogene modellen til å bli endogen. På en annen side har lineær skalering begrenset anvendelse ved at en må skalere opp alle sannsynlighetene som ligger i det utvalgte subsettet like mye slik modellen er formulert. Dette gjør modellen mindre fleksibel. I tillegg er tilfellet der en kan betale for ytterligere forskning på vaksinene et svært spesifikt tilfelle. Dermed er modellen lite generell for vaksinasjonsproblemet.

3.2.3 Endogen modell med mulighet for flere vaksintyper

En stokastisk endogen modell kan anvendes i tilfellet der flere forskjellige typer vaksiner er tilgjengelige. Dette er en realistisk situasjon da det i 2009 ble gitt vaksiner med bedre effekt til enkelte mennesker (TV2 Nyheter, 2009).

Antall vaksintyper er definert av settet D . Videre antas det at effekten for hver vaksintype er usikker, men at sannsynlighetsfordelingene for alle vaksintypene er kjente. En beslutning om vekting mellom sannsynlighetsfordelingene for de ulike vaksintypene vil kunne påvirke sannsynligheten for den totale immuniteten i hver gruppe. Dermed vil en endogen modell som baseres på konvekse

kombinasjoner være hensiktsmessig i dette tilfellet.

Vektingsandelene, δ_d , beskriver hvilken andel en ønsker å vaksinere med vaksinetype d . Ved en slik vekting genereres en ny fordeling som beskriver sannsynlighetene for ulike utfall av den forventede effekten og dermed immunitetsgraden i befolkningen.

Det antas at det er tilfeldig hvilke grupper i befolkningen som blir vaksinert med en gitt vaksinetype. Andelen av vaksinetype d , δ_d , en velger i steg 1 kan ikke endres i steg 2 selv om det totale antallet, $y_{gt\omega\theta}$, kan endres. Dette er gjort på grunnlag av at ny informasjon om de respektive vaksinetypenes effekt ikke blir tilgjengelig i steg 2. Det er kun den totale immuniteten i befolkningen en vil få informasjon om. Derfor kan det ikke tas en *recourse*-beslutning om andelen av hver vaksinetype.

Beskrankninger

Ligning (3.34) vekter sannsynlighetene fra marginalfordelingene til hver vaksinetype, $P_{\theta d}$, med den respektive vektingsvariabelen, δ_d . På denne måten oppnår vi en ny sannsynlighetsfordeling, P_θ , som beskriver sannsynligheten for den totale effekten av vaksinasjon i befolkningen. Ligning (3.35) uttrykker at alle vektingsvariablene for alle vaksinetyper summer til 1.

$$P_\theta = \sum_{d \in D} \delta_d P_{\theta d} \quad \forall \theta \in \Theta \quad (3.34)$$

$$\sum_{d \in D} \delta_d = 1 \quad (3.35)$$

Beskrankingene for utvikling av antall immune, mottakelige og syke, samt smitterisiko er gitt av ligning (3.14) - (3.20) fra den eksogene modellen. Det er imidlertid nødvendig å redefinere beskrankingene for vaksinekapasitet og

helsepersonell. Ligning (3.36) og (3.37) beskriver hvordan tilgjengelig helsepersonell begrenser antall vaksinerte i henholdsvis steg 1 og steg 2. Ligning (3.38) krever at totalt antall vaksiner i steg 1 som er av vaksinetypen d ikke overskrider vaksinetilgangen for denne vaksinetypen, Q_d^{V1} . Ligning (3.39) setter tilsvarende krav til at vaksiner av vaksinetypen d i steg 2 ikke overskrider kapasiteten på vaksinetypen d i periode t i steg 2, Q_{td}^{V2} .

$$\sum_{g \in G} x_g \leq Q^{H1} \quad (3.36)$$

$$\sum_{g \in G} y_{gt\omega\theta} \leq Q^{H2} \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta \quad (3.37)$$

$$\sum_{g \in G} \delta_d x_g \leq Q_d^{V1} \quad \forall d \in D \quad (3.38)$$

$$\sum_{g \in G} \delta_d y_{gt\omega\theta} \leq Q_{td}^{V2} \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta \quad (3.39)$$

Beskrankingene for sykehus- og intensivbehandlingsskapasitet, samt ikke-negativitetskrav er beskrevet av ligning (3.23) - (3.27) i den eksogene modellen. Ligning (3.40) tvinger vekstingsandelene for hver vaksinetypen til å være mellom 0 og 1.

$$0 \leq \delta_d \leq 1 \quad \forall d \in D \quad (3.40)$$

Målfunksjon

Målfunksjonen i denne modellen beskriver kostnadene for vaksintype d , C_d^V , i steg 1. Kostnadene for helsepersonell, C^H , og bivirkninger, C^B , er den samme for begge vaksintypene. I steg 2 må en vaksinere med samme andel av δ_d etter at ny informasjon om den totale immuniteten i befolkningen tilfaller.

$$\begin{aligned}
\min \quad & \sum_{g \in G} \left(\sum_{d \in D} (C_d^V \delta_d) + C^H + C_g^B K_g^B \right) x_g + C^{IB} q^{IB} \\
& + \sum_{g \in G} \sum_{t \in T} \sum_{\omega \in \Omega} \sum_{\theta \in \Theta} P_\omega P_\theta \left[\left(\sum_{d \in D} (C_d^V \delta_d) + C^H + C_g^B K_g^B \right) y_{gt\omega\theta} + (C_g^F + C^S K_g^S) a_{gt\omega\theta}^S \right] \\
& + \sum_{g \in G} \sum_{\omega \in \Omega} P_\omega A_{g\omega}^{STOT} (C_g^F + C^S K_g^S)
\end{aligned} \tag{3.41}$$

Vurdering av metoden

I likhet med den endogene modellen der en kan investere i forskning tar denne modellen hensyn til at beslutninger kan påvirke usikkerheten i problemet. En svakhet ved modellen er at den nye fordelingen representerer total effekt i befolkningen og en får dermed ikke kjennskap til virkningen av hver vaksine. Dermed kan en ikke gjøre en *recourse*-beslutning på vektingen mellom vaksinene i steg 2. Det er også en forutsetning at mulige utfall for ulike vaksintyper er de samme. Det vil ikke alltid være tilfellet i realiteten. I likhet med forskningsproblemet er anvendelse av flere vaksintyper et veldig spesifikt tilfelle av vaksineproblemet og bidrar derfor til at modellen blir mindre generell for vaksinasjonsproblemet i sin helhet.

3.2.4 Eksogen ekvivalent til endogen modell med mulighet for flere vaksintyper

For tilfellet der det er flere forskjellige vaksintyper tilgjengelig, vil vi nå introdusere en eksogen modell der en påvirker effektutfallene direkte istedet for å påvirke sannsynligheten for at effektutfallene skal inntreffe. Dette vil være en tilsvarende modell som den endogene modellen der man anvender konvekse kombinasjoner som metode. Her vil det derimot bli brukt simultanfordeling for å kombinere de forskjellige fordelingene.

Vi antar at sannsynlighetsfordelingene til vaksintypene er helt uavhengige av hverandre. Det vil si at de er ukorrelerte. Dette er en realistisk antakelse dersom de forskjellige vaksintypene blir produsert av forskjellige produsenter. I en slik situasjon vil det ikke ha noe å si for én vaksine at en annen vaksine blir svært effektiv. Ved simultanfordeling med ukorrelerte hendelser må en beregne sannsynligheten for at en spesifikk kombinasjon av utfall for eksempelvis to vaksintyper inntreffer. Dette gjøres ved å multiplisere sannsynligheten for et spesifikt utfall, θ_1 , for den ene vaksintypen, P_{θ_1} , med sannsynligheten for et spesifikt utfall, θ_2 , for den andre vaksintypen, P_{θ_2} . Dermed er det nødvendig å innføre et ny indeks, θ_d , som representerer effektutfall θ for vaksintype d . Effekten ved et spesifikt utfall av θ_1 og θ_2 vil være summen av effekten for vaksintype 1, E_{θ_1} , vektet med andelen av vaksintype 1, δ_1 , og effekten for vaksintype 2, E_{θ_2} , vektet med andelen av vaksintype 2, δ_2 .

Da fordelingene er ukorrelerte og vi benytter simultanfordeling som metode, vil antall scenarioer nå tilsvare antall utfall av ω , multiplisert med antall utfall av θ og antall vaksintyper, d . Det vil si at antall scenarioer blir $\Omega\Theta D$. I steg 2 i denne modellen får man informasjon om hvilken effekt de ulike vaksintypene har. Dermed er det mulig å ta en *recourse*-beslutning om andelen en velger av hver vaksintype i steg 2. Derfor må vi også definere en ny vektingsvariabel som gjelder for steg 2, $\rho_{d\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D}$. Denne må defineres for alle vaksintyper d , alle smitteutfall, ω , og alle effektutfall, θ_d , for alle vaksintyper, d .

Beskrankninger

Ligning (3.42) beskriver den totale effekten i befolkningen, $E_{\theta_1\theta_2\dots\theta_D}^1$, ved effektutfall $(\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_D)$ ved vektning mellom D ulike vaksintyper med effektutfall $E_{\theta_1}, E_{\theta_2}, \dots, E_{\theta_D}$ i steg 1. Ligning (3.43) stiller krav til at vektingsvariablene i steg 1 må summe til 1. Dette gjøres på samme måte som i den endogene modellen der en bruker konvekse kombinasjoner. På tilsvarende måte som i steg 1, vil ligning (3.44) beskrive total effekt i befolkningen, $E_{\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D}^2$, ved smitteutfall ω og effektutfall $(\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_D)$ ved vektning mellom D ulike vaksintyper i steg 2. Ligning (3.45) stiller krav til at vektingsvariablene i steg 2 må summe til 1 slik som vektingsvariablene i steg 1. Ligning (3.46) beskriver den totale sannsynligheten i befolkningen, $P_{\theta_1\theta_2\dots\theta_D}$, ved å kombinere marginalfordelingene $P_{\theta_1}, P_{\theta_2}, \dots, P_{\theta_D}$.

$$E_{\theta_1\theta_2\dots\theta_D}^1 = \sum_{d \in D} \delta_d E_{\theta_d} \quad \forall \theta_d \in \Theta \quad (3.42)$$

$$\sum_{d \in D} \delta_d = 1 \quad (3.43)$$

$$E_{\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D}^2 = \sum_{d \in D} \rho_{d\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D} E_{\theta_d} \quad \forall \omega \in \Omega, \theta_d \in \Theta \quad (3.44)$$

$$\sum_{d \in D} \rho_{d\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D} = 1 \quad \forall \omega \in \Omega, \theta_d \in \Theta \quad (3.45)$$

$$P_{\theta_1\theta_2\dots\theta_D} = \prod_{d \in D} P_{\theta_d} \quad \forall \theta_d \in \Theta \quad (3.46)$$

Ligningene (3.47) - (3.49) tilsvarer ligning (3.14) - (3.16) i den eksogene mo-

dellen. I ligning (3.47) og (3.48) er den totale effekten i befolkningen erstattet med en parameter som gjelder spesifikt for steg 1. Dette kommer av at vi nå skiller mellom den totale effekten i steg 1 og steg 2 da vi har mulighet til å ta en *recourse*-beslutning som vist i ligningene over.

$$a_{gt\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D}^I = A_g^I + A_{g\omega}^{STOT} + x_g E_{\theta_1\theta_2\dots\theta_D}^1 \quad t = 1, \forall g \in G, \omega \in \Omega, \theta_d \in \Theta \quad (3.47)$$

$$a_{gt\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D}^M = A_g^M - A_{g\omega}^{STOT} - x_g E_{\theta_1\theta_2\dots\theta_D}^1 \quad t = 1, \forall g \in G, \omega \in \Omega, \theta_d \in \Theta \quad (3.48)$$

$$a_{gt\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D}^S = A_{g\omega}^{S2} \quad t = 1, \forall g \in G, \omega \in \Omega, \theta_d \in \Theta \quad (3.49)$$

Ligningene (3.50) - (3.53) tilsvarer ligning (3.17) - (3.20) i den eksogene modellen. I ligning (3.50) og (3.51) er den totale effekten i befolkningen byttet ut med en parameter som gjelder spesifikt for steg 2 da vi har mulighet til å ta en *recourse*-beslutning.

$$a_{gt\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D}^I = a_{g(t-1)\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D}^I + a_{g(t-1)\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D}^S + y_{g(t-1)\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D} E_{\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D}^2 \quad \forall t \in \{2, 3, \dots, T\}, g \in G, \omega \in \Omega, \theta_d \in \Theta \quad (3.50)$$

$$a_{gt\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D}^M = a_{g(t-1)\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D}^M - y_{g(t-1)\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D} E_{\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D}^2 - a_{gt\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D}^S \quad \forall t \in \{2, 3, \dots, T\}, g \in G, \omega \in \Omega, \theta_d \in \Theta \quad (3.51)$$

$$a_{gt\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D}^S = \lambda_{g(t-1)\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D} a_{g(t-1)\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D}^M \quad (3.52)$$

$$\forall t \in \{2, 3, \dots, T\}, g \in G, \omega \in \Omega, \theta_d \in \Theta$$

$$\lambda_{gt\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D} = \gamma_g \beta_{g\omega} \sum_{j \in G} U_{gj} \frac{a_{jtw\theta_1\theta_2\dots\theta_D}^S}{N_j} \quad \forall t \in T, g \in G, \omega \in \Omega, \theta_d \in \Theta \quad (3.53)$$

Ligning (3.54) - (3.57) tilsvarener ligning (3.36) - (3.39) i den endogene modellen med mulighet for flere vaksiner. I ligning (3.57) inngår $\rho_{d\omega\theta_1\theta_2}$ istedet for δ_d som vektingsvariabel for vaksinetypene i steg 2.

$$\sum_{g \in G} x_g \leq Q^{H1} \quad (3.54)$$

$$\sum_{g \in G} y_{gt\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D} \leq Q^{H2} \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, \theta_d \in \Theta \quad (3.55)$$

$$\sum_{g \in G} \delta_d x_g \leq Q_d^{V1} \quad \forall d \in D \quad (3.56)$$

$$\sum_{g \in G} \rho_{d\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D} y_{gt\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D} \leq Q_{td}^{V2} \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, \theta_d \in \Theta, d \in D \quad (3.57)$$

Beskrankingene for sykehus- og intensivbehandlingskapasitet og ikke-negativitet vil tilsvare ligning (3.23) - (3.27) fra den eksogene modellen, men her vil det altså være flere indekser, avhengig av hvor mange vaksinetyper, d , som finnes. Dette vises i ligning (3.58) - (3.63).

$$\sum_{g \in G} K_g^S a_{gt\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D}^S \leq Q^S \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, \theta_d \in \Theta \quad (3.58)$$

$$\sum_{g \in G} K_g^{IB} K_g^S a_{gt\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D}^S - q^{IB} \leq Q^{IB} \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, \theta_d \in \Theta \quad (3.59)$$

$$0 \leq x_g \leq A_g^M \quad \forall g \in G \quad (3.60)$$

$$0 \leq y_{gt\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D} \leq A_g^M \quad \forall t \in T, g \in G, \omega \in \Omega, \theta_d \in \Theta \quad (3.61)$$

$$q^{IB} \geq 0 \quad (3.62)$$

$$0 \leq \delta_d \leq 1 \quad \forall d \in D \quad (3.63)$$

Ligning (3.64) setter ikke-negativitetskrav på vektingsvariabelen, $\rho_{d\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D}$, i steg 2 da dette er en andel i likhet med δ_d .

$$0 \leq \rho_{d\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D} \leq 1 \quad \forall d \in D, \omega \in \Omega, \theta_d \in \Theta \quad (3.64)$$

Målfunksjon

Målfunksjonen i ligning (3.65) vil være tilnærmet lik målfunksjonen i ligning (3.41) i den endogene modellen med mulighet for flere vaksinetyper. Forskjellene vil være at det er mange flere scenarioer som følge av flere indekser på variablene, og at det tas en *recourse*-beslutning om andelen av hver vaksinetype, $\rho_{d\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D}$ i steg 2. I steg 2 er all informasjon tilgjengelig og en vil derfor ta den beste

beslutningen på vektingsvariabelen $\rho_{d\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D}$, i hvert scenario i steg 2.

$$\begin{aligned}
\min \quad & \sum_{g \in G} \left(\sum_{d \in D} (C_d^V \delta_d) + C^H + C_g^B K_g^B \right) x_g + C^{IB} q^{IB} \\
& + \sum_{g \in G} \sum_{t \in T} \sum_{\omega \in \Omega} \sum_{\theta_d \in \Theta} P_\omega P_{\theta_1 \theta_2 \dots \theta_D} \left[\left(\sum_{d \in D} (C_d^V \rho_{d\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D}) + C^H + C_g^B K_g^B \right) y_{gt\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D} \right. \\
& \left. + (C_g^F + C^S K_g^S) a_{gt\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D}^S \right] + \sum_{g \in G} \sum_{\omega \in \Omega} P_\omega A_{g\omega}^{STOT} (C_g^F + C^S K_g^S)
\end{aligned} \tag{3.65}$$

Vurdering av metoden

Fordelen med å benytte simultanfordeling framfor konvekse kombinasjoner er at en får informasjon om hvor godt hver av vaksinetypene fungerte i steg 1, før en må ta beslutninger i steg 2. Dette gjør at modellen gir et mer presist bilde av virkeligheten. På en annen side blir det mange scenarioer sammenlignet med å benytte seg av konvekse kombinasjoner. Dette gir en økning i antall variable og problemet blir vanskeligere å løse. En ytterligere *recourse*-beslutning i steg 2 bidrar også til at modellen blir mer kompleks. Dette gjelder spesielt dersom det er mange tilgjengelige vaksinetyper.

3.3 Respons som usikker parameter

Som nevnt i delkapittel 2.3.1, er responsen på en vaksine et individs evne til å bygge beskyttende antistoffer. Denne responsen vil ofte variere mellom ulike mennesker i befolkningen. Det vil også være usikkerhet knyttet til responsen før et representativt utvalg av befolkningen har tatt vaksinen. I dette delkapittelet skal vi ta hensyn til respons, R , som en usikker parameter i tillegg til usikkerheten i sannsynligheten for smitte ved kontakt, β .

3.3.1 Stokastisk tostegsmodell med eksogen usikkerhet

Vi vil først presentere en stokastisk tostegsmodell for å ta hensyn til den eksogene usikkerheten. Dette vil tilsvare det vi gjorde i modellen der vaksinenes effekt var usikker. Mange av ligningene vil ha samme oppbygning som i kapittel 3.2.1, men enkelte endringer er nødvendig. Derfor vil vi i dette delkapittelet presentere den eksogene modellen i sin helhet. Vi innfører et nytt sett for antall responsutfall, Υ . Responsen for gruppe g ved responsutfall v er representert ved R_{gv} . Vi antar at alle personer innenfor samme gruppe responderer likt på vaksinen. Sannsynlighetsfordelingen til responsen er gitt av P_v . Sannsynligheten for at responsutfall v skal inntreffe er den samme for alle gruppene. Verdien på responsutfallene derimot er forskjellige for hver gruppe. Et scenario vil nå bestå av en kombinasjon av smitteutfall, ω , og responsutfall, v , og kan uttrykkes som (ω, v) . Det er rimelig å anta at disse utfallene er ukorrelerete da virusets smittsomhet ikke har noen sammenheng med menneskers immunforsvar.

Beskrankninger

Beskrankingene (3.66) - (3.68) beskriver initialiseringen av antall immune, motakelige og syke, i likhet med den eksogene effektmodellen i kapittel 3.2.1, men immunitetsgraden uttrykt som respons vil nå være gruppeavhengig. Dermed vil verdien på denne parameteren påvirke avveiningen mellom gruppene direkte når det tas beslutninger om vaksinasjon. Dette kan en blant annet se av ligning (3.66) og (3.67).

$$a_{gt\omega v}^I = A_g^I + A_{g\omega}^{STOT} + x_g R_{gv} \quad t = 1, \forall g \in G, \omega \in \Omega, v \in \Upsilon \quad (3.66)$$

$$a_{gt\omega v}^M = A_g^M - A_{g\omega}^{STOT} - x_g R_{gv} \quad t = 1, \forall g \in G, \omega \in \Omega, v \in \Upsilon \quad (3.67)$$

$$a_{gt\omega v}^S = A_g^{S2} \quad t = 1, \forall g \in G, \omega \in \Omega, v \in \Upsilon \quad (3.68)$$

Ligning (3.69) - (3.72) beskriver utviklingen av antall immune, mottakelige og syke, samt smitterisikoen over tid i steg 2, på tilsvarende måte som i steg 1.

$$a_{gt\omega v}^I = a_{g(t-1)\omega v}^I + a_{g(t-1)\omega v}^S + y_{g(t-1)\omega v} R_{gv} \quad \forall t \in \{2, 3, \dots, T\}, g \in G, \omega \in \Omega, v \in \Upsilon \quad (3.69)$$

$$a_{gt\omega v}^M = a_{g(t-1)\omega v}^M - y_{g(t-1)\omega v} R_{gv} - a_{gt\omega v}^S \quad \forall t \in \{2, 3, \dots, T\}, g \in G, \omega \in \Omega, v \in \Upsilon \quad (3.70)$$

$$a_{gt\omega v}^S = \lambda_{g(t-1)\omega v} a_{g(t-1)\omega v}^M \quad \forall t \in \{2, 3, \dots, T\}, g \in G, \omega \in \Omega, v \in \Upsilon \quad (3.71)$$

$$\lambda_{gt\omega v} = \gamma_g \beta_{g\omega} \sum_{j \in G} U_{gj} \frac{a_{jt\omega v}^S}{N_j} \quad \forall t \in T, g \in G, \omega \in \Omega, v \in \Upsilon \quad (3.72)$$

Ligning (3.73) og (3.74) beskriver hvordan antall vaksinasjoner er begrenset av vaksinekapasiteten og helsepersonellkapasiteten for henholdsvis steg 1 og 2. Ligning (3.75) og (3.76) krever at antall syke personer som må på henholdsvis sykehus og intensivavdeling ikke kan overskride de respektive kapasitetene. Ligning (3.77) - (3.79) setter krav til ikke-negativitet og øvre grenser for beslutningsvariablene i modellen.

$$\sum_{g \in G} x_g \leq \min\{Q^{V1}, Q^{H1}\} \quad (3.73)$$

$$\sum_{g \in G} y_{gt\omega v} \leq \min\{Q_t^{V2}, Q^{H2}\} \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, v \in \Upsilon \quad (3.74)$$

$$\sum_{g \in G} K_g^S a_{gt\omega v}^S \leq Q^S \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, v \in \Upsilon \quad (3.75)$$

$$\sum_{g \in G} K_g^{IB} K_g^S a_{gt\omega v}^S - q^{IB} \leq Q^{IB} \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, v \in \Upsilon \quad (3.76)$$

$$0 \leq x_g \leq A_g^M \quad \forall g \in G \quad (3.77)$$

$$0 \leq y_{gt\omega v} \leq A_g^M \quad \forall t \in T, g \in G, \omega \in \Omega, v \in \Upsilon \quad (3.78)$$

$$q^{IB} \geq 0 \quad (3.79)$$

Målfunksjon

Målfunksjonen i denne modellen minimerer kostnadene forbundet med vaksinasjon og investering i intensivavdeling i første steg og kostnadene forbundet med vaksinasjon og sykdom i steg 2, gitt scenarioene som kan inntreffe, (ω, v) . Dette gjøres på tilsvarende måte som i modellen for effekt.

$$\begin{aligned} \min \quad & \sum_{g \in G} (C^V + C^H + C_g^B K_g^B) x_g + C^{IB} q^{IB} \\ & + \sum_{g \in G} \sum_{t \in T} \sum_{\omega \in \Omega} \sum_{v \in \Upsilon} P_\omega P_v [(C^V + C^H + C_g^B K_g^B) y_{gt\omega v} + (C_g^F + C^S K_g^S) a_{gt\omega v}^S] \\ & + \sum_{g \in G} \sum_{\omega \in \Omega} P_\omega A_{g\omega}^{STOT} (C_g^F + C^S K_g^S) \end{aligned} \quad (3.80)$$

Vurdering av metoden

Da responsen er både gruppe- og scenarioavhengig, vil denne parameteren bidra direkte til avveiningen mellom kostnader for vaksinasjon av de forskjellige gruppene og dermed bidra direkte til prioriteringen av gruppene. Dette vil gjøre mo-

dellen mer realistisk ved at den gir et riktigere kostnadsbilde, da lønnsomheten for vaksinasjon vil endre seg med responsen til hver enkelt gruppe.

3.3.2 Stokastisk tostegsmodell med endogen usikkerhet

Vi skal nå ta inn endogen usikkerhet i modellen. Dette gjør vi ved å anvende konvekse kombinasjoner som metode. Vi definerer P_{gv} til å være sannsynligheten for at responsutfall v inntreffer for gruppe g . Ved å vekte mellom fordelingene for hver gruppe, P_{gv} , vil vi oppnå sannsynligheten for at den totale befolkningen får sannsynlighet P_v for smitteutfall v . Sannsynligheten for den totale responsen i befolkningen blir dermed påvirket ved å bestemme hvor mange fra hver gruppe som skal vaksineres.

I denne modellen antar vi at responsutfallene ikke lenger er gruppeavhengige, R_v , men at det likevel vil være forskjell på gruppene ved at sannsynlighetsfordelingene for responsutfall i gruppene er forskjellige. Modellen har flere likhets-trekk med den endogene modellen med mulighet for flere vaksinetyper som ble presentert i kapittel 3.2.3. I denne modellen vil beslutningsvariabelen som vektor marginalfordelingene for hver gruppe, ϕ_g , være avgjørende for antallet en skal vaksinere fra hver gruppe i steg 1, x_g , og i steg 2, $y_{gt\omega v}$. Dette må en ta hensyn til i modelleringen.

Beskrankninger

Ligning (3.81) beskriver den nye sannsynlighetsfordelingen for den totale responsen i befolkningen, P_v , som en får ved å vekte marginalfordelingene til hver gruppe, P_{gv} , med andelen av totalt vaksinerte som tilhører gruppe g , ϕ_g . Summert for alle grupper må disse andelene summe til 1. Dette beskrives av ligning (3.82).

$$P_v = \sum_{g \in G} \phi_g P_{gv} \quad \forall v \in \Upsilon \quad (3.81)$$

$$\sum_{g \in G} \phi_g = 1 \quad (3.82)$$

Beskrankningen (3.83) og (3.84) beskriver sammenhengen mellom antall vaksinerte i hver gruppe, x_g , og antall vaksinerte totalt i steg 1, x^{TOT} . Ligning (3.85) og (3.86) beskriver det samme forholdet for antall vaksinerte i steg 2.

$$\phi_g x^{TOT} = x_g \quad \forall g \in G \quad (3.83)$$

$$\sum_{g \in G} x_g = x^{TOT} \quad (3.84)$$

$$\phi_g y_{t\omega v}^{TOT} = y_{gt\omega v} \quad \forall t \in T, g \in G, \omega \in \Omega, v \in \Upsilon \quad (3.85)$$

$$\sum_{g \in G} y_{gt\omega v} = y_{t\omega v}^{TOT} \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, v \in \Upsilon \quad (3.86)$$

Ligning (3.87) og (3.88) krever at totalt antall vaksinerte i henholdsvis steg 1 og i hver periode i steg 2 er positivt, men mindre enn totalt antall mottakelige initielt. Ligning (3.89) krever at vektingsvariabelen må være en andel mellom 0 og 1.

$$0 \leq x^{TOT} \leq \sum_{g \in G} A_g^M \quad (3.87)$$

$$0 \leq y_{t\omega v}^{TOT} \leq \sum_{g \in G} A_g^M \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, v \in \Upsilon \quad (3.88)$$

$$0 \leq \phi_g \leq 1 \quad \forall g \in G \quad (3.89)$$

Resterende beskrankninger vil tilsvare ligning (3.66) - (3.79) i den eksogene modellen, men i denne modellen bruker vi kun scenarioavhengig respons, R_v , istedet for gruppe- og scenarioavhengig respons, R_{gv} .

Målfunksjon

Det vil ikke være ekstra kostnader knyttet til vektingen av fordelinger, som er beslutningen en påvirker usikkerheten med i denne modellen. Dermed vil målfunksjonen være identisk med målfunksjonen for den eksogene modellen i ligning (3.80). Verdiene på parameterne vil likevel skille seg fra den eksogene modellen ved at den totale sannsynligheten for respons, P_v , her vil være påvirket av beslutningen på ϕ_g .

$$\begin{aligned} \min \quad & \sum_{g \in G} (C^V + C^H + C_g^B K_g^B) x_g + C^{IB} q^{IB} \\ & + \sum_{g \in G} \sum_{t \in T} \sum_{\omega \in \Omega} \sum_{v \in \Upsilon} P_\omega P_v [(C^V + C^H + C_g^B K_g^B) y_{gt\omega v} + (C_g^F + C^S K_g^S) a_{gt\omega v}^S] \\ & + \sum_{g \in G} \sum_{\omega \in \Omega} P_\omega A_{g\omega}^{STOT} (C_g^F + C^S K_g^S) \end{aligned} \quad (3.90)$$

Vurdering av metoden

På tilsvarende måte som for effekt som usikker parameter vil en kun få informasjon om forventet immunitet i befolkningen og ikke responsen i ulike grupper. Derfor er det heller ikke i dette tilfellet hensiktsmessig å gjøre en *recourse*-beslutning om hvilken andel av hver gruppe en skal vaksinere. Dette er en ulempe ved å bruke konvekse kombinasjoner. På en annen side sparer en modellen for mange scenarioer ved at den ikke trenger å kombinere alle utfall av alle fordelinger for å lage nye scenarioer.

Den endogene responsmodellen kan også sies å være mer generell for vaksinasjonsproblemet enn den endogene effektmodellen som kun er anvendbar dersom det finnes flere vaksintyper. Vektingsvariablene vokter her mellom befolkningsgrupper og en kan på den måten påvirke sannsynligheten for total respons ved å gjøre en avveining mellom responsen til de forskjellige gruppene.

3.4 Villighet som usikker parameter

I dette underkapittelet vil vi behandle usikkerhet knyttet til villighet til å ta pandemivaksinen, gitt en anbefaling om å ta den. Denne usikkerheten vil, som i modellene beskrevet tidligere i dette kapittelet, kombineres med usikkerheten knyttet til smitte. Disse to hendelsene antas å være ukorrelerte da vi antar at virusets smitte ikke har noen sammenheng med hvor mange som velger å ta vaksinen.

3.4.1 Stokastisk tostegsmodell med eksogen usikkerhet

Det vil først bli presentert en stokastisk tostegsmodell der all usikkerheten blir behandlet som eksogen. Vi antar altså at det ikke er mulig å påvirke sannsynligheten for villighetsutfall. Det blir nå nødvendig å definere settet E for antall villighetsutfall. Scenarioene blir da en kombinasjon av smitteutfall og villighetsutfall, (ω, ϵ) . Villigheten for gruppe g ved villighetsutfall ϵ betegnes $W_{g\epsilon}$ og

sannsynligheten for villighetsutfall ϵ betegnes P_ϵ . På samme måte som i responsmodellen er sannsynligheten for at et villighetsutfall skal inntreffe den samme for alle grupper. Gruppene er likevel forskjellige i at selve villighetsutfallene varierer mellom dem.

Beskrankninger

Mange av ligningene i denne modellen vil ha samme oppbygning som den eksogene effektmodellen i delkapittel 3.2.1 og den eksogene responsmodellen i delkapittel 3.3.1. Enkelte endringer er likevel nødvendig og derfor vil vi presentere modellen i sin helhet i dette delkapittelet. Beskrankningene (3.91) - (3.93) beskriver henholdsvis antall immune, mottakelige og syke initielt i steg 2 for gruppe g i scenario (ω, ϵ) .

$$a_{gt\omega\epsilon}^I = A_g^I + A_{g\omega}^{STOT} + x_g W_{g\epsilon} \quad t = 1, \forall g \in G, \omega \in \Omega, \epsilon \in E \quad (3.91)$$

$$a_{gt\omega\epsilon}^M = A_g^M - A_{g\omega}^{STOT} - x_g W_{g\epsilon} \quad t = 1, \forall g \in G, \omega \in \Omega, \epsilon \in E \quad (3.92)$$

$$a_{gt\omega\epsilon}^S = A_{g\omega}^{S2} \quad t = 1, \forall g \in G, \omega \in \Omega, \epsilon \in E \quad (3.93)$$

Ligning (3.94) -(3.97) beskriver utvikling i antall immune, mottakelige og syke, samt smitterisiko for periode t , gruppe g og scenario (ω, ϵ) .

$$a_{gt\omega\epsilon}^I = a_{g(t-1)\omega\epsilon}^I + a_{g(t-1)\omega\epsilon}^S + y_{g(t-1)\omega\epsilon} W_{g\epsilon} \quad \forall t \in \{2, 3, \dots, T\}, g \in G, \omega \in \Omega, \epsilon \in E \quad (3.94)$$

$$a_{gt\omega\epsilon}^M = a_{g(t-1)\omega\epsilon}^M - y_{g(t-1)\omega\epsilon} W_{g\epsilon} - a_{gt\omega\epsilon}^S \quad \forall t \in \{2, 3, \dots, T\}, g \in G, \omega \in \Omega, \epsilon \in E \quad (3.95)$$

$$a_{gt\omega\epsilon}^S = \lambda_{g(t-1)\omega\epsilon} a_{g(t-1)\omega\epsilon}^M \quad \forall t \in \{2, 3, \dots, T\}, g \in G, \omega \in \Omega, \epsilon \in E \quad (3.96)$$

$$\lambda_{gt\omega\epsilon} = \gamma_g \beta_{g\omega} \sum_{j \in G} U_{gj} \frac{a_{jt\omega\epsilon}^S}{N_j} \quad \forall t \in T, g \in G, \omega \in \Omega, \epsilon \in E \quad (3.97)$$

Ligning (3.98) og (3.99) setter krav til at antall vaksinerte i henholdsvis steg 1 og steg 2 ikke kan overskride kapasiteten for vaksiner og helsepersonell.

$$\sum_{g \in G} x_g \leq \min\{Q^{V1}, Q^{H1}\} \quad (3.98)$$

$$\sum_{g \in G} y_{gt\omega\epsilon} \leq \min\{Q_t^{V2}, Q^{H2}\} \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, \epsilon \in E \quad (3.99)$$

Beskrankingene (3.100) og (3.101) begrenser antall syke til kapasiteten på sykehusplasser og intensivplasser.

$$\sum_{g \in G} K_g^S a_{gt\omega\epsilon}^S \leq Q^S \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, \epsilon \in E \quad (3.100)$$

$$\sum_{g \in G} K_g^{IB} K_g^S a_{gt\omega\epsilon}^S - q^{IB} \leq Q^{IB} \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, \epsilon \in E \quad (3.101)$$

Ligning (3.102) - (3.104) setter ikke-negativitetskrav og øvre genser på beslutningsvariablene.

$$0 \leq x_g \leq A_g^M \quad \forall g \in G \quad (3.102)$$

$$0 \leq y_{gt\omega\epsilon} \leq A_g^M \quad \forall t \in T, g \in G, \omega \in \Omega, \epsilon \in E \quad (3.103)$$

$$q^{IB} \geq 0 \quad (3.104)$$

Målfunksjon

Målfunksjonen i denne modellen vil, som de andre modellene, minimere totale kostnader knyttet til vaksinasjon og sykdom i steg 1 og steg 2, gitt scenarioene som kan inntreffe, (ω, ϵ) .

$$\begin{aligned} \min \quad & \sum_{g \in G} (C^V + C^H + C_g^B K_g^B) x_g + C^{IB} q^{IB} \\ & + \sum_{g \in G} \sum_{t \in T} \sum_{\omega \in \Omega} \sum_{\epsilon \in E} P_\omega P_\epsilon [(C^V + C^H + C_g^B K_g^B) y_{gt\omega\epsilon} + (C_g^F + C^S K_g^S) a_{gt\omega\epsilon}^S] \\ & + \sum_{g \in G} \sum_{\omega \in \Omega} P_\omega A_{g\omega}^{STOT} (C_g^F + C^S K_g^S) \end{aligned} \quad (3.105)$$

Vurdering av metoden

På samme måte som responsmodellen er villigheten gruppeavhengig og scenarioavhengig og vil derfor være med å påvirke avveiningen mellom gruppene når vaksinasjonsbeslutningen blir tatt. Dette gjør modellen reell. I likhet med de andre eksogene modellene håndterer denne modellen usikkerhet knyttet til parameterne.

3.4.2 Endogen modell med mulighet for investering i informasjonskampanje

En modell med usikker villighet kan gjøres endogen dersom det er mulig å investere i informasjonskampanjer som opplyser om vaksinasjon og pandemien generelt. Ved å investere i slike kampanjer kan en påvirke flere mennesker til å ta vaksinen og dermed påvirke usikkerheten i villigheten blant befolkningen.

I denne modellen benytter vi lineær skalering der skaleringsvariabelen representerer ulike nivå av informasjonskampanje som en kan betale for å benytte seg av. Ved å betale for informasjonskampanje vil en kunne øke sannsynligheten for at villigheten i befolkningen blir god. Det er mulig å se for seg flere måter å bruke en informasjonskampanje på. En massekampanje der alle grupper får den samme informasjonen gjør at en skalerer opp sannsynligheten for alle grupper like mye og skaleringsvariabelen blir ikke gruppeavhengig. Ved en målrettet informasjonskampanje derimot, vil en ha mulighet til å påvirke hver gruppe i ulik grad utifra hva som lønner seg. Vi skal undersøke det sistnevnte tilfellet i denne modellen. Sammenlignet med modellen der en kan betale for vaksineforskning for å øke effekten kan denne modellen sies å være mer realistisk da myndighetene i 2009 blant annet benyttet seg av informasjonskampanjer til en verdi av 10 millioner NOK (DSB, 2010).

Det antas at det finnes en initiell sannsynlighetsfordeling for villighet til å ta vaksine for hver gruppe, $P_{0g\epsilon}$, som en kan påvirke med den gruppespesifikke skaleringsvariabelen, σ_g .

Beskrankninger

Ligning (3.106) beskriver hvordan de initielle sannsynlighetene for villighet $P_{0g\epsilon}$, som ligger i subsettet $\hat{\epsilon}$, blir skalert opp med skaleringsvariabelen σ_g . De resterende sannsynlighetene blir skalert ned tilsvarende mye. Dette beskrives av ligning (3.107). Sannsynlighetene som skales opp kan ikke summe til mer enn 1 for hver gruppe g , som beskrevet i ligning (3.108).

$$P_{g\epsilon} = \sigma_g P_{0g\epsilon} \quad \epsilon \in \hat{\epsilon}, \hat{\epsilon} \in E, g \in G \quad (3.106)$$

$$P_{g\epsilon} = \frac{1 - \sigma_g \sum_{\epsilon' \in E} P_{0g\epsilon'}}{\sum_{\epsilon' \in E \setminus \hat{\epsilon}} P_{0g\epsilon'}} P_{0g\epsilon} \quad \epsilon \in E \setminus \hat{\epsilon}, g \in G \quad (3.107)$$

$$\sum_{\epsilon \in \hat{\epsilon}, \hat{\epsilon} \in E} P_{g\epsilon} \leq 1 \quad \forall g \in G \quad (3.108)$$

Ligning (3.109) setter krav til at mengden en velger å investere i informasjonskampanje for hver gruppe g må være større eller lik 1. Dette er fordi en ønsker å heve informasjonsnivået fra utgangspunktet, som er 1, dersom en skal betale en kostnad for det.

$$\sigma_g \geq 1 \quad \forall g \in G \quad (3.109)$$

Resterende beskrankninger i denne modellen beskrives av ligning (3.91) - (3.104) fra den eksogene modellen.

Målfunksjon

Målfunksjonen for denne modellen vil, som i den eksogene modellen, minimere kostnadene forbundet med vaksinasjon og antall syke i steg 1 og steg 2, gitt de scenarioene (ω, ϵ) som kan inntreffe. Forskjellen mellom denne målfunksjonen og målfunksjonen i den eksogene modellen er at det her er et ekstra kostnadsledd C^σ som beskriver investering per nivå av informasjonskampanje.

$$\begin{aligned}
\min \quad & \sum_{g \in G} [(C^V + C^H + C_g^B K_g^B)x_g + C^\sigma(\sigma_g - 1)] + C^{IB}q^{IB} \\
& + \sum_{g \in G} \sum_{t \in T} \sum_{\omega \in \Omega} \sum_{\epsilon \in E} P_\omega P_{g\epsilon} [(C^V + C^H + C_g^B K_g^B)y_{gt\omega\epsilon} + (C_g^F + C^S K_g^S)a_{gt\omega\epsilon}^S] \\
& + \sum_{g \in G} \sum_{\omega \in \Omega} P_\omega A_{g\omega}^{STOT} (C_g^F + C^S K_g^S)
\end{aligned} \tag{3.110}$$

Vurdering av metoden

Som for den endogene effektmodellen med mulighet for forskning, benytter denne modellen lineær skalering som vil ha en svakhet ved at en må skalere opp alle sannsynlighetene som ligger i det utvalgte subsettet like mye. Derfor får vi også her en mindre fleksibel modell. I tillegg er situasjonen der en ønsker å investere i vaksinasjonskampanje et spesifikt tilfelle i vaksinasjonsproblemet og modellen blir derfor mindre generell for vaksinasjonsproblemet. På en annen side vil skaleringsvariabelen, som bestemmer kampanjenivå, være gruppeavhengig. Dette gjør modellen bedre ved at en kan legge en mer nøyaktig informasjonsstrategi når en først har bestemt seg for vaksinasjonskampanje.

Kapittel 4

Data

For å vurdere modellene som ble presentert i kapittel 3 på bakgrunn av et reelt tilfelle av influensapandemi, har vi hentet data fra Svineinfluenzaen i 2009. Disse dataene er implementert i modellene og resultatene fra kjøringene vil bli presentert i kapittel 5. I første del av kapittelet blir det presentert generelle data som vil gjelde for alle modellene og spesifikke data for den deterministiske modellen. I den siste delen av kapittelet vil spesifikke data for de stokastiske modellene presenteres. Der data ikke er tilgjengelig eller ikke eksisterer har vi gjort ulike antakelser for å finne fornuftige verdier. En helhetlig oversikt over alle tabellene som vil bli presentert i dette kapittelet finnes i tillegg B

4.1 Generelle data

Tid

Et sykdomsforløp er antatt å være 7 dager, én uke, i modellen i denne oppgaven. I 2009 varte pandemien i ca 50 uker som vil være den initielle størrelsen på settet av tidsperioder, T , i den deterministiske modellen (Freiesleben de Blasio m.fl.,

2012). I modellene der det er valgfri beslutning om vaksinasjon vil størrelsen på T variere noe. Det er fordi et viktig formål med modellene er å finne hva det vil koste å bekjempe en pandemi. Det betyr at modellen må kjøre over et antall tidsperioder som gjør at det er tilnærmet null syke i siste periode. For å forsikre at dette er oppnådd er det i noen kjøringene lagt inn flere tidsperioder.

Kapasiteter

Tabell 4.1: Oversikt over verdier for parametre som setter kapasitetsbegrensninger.

Parameter	Verdi	Enhet
Q^S	10 000	Sengeplasser
Q_t^V	88 000	Vaksinedoser
Q^H	88 000	Vaksineringer
Q^{IB}	300	Intensivplasser

Tabell 4.1 viser en kompakt oversikt over parametre som setter kapasitetsbegrensninger i modellene. Antall effektive sengeplasser i 2012 var 10 841 (Helse- direktoratet, 2012). Effektive senger vil si gjennomsnittlig antall tilgjengelige senger i løpet av et år (Helsedirektoratet, 2012). Dette er riktignok et totalt antall plasser. Da det er opp til hvert enkelt sykehus å avgjøre hvilke avdelinger som skal gjøres om til pandemiavdelinger, er det vanskelig å si noe om hvor stor andel av de 10 841 sengeplassene som er spesielt forbeholdt influensapasienter. Sykehuskapasiteten, Q^S , vurderes derfor til ca. 10 000 per periode i denne oppgaven. Dette tallet gjelder for hele landet. For å kunne bruke dette tallet må vi anta at forholdet mellom antall ledige sengeplasser og antall syke personer i de forskjellige helseregionene er likt.

Respiratorbehandling var den vanligste formen for intensivbehandling under Svineinfluensaen. I 2009 gikk Norge til anskaffelse av 393 nye respiratorer (DSB, 2010) I utgangspunktet fantes det ca. 600 respiratorer på norske sykehus (NR-Knyheter, 2009). Dette utgjør ca. 1000 plasser totalt og en regner med at rundt 500 er forbeholdt influensa ut i fra et estimat av hvor mange som kom til å tren-

ge pustehjelp hver uke under pandemien, som ble utført av pandemieksperter (Kvamme, 2009). Varigheten av en innleggelse ved intensivavdeling var 12 dager i 2009 (DSB, 2010). Dette tilsvarer 1,7 tidsperioder i modellene våre. Derfor er den periodiske intensivbehandlingsskapasiteten, Q^{IB} , satt til å være 300.

Norsk folkehelseinstitutt anslo at det var omtrent 2,2 millioner som tok influensavaksinen i 2009 (DSB, 2010). Vaksinasjon av befolkningen startet 23 uker etter at WHO erklærte pandemi (Freiesleben de Blasio m.fl., 2012). Vaksineringsforegikk over 25 uker. Dersom en antar en diskret fordeling av vaksinasjoner frem mot slutten av pandemien, vil ukentlig vaksineringskapasitet bli $\frac{2200000}{25} = 88000$. Dette vil da være vaksinetilgang i periode t , Q_t^V . Det har ikke kommet klart frem hvorvidt tilgjengelig helsepersonell var en begrensning i 2009. Vi setter derfor antall vaksineringer som er mulig å gjennomføre i periode t , Q_t^H , lik Q_t^V på 88 000 (Lunden m.fl., 2013). I de stokastiske modellene vil første steg gå over 5 perioder og vaksinekapasitet i første steg, Q^{V1} , blir da 440 000 tilgjengelige vaksiner.

Kostnader

Tabell 4.2: Oversikt over kostnadsparametere.

Parameter	Verdi
C^S	64 750 NOK
C^H	60 NOK
C^V	80 NOK
C^{IB}	203 562 NOK

Tabell 4.3: Oversikt over gruppespesifikke kostnader.

	Gruppe 1 (0-19 år)	Gruppe 2 (20-66 år)	Gruppe 3 (67+ år)
C_g^F	700 NOK	448 NOK	0 NOK
C_g^B	2 318 343 NOK	2 205 363 NOK	1 689 999 NOK

I tabell 4.2 er det presentert en kompakt oversikt over kostnadsparametere som vil være like for alle gruppene og i tabell 4.3 presenteres en tilsvarende tabell for gruppespesifikke kostnader. Huseby m.fl. (2012) oppgir at driftskostnadene for ett liggedøgn er på 12 950 NOK i gjennomsnitt. Dette tallet beskriver hvor mye det koster for én person å tilbringe ett døgn på sykehus, inkludert direkte og indirekte kostnader. Planscenarioene som ble utarbeidet for Norge per 3. september 2009 anslår gjennomsnittlig innleggelsesvarighet til å være 5 dager (DSB, 2010). Dette gir en sykehuskostnad per opphold, C^S , på 64 750 NOK. Selv om innleggelsesvarigheten på 5 dager er noe kortere enn det vi har valgt å behandle som én periode, vil estimatet være det mest realistiske.

Helse- og omsorgsdepartementet rapporterte i etterkant av Svineinfluensaen at statens kostnader knyttet til innkjøp av nye respiratorer var 80 millioner NOK (DSB, 2010). Fordelt på de 393 respiratorene som ble kjøpt inn får en kostnad, C^{IB} , på 203 562 NOK per stykk (DSB, 2010).

Norsk Sykepleierforbund (2013) oppgir at lønn for sykepleiere ligger på cirka 392 000 NOK i året. Det antas at det er 230 arbeidsdager i året, og at en vanlig arbeidsdag er på 7,5 timer. Dette gir en timelønn på 227 NOK, og vi antar at tallene også vil være representative for situasjonen i 2009. Vi antar videre at en sykepleier brukte 15 minutter på å sette én vaksinedose og kostnaden grunnet helsepersonell per vaksine, C^H , rundes opp til 60 NOK. Det er her ikke tatt hensyn til at det ikke kostet samfunnet noe for vaskineringen som ble utført hos fastlege, da pasientene selv betalte for legebesøket. Det er heller ikke tatt hensyn til leie av vaksinasjonslokaler. Pris per vaksine var i 2009 703 millioner NOK dividert på 9.4 millioner vaksinedoser som gir 77,66 NOK. Vaksinekostnaden, C^V , rundes opp til 80 NOK. Det ble satt én dose per person.

For å anslå den samfunnsøkonomiske kostnaden knyttet til sykefravær kan en ta utgangspunkt i hvor mye det koster bedriftene per tapte arbeidsdag. På vegne av NHO har SINTEF utarbeidet en rapport som konkluderer med at én ukes sykefravær i gjennomsnitt koster norske bedrifter 13 000 NOK (Hem, 2011). Tapt inntekt for bedriften kan deles opp i produksjonstap og utgifter til vikar- og overtidsgifter. De samfunnsøkonomiske kostnadene vil være lavere enn be-

driftens kostnader da vikar- og overtidskostnader for arbeidsgiver vil tilsvare økte inntekter til arbeidstaker. Den samfunnsøkonomiske kostnaden vil da være nærmere bedriftens produksjonstap (Hem, 2003). Rapporten anslår at produksjonstapet vil utgjøre litt over halvparten av de totale sykefraværskostnadene. På bakgrunn av dette kan en anta en samfunnsøkonomisk kostnad på 7 000 NOK per tapte arbeidsuke (Hem, 2011). Regjeringen estimerer at det under influensapandemien i 2009 var mellom 555 000 og 761 000 tapte arbeidsdager. En fornuftig anvendelse av estimatet vil være å bruke gjennomsnittet av disse på 658 000 tapte arbeidsdager som tilsvarer 94 000 tapte arbeidsuker (Det kongelige helse- og omsorgsdepartement, 2013). Det var totalt 900 000 syke, slik at for hver person som ble syk gikk det i gjennomsnitt 0,1 arbeidsuke tapt. Det samfunnsøkonomiske tapet knyttet til at én arbeidsaktiv person blir syk er da 700 NOK. Dette tallet vil gjelde som fraværskostnad for medlemmer av aldersgruppen 20-66 år, C_2^F .

NAV opplyser at en har rett på omsorgspenger dersom en må være hjemme med sykt barn til og med barnet er 12 år (NAV, 2014). I aldersgruppen 0-19 år er 64 % av disse 12 år og yngre (Statistisk sentralbyrå, 2014a). For disse medfører det en fraværskostnad per person per uke på samme nivå som aldersgruppen 20-66 år. C_1^F er da $0,64 \cdot 700 \text{ NOK} = 448 \text{ NOK}$. Fraværskostnaden knyttet til aldersgruppe 67+ år, C_3^F , år vil være 0 NOK da vi generelt antar at de over 67 år ikke er yrkesaktive.

Kostnaden per person som får alvorlige bivirkninger som følge av vaksinasjon, var under influensapandemien i 2009 knyttet til tilfeller av narkolepsi. En dansk studie har estimert den årlige kostnaden per person som utvikler narkolepsi til å være 108 284 NOK (Jennum m.fl., 2009). Gjennomsnittlig levealder i Norge var per 2012 ca 80 år (Statistisk sentralbyrå, 2014b). I aldersgruppen 0-19 år er gjennomsnittsalderen 10 år og en person i denne gruppen vil måtte leve med narkolepsi. Med diskonteringsrente på 7 % i 70 år tilsvarer dette en kostnad på 1 533 343 NOK over 70 år. I tillegg har staten betalt rundt 785 000 NOK i erstatning til de som fikk narkolepsi i 2009 (Norsk pasientskadeerstatning, 2013). Dermed er totalkostnaden per person i aldersgruppen 0-19 år som fikk

alvorlige bivirkninger, C_1^B , 2 318 343 NOK. For aldersgruppen 20-66 år antar vi en gjennomsnittsalder på 43 år, og at hver person som får narkolepsi i denne gruppen må leve med sykdommen i 37 år. Dette vil tilsvare en total kostnad, C_2^B , på 2 205 363 NOK, utifra regnestykket over. I aldersgruppen 67+ år vil kostnaden, C_3^B , være 1 689 999 NOK (Aavitsland, 2010).

Andeler og antall

Tabell 4.4: Antall syke, immune og mottakelige initielt i hver aldersgruppe og totalt antall i gruppen.

	Gruppe 1 (0-19 år)	Gruppe 2 (20-66 år)	Gruppe 3 (67+ år)
N_g	1 231 430	2 951 208	616 614
A_g^S	7	5	1
A_g^I	0	319 641	123 323
A_g^M	1 231 423	2 631 561	493 290

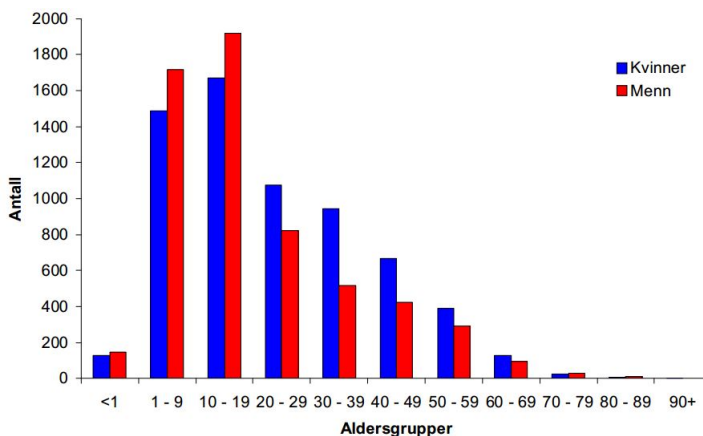
Tabell 4.4 viser en kompakt oversikt over aldersfordelingen for antall syke, immune og mottakelige initielt i hver gruppe, samt totalt antall personer i hver gruppe. DSB (2010) rapporterte 13 bekreftede tilfeller av Svineinfluensa per 11. juni 2009, samme dag som WHO erklærte pandemi. Aldersfordelingen for disse 13 initielt syke er personsensitiv informasjon. Dersom vi tar utgangspunkt i tallet for andel bekreftede tilfeller i hver aldersgruppe i tabell 4.5 får vi at initielt antall syke i aldersgruppen 0-19 år, A_1^S , er 7. Tilsvarende vil initielt antall syke i aldersgruppen 20-66 år, A_2^S , og aldersgruppen 67+ år, A_3^S , være henholdsvis 5 og 1. Disse tallene vil kun anvendes i den deterministiske modellen.

Viruset ved Svineinfluensaen i 2009 hadde sin rot i tidligere pandemier, som hadde utbrudd siste gang i 1968. Forskere mener dette kan være årsaken til at det var få eldre som ble syke under pandemien (Taubenberger m.fl., 2012). De som hadde vært utsatt for viruset tidligere var potensielt immune ved pandemiutbruddet i 2009. En grov antakelse vil være at 20 % av de som er født før 1968 var immune mot Svineinfluensaen. På bakgrunn av dette kan vi anslå verdien

av antall immune initielt, A_g^I . I aldersgruppen 0-19 år vil det dermed ikke være noen immune initielt. I aldersgruppen 20-66 år er 1 598 209 over 41 år og dette gir at antall immune initielt, A_2^I , var 319 641 i 2009. I aldersgruppen 67+ år er antall immune initielt, A_3^I , 123 323. Tallene er basert på befolkningstall fra Statistisk sentralbyrå (2014c) for 2009.

Dersom en trekker antall syke initielt og antall immune initielt fra totalt antall personer i gruppen får en antall mottakelige initielt i gruppen. For aldersgruppe 0-19 år, 20-66 år og 67+ år, blir antall mottakelige initielt, A_g^M , henholdsvis 1 231 423, 2 631 561 og 493 290.

I en rapport utarbeidet av Iversen (2010) finnes en aldersfordeling av antall bekreftede tilfeller av Svineinfluensaen i 2009, som er vist i figur 4.1. Totalt antall bekreftede tilfeller er 12 525, mens antall personer som er antatt å ha blitt syke av influensaen er 900 000. Det finnes altså store mørketall i antall syke (DSB, 2010).



Figur 4.1: Kjønn- og aldersfordeling av bekreftede tilfeller med influensa A(H1N1) i Norge (Iversen, 2010).

Ved å anta at aldersfordelingen for de bekreftede tilfellene av sykdommen er representativ for mørketallene kan en regne seg frem til en aldersfordeling på

antall syke som er vist i tabell 4.5.

Tabell 4.5: Estimert antall tilfeller med influensa A(H1N1) i hver gruppe.

	Gruppe 1 (0-19 år)	Gruppe 2 (20-66 år)	Gruppe 3 (67+ år)	Totalt
Antall bekreftede tilfeller	7075	5200	250	12525
Andel av totalt antall bekreftede tilfeller som tilhører gruppe g	0,56	0,42	0,02	
Antall justert for mørketall	504 000	378 000	18 000	900 000

DSB (2010) oppgir i sin rapport en aldersspesifikk oversikt over antall personer som havnet på sykehus og antall personer som hadde behov for intensivbehandling som følge av Svineinfluensaen i 2009. Ved å anta at det oppgitte antallet på syke innad i gruppene er uniformt fordelt har vi laget en oversikt i tabell 4.6 for de aldersgruppene vi arbeider med.

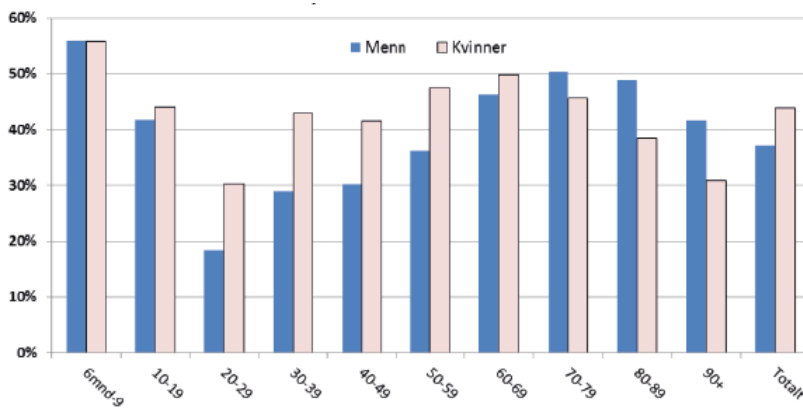
Tabell 4.6: Antall sykehuspasienter og antall intensivavdelingpasienter som følge av influensa A(H1N1).

	Gruppe 1 (0-19 år)	Gruppe 2 (20-66 år)	Gruppe 3 (67+ år)
Antall på sykehus	593	639	85
Antall på intensivavdeling	34	128	10

Ved å dele antall personer som havnet på sykehus i de respektive gruppene på antall personer i gruppene som ble syke finner en andelene av syke som havnet på sykehus, K_g^S . Ved å dele antall som havnet på intensivbehandling på antall personer som havnet på sykehus i de respektive gruppene finner en andelen av sykehuspasienter som hadde behov for intensivbehandling, K_g^{IB} . Andelene er vist i tabell 4.7.

Tabell 4.7: Andel i hver gruppe som må på sykehus, K_g^S , og andel av sykehuspasienter i hver gruppe som må på intensivavdeling, K_g^{IB} , som følge av influensa A(H1N1).

	Gruppe 1 (0-19 år)	Gruppe 2 (20-66 år)	Gruppe 3 (67+ år)
K_g^S	0,0012	0,0017	0,0047
K_g^{IB}	0,0573	0,2003	0,1176



Figur 4.2: Antall registrerte vaksinasjoner med Pandemrix per aldersgruppe og kjønn (Det kongelige helse- og omsorgsdepartement, 2013).

I følge (Harg m.fl., 2012) fikk 72 personer i aldersgruppen 2-18 år narkolepsi eller katapleksi mens tallet var 20 for mennesker i den voksne gruppen. Når andelen vaksinerte i hver aldersgruppe fra figur 4.2 kombineres med antall personer i hver aldersgruppe fra tabell 4.4 og aldersgruppene justeres etter vår modell får vi tabell 4.8.

Tabell 4.8: Andel i hver gruppe som får bivirkninger som følge av vaksinasjon, K_g^B .

	Gruppe 1 (0-19 år)	Gruppe 2 (20-66 år)	Gruppe 3 (67+ år)
Tilfeller av narkolepsi	72	20	0
Antall vaksinerte	599 009	1 015 405	353 086
K_g^B	0,00012	0,00002	0

Mossong m.fl. (2008) har utført undersøkelser på antall kontakter personer fra forskjellige aldersgrupper har i gjennomsnitt i løpet av en dag. Resultatet er vist i figur 4.3. Med kontakt menes hud-til-hud-kontakt slik som et kyss eller et håndtrykk, altså en fysisk kontakt. Det kan også bety en toveis samtale med tre eller flere ord der personen du snakker med er til stede, altså en ikke-fysisk kontakt. Undersøkelsen ble utført i seks forskjellige europeiske land og kan derfor antas å være representativ for Norge.

Category	Covariate	Number of Participants	Mean (Standard Deviation) of Number of Reported Contacts
Age of participant, y	0-4	660	10.21 (7.65)
	5-9	661	14.81 (10.09)
	10-14	713	18.22 (12.27)
	15-19	685	17.58 (12.03)
	20-29	879	13.57 (10.60)
	30-39	815	14.14 (10.15)
	40-49	908	13.83 (10.86)
	50-59	906	12.30 (10.23)
	60-69	728	9.21 (7.96)
	70+	270	6.89 (5.83)

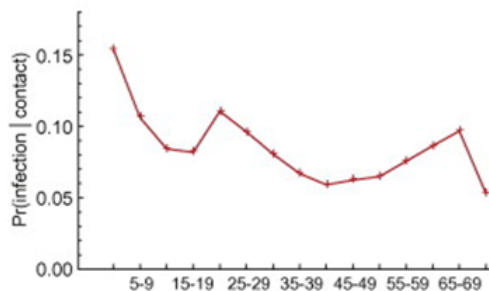
Figur 4.3: Antall registrerte kontakter per deltaker i studien per dag for ulike aldersgrupper (Mossong m.fl., 2008).

Tabell 4.9 viser gjennomsnittlig antall kontakter per person per dag, γ_g , for aldersgruppene vi jobber med i denne rapporten, basert på resultatene til Mossong m.fl. (2008).

Tabell 4.9: Gjennomsnittlig antall kontakter per person per dag i hver aldersgruppe, γ_g .

	Gruppe 1 (0-19 år)	Gruppe 2 (20-66 år)	Gruppe 3 (67+ år)
γ_g	15,3	13	8,2

Basert på Mossong m.fl. (2008) har Glasser m.fl. (2012) regnet ut sannsynligheten for smitte ved at en mottakelig person har kontakt med en syk person, β_g .



Figur 4.4: Sannsynlighet for smitte ved at en mottakelig person har kontakt med en syk person (Glasser m.fl., 2012).

Ved å vekte grafen i figur 4.4 for antall medlemmer av hver gruppe i vår modell får vi tallene i tabell 4.10. Disse verdiene vil kun gjelde for den deterministiske modellen.

Tabell 4.10: Sannsynlighet for smitte ved kontakt for gruppe g , β_g .

	Gruppe 1 (0-19 år)	Gruppe 2 (20-66 år)	Gruppe 3 (67+ år)
β_g	0,111	0,098	0,060

I en rapport utgitt av Divisjon for smittevern (2011) estimeres det hvor mange

som ble immune som følge av vaksinasjon med Pandemrix. Basert på deres estimat vil immunitetsgraden som oppnås ved vaksinerings, I , være 80 % i den deterministiske modellen.

Som nevnt i kapittel 2.2.3 er det viktig at det er balanse i antall kontakter mellom to grupper for at sykdomsutviklingen skal bli korrekt. Med utgangspunkt i regnestykket $N_i a_i c_{ij} = N_j a_j c_{ji}$, og prinsippet om at hver gruppe har mest kontakt med egen gruppe, får vi tabell 4.11 for kontaktmatrisen U_{ij} (Glasser m.fl., 2010).

Tabell 4.11: Andelen av gruppe g sine kontakter som er med gruppe j , U_{gj} .

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
Gruppe 1	0,79	0,20	0,02
Gruppe 2	0,10	0,84	0,06
Gruppe 3	0,06	0,46	0,49

4.2 Spesifikke data til stokastiske modeller

I de stokastiske modellene er β en av parameterne som behandles som usikker. Dermed er det nødvendig å definere hvilke utfall parameteren vil kunne komme til å ha og i våre modeller presenterer vi tre ulike smitteutfall for hver gruppe, $\beta_{g\omega}$. DSB (2010) har i sin rapport opplyst om at Svineinfluensaen i 2009 ble en relativt mild pandemi. På bakgrunn av dette antar vi at verdiene for β_g som ble presentert i tabell 4.10, representerer det mildeste smitteutfallet. Deretter har vi økt disse verdiene for å ta for oss tilfeller av hissigere smittespredning. Tabell 4.12 viser de tre utfallene vi har tatt for oss i denne oppgaven. Årsaken til at det kun er en marginal økning av verdiene fra tabell 4.10, er fordi en minimal endring i β vil gi store utslag i modellen. Dette skal vi se nærmere på i sensitivitetsanalysen i kapittel 5. Sannsynlighetsfordelingen for de ulike utfallene for β er gitt i tabell 4.13.

Tabell 4.12: Sannsynlighet for smitte ved kontakt for gruppe g ved smitteutfall ω , $\beta_{g\omega}$.

	Gruppe 1 (0-19 år)	Gruppe 2 (20-66 år)	Gruppe 3 (67+ år)
β_{g1}	0,111	0,098	0,060
β_{g2}	0,113	0,100	0,062
β_{g3}	0,115	0,102	0,064

Tabell 4.13: Sannsynlighet for smitteutfall ω , P_ω .

Sannsynlighet	
P_1	47 %
P_2	35 %
P_3	18 %

Effekt som usikker parameter

I den stokastiske effektmodellen tar vi for oss vaksinens effekt som immunitetsgrad og usikker parameter. For å finne hvilke utfall for effekt som vil være relevant å ta for seg i modellen har vi tatt utgangspunkt i at 80 % av de som ble vaksinert i 2009 ble immune (Divisjon for smittevern, 2011). Vi antar at 80 % representerer utfallet for middels effekt og videre at det er fornuftig å øke og redusere denne verdien med 15 % for å bestemme verdien til utfallene for henholdsvis høy og lav effekt. I tabell 4.14 presenteres de tre utfallene for vaksinens effekt, E_θ , som blir brukt i effektmodellene. Sannsynlighetsfordelingen for standardvaksinens effekt er vist i tabell 4.15.

Tabell 4.14: Vaksineeffekt ved effektutfall θ , E_θ .

Vaksinens effekt i prosent	
E_1	95 %
E_2	80 %
E_3	65 %

Tabell 4.15: Sannsynlighet for effektutfall θ , P_θ .

Sannsynlighet	
P_1	25 %
P_2	60 %
P_3	15 %

I den endogene modellen der det er mulig å vekte mellom to vaksinetyper antar vi at vaksinetilgangen på en bedre vaksine, vaksinetype 2, er 10 % av kapasiteten på den såkalte standardvaksinen, vaksinetype 1. Q_2^{V1} blir dermed 44 000 og Q_{t2}^{V2} blir 8 800. Da en bedre vaksine har bedre effekt, antar vi at det er fornuftig å bruke sannsynlighetfordelingen i tabell 4.16 for den gode vaksinen. Prisen på en god vaksine og kostnaden for forskning i de endogene modellene for effekt, vil vi se nærmere på i kapittel 5 der vi tar for oss resultater fra kjøring av modellene i GAMS.

Tabell 4.16: Sannsynlighet for effektutfall θ for vaksinetype 2, $P_{\theta 2}$

Sannsynlighet	
P_{12}	60 %
P_{22}	40 %
P_{32}	0 %

Vaksinetilgang per tidsperiode i steg 2, Q_t^{V2} , vil fortsatt være 88 000. I de stokastiske modellene vil første steg vare i 5 perioder. Dette bestemmes av at vaksinetilgangen totalt i steg 1, Q^{V1} , er satt til å være $5 \cdot Q_t^{V2}$ som tilsvarer 440 000 vaksinedoser. Disse verdiene vil også være gjeldende for modellene for respons og villighet.

Som nevnt i delkapittel 3.2.4 har vi simulert utviklingen av antall syke fram til steg 2 i den stokastiske modellen ved å benytte den deterministiske modellen for hvert smitteutfall, $\beta_{g\omega}$, fra tabell 4.12. Dette har vi gjort for å generere scenarier for antall syke totalt før steg 2, $A_{g\omega}^{STOT}$, og antall syke initielt i steg 2, $A_{g\omega}^{S2}$. I simuleringen har vi brukt en gjennomsnittlig effekt på 80 %.

I simuleringen av pandemiutviklingen fram til steg 2 kjøres den deterministiske modellen i 28 perioder som da inkluderer utviklingen fram til og i løpet av steg 1. Andre steg starter i uke 28 og varer i 23 uker. Dette gir en varighet av pandemien på 51 uker og pandemien vil da bekjempes i alle scenarier som vi skal se i kapittel 5.

Matrisene for antall syke totalt før steg 2, $A_{g\omega}^{STOT}$, og antall syke initielt i steg 2, $A_{g\omega}^{S2}$ er vist henholdsvis tabell 4.17 og 4.18.

Tabell 4.17: Antall syke totalt i gruppe g før steg 2, $A_{g\omega}^{STOT}$, i modellen for effekt.

	Gruppe 1 (0-19 år)	Gruppe 2 (20-66 år)	Gruppe 3 (67+ år)
A_{g1}^{STOT}	141 553	95 255	4 518
A_{g2}^{STOT}	199 217	139 174	6 740
A_{g3}^{STOT}	272 278	199 343	9 875

Tabell 4.18: Antall syke initielt i steg 2 i gruppe g , $A_{g\omega}^{S2}$, i modellen for effekt.

	Gruppe 1 (0-19 år)	Gruppe 2 (20-66 år)	Gruppe 3 (67+ år)
A_{g1}^{S2}	33 982	32 950	1 599
A_{g2}^{S2}	45 018	48 094	2 407
A_{g3}^{S2}	56 560	66 564	3 481

I modellene for respons og villighet har vi generert scenarioene på samme måte som beskrevet over for effektmodellen. Hvilken immunitetsgrad som er benyttet i scenariogenereringene i respons- og villighetsmodellen kommer vi tilbake til i avsnittene der vi presenterer spesifikke data for de respektive modellene.

Respons som usikker parameter

Responsen på Pandemrix var 71 % i gjennomsnitt i følge Aavitsland m.fl. (2011). Responsen måles på bakgrunn av hvordan det bygges antistoffer og dermed im-

munitet i kroppen. De unge holder best på immuniteten dermed er den langvarige responsen best hos gruppe 1. På bakgrunn av rapporten fra Aavitsland m.fl. (2011) har vi laget tabell 4.19 for gruppeavhengig respons, R_{gv} .

Tabell 4.19: Respons på vaksine ved responsutfall v i gruppe g , R_{gv} .

	Gruppe 1 (0-19 år)	Gruppe 2 (20-66 år)	Gruppe 3 (67+ år)
R_{g1}	72 %	63 %	50 %
R_{g2}	80 %	70 %	55 %
R_{g3}	88 %	77 %	61 %

Sannsynligheten for hvert scenario er basert på at det er høyest sannsynlighet for at middeltilfellet, der $v = 2$ i tabell 4.19, inntreffer. Sannsynligheten for høy respons antas å være større enn for lav respons da verdiene for høy respons er mer lik gjennomsnittsverdien for vaksinens effekt. Sannsynlighetsfordelingen for responsutfall er gitt i tabell 4.20.

Tabell 4.20: Sannsynlighet for responsutfall v , P_v .

Sannsynlighet	
P_1	20 %
P_2	55 %
P_3	25 %

I vår formulering av den endogene modellen vil responsutfallet v gjelde for alle gruppene og den initielle sannsynligheten for responsutfall v vil være gruppespesifikk. Respons på vaksinen ved responsutfall v , R_v , og initiell sannsynlighet for responsutfall v i gruppe g , P_{0gv} , er presentert i tabell 4.21 og 4.22.

Tabell 4.21: Respons på vaksine for responsutfall v , R_v .

Respons i prosent	
R_1	64 %
R_2	71 %
R_3	78 %

Tabell 4.22: Sannsynlighet for responsutfall v for gruppe g , P_{gv} .

	Gruppe 1 (0-19 år)	Gruppe 2 (20-66 år)	Gruppe 3 (67+ år)
P_{g1}	20 %	20 %	30 %
P_{g2}	50 %	55 %	50 %
P_{g3}	30 %	25 %	20 %

I scenariogenereringen for responsmodellen har vi kjørt den deterministiske modellen med en immunitetsgrad på 71 % som var gjennomsnittlig respons i befolkningen i 2009 (Aavitsland m.fl., 2011). Matrisene for antall syke totalt før steg 2, A_{gv}^{STOT} , og antall syke initielt i steg 2, A_{gv}^{S2} er vist i tabell 4.23 og 4.24.

Tabell 4.23: Antall syke totalt i gruppe g før steg 2, A_{gv}^{STOT} , i modellen for respons.

	Gruppe 1 (0-19 år)	Gruppe 2 (20-66 år)	Gruppe 3 (67+ år)
A_{g1}^{STOT}	178 401	128 541	6 139
A_{g2}^{STOT}	248 260	187 757	9 169
A_{g3}^{STOT}	335 241	266 213	13 390

Tabell 4.24: Antall syke initielt i gruppe g steg 2, A_{gv}^{S2} , i modellen for respons.

	Gruppe 1 (0-19 år)	Gruppe 2 (20-66 år)	Gruppe 3 (67+ år)
A_{g1}^{S2}	35 786	33 225	1 612
A_{g2}^{S2}	47 510	48 491	2 425
A_{g3}^{S2}	60 832	66 740	3 508

Villighet som usikker parameter

Eastwood m.fl. (2010) har utført en undersøkelse i Australia om selvrapportert villighet til å ta pandemivaksinen i 2009. Vi antar at villighetsmønsteret i Australia er relativt likt villighetsmønsteret i Norge og bygger derfor våre data på resultatene fra denne undersøkelsen.

Ingen av deltakerne i undersøkelsen var under 20 år, men vi antar at de fleste i gruppen 0-19 år ikke tar valget om vaksinasjon selv, men at det er foreldre i gruppen 20-66 år som tar dette valget. Dermed har den yngste gruppen samme villighet som den voksne gruppen. Basert på resultatene fra undersøkelsen er villigheten hos de ulike aldersgruppene i ulike villighetsutfall presentert i tabell 4.25.

Tabell 4.25: Villighet til å ta vaksinen ved villighetsutfall ϵ for gruppe g , $W_{g\epsilon}$.

	Gruppe 1 (0-19 år)	Gruppe 2 (20-66 år)	Gruppe 3 (67+ år)
W_{g1}	0.5814	0.5814	0.6381
W_{g2}	0.6430	0.6430	0.7090
W_{g3}	0.7073	0.7073	0.7799

Sannsynligheten for hvert scenario er basert på at middeltilfellet, der $\epsilon = 2$ i tabell 4.25, var tilfellet under Svineinfluensaen og at det derfor er størst sannsynlighet for at dette skjer. Høy villighet er mindre sannsynlig enn lav villighet fordi dette er helt avhengig av menneskers oppfatning og personlige meninger. Da villighet generelt er vanskeligere å øke enn for eksempel vaksinens effekt, antar vi at det er mindre sannsynlig at villigheten blir høy enn at den blir lav. Sannsynligheten for villighetsutfall ϵ , P_ϵ , er vist i tabell 4.26.

Tabell 4.26: Sannsynligheten for villighetsutfall ϵ , P_ϵ .

	Sannsynlighet
P_1	25 %
P_2	55 %
P_3	20 %

Den endogene modellen er formulert slik at den initielle sannsynligheten for de ulike villighetsutfallene, i likhet med villigheten, er gruppespesifikk. Vi antar at det er større sannsynlighet for høy villighet i den eldre gruppen enn i den voksne gruppen. Sannsynligheten for høy villighet er justert litt ned hos den unge gruppen i forhold til den vokse gruppen da sistnevnte ofte tar valg for den

yngre gruppen og at de har en tendens til å vaksinere sine barn før seg selv. Verdiene for den initielle sannsynligheten for villighetsutfall ϵ i gruppe g , $P_{0g\epsilon}$, er presentert i tabell 4.27.

Tabell 4.27: Initiell sannsynlighet for villighetsutfall ϵ for gruppe g , $P_{0g\epsilon}$.

	Gruppe 1 (0-19 år)	Gruppe 2 (20-66 år)	Gruppe 3 (67+ år)
P_{0g1}	20 %	20 %	10 %
P_{0g2}	50 %	60 %	50 %
P_{0g3}	30 %	20 %	40 %

I scenariogenereringen for villighetsmodellen har vi kjørt den deterministiske modellen med en immunitetsgrad på 67 % som er forventet villighet i befolkningen. Matrisene for antall syke totalt før steg 2, $A_{g\epsilon}^{STOT}$, og antall syke initielt i steg 2, $A_{g\epsilon}^{S2}$ er vist tabell 4.28 og 4.29.

Tabell 4.28: Antall syke totalt i gruppe g før steg 2, $A_{g\epsilon}^{STOT}$, i modellen for villighet.

	Gruppe 1 (0-19 år)	Gruppe 2 (20-66 år)	Gruppe 3 (67+ år)
A_{g1}^{STOT}	179 273	128 642	6 137
A_{g2}^{STOT}	249 485	187 904	9 177
A_{g3}^{STOT}	337 336	266 253	13 399

Tabell 4.29: Antall syke initielt i gruppe g steg 2, $A_{g\epsilon}^{S2}$, i modellen for villighet.

	Gruppe 1 (0-19 år)	Gruppe 2 (20-66 år)	Gruppe 3 (67+ år)
A_{g1}^{S2}	33 760	26 156	1 254
A_{g2}^{S2}	48 273	48 611	2 431
A_{g3}^{S2}	62 284	66 741	3 516

Kapittel 5

Resultater

I dette kapittelet vil vi presentere analyser av resultatene vi har oppnådd ved å implementere modellene fra kapittel 3 i GAMS. Modellene er blitt implementert i GAMS versjon 23.8.2. Kjøringene er blitt gjort på en HP Compaq Elite 8300 SFF med Intel Core i7-3770 @ 3.4 GHz (8CPUs) og 16 GB RAM. Som nevnt i kapittel 2.4 er det bilineære ledd i formuleringen av antall syke i modellen. Da dette leddet inngår i alle modellene, vil alle modellene ha bilineære ledd. Derfor vil også alle modellene være ikke-konvekse og som vi har sett kan en lokal solver derfor ikke garantere at en løsning er et globalt optimum. Derfor må vi benytte oss av BARON som solver, som løser globale optimeringsproblemer til optimalitet, når vi implementerer modellene i GAMS (Tawarmalani og Sahinidis, 2005). Alle modellene er implementert med data som ble presentert i kapittel 4.

Når vi kjører modellen i GAMS vil det først bli utført et lokalsøk for å finne en tillatt løsning. Denne løsningen blir initiell øvre grense. Når BARON begynner å søke seg gjennom nodene i treet og avgrenser søkeområdet gjennom *Range-Reduction*-tester finner den stadig bedre nedre og øvre grenser. I modellene vi har kjørt for kvalitetssikring godtar vi et relativt avvik mellom nedre og øvre grense på 0,1. Dette er en standardinnstilling i GAMS. Det relative avviket kan

uttrykkes som:

$$\text{Relativt avvik} = \frac{(UB - LB)}{LB} \quad (5.1)$$

Når BARON har nådd målet om godkjent relativt avvik vil den daværende øvre grensen stå igjen som endelig løsning på problemet. Dette er fordi den øvre grensen representerer det faktiske ikke-konvekse problemet, mens den nedre grensen representerer den konvekse relaxeringen av originalproblemet. Et relativt avvik mellom nedre og øvre grense vil ikke gi en optimal løsning, men likevel en god løsning som ligger nær optimal løsning. Da modellene i denne rapporten i hovedsak er ment som et verktøy for beslutningsstøtte ved kommende pandemier anser vi dette avviket fra optimal løsning som godt nok.

I dette kapittelet vil vi først presentere en kvalitetssikring av den deterministiske modellen. Videre undersøker vi resultatene fra kjøringene av den deterministiske modellen med valgfri beslutning om vaksinasjon før vi utfører en sensitivitetsanalyse på de usikre parameterne. Deretter blir det presentert resultater og sammenligninger av de eksogene modellene for effekt, respons og villighet. Til slutt vurderer vi resultatene fra kjøringene av de endogene modellene for de tre anvendelsene av immunitetsgrad.

5.1 Kvalitetssikring

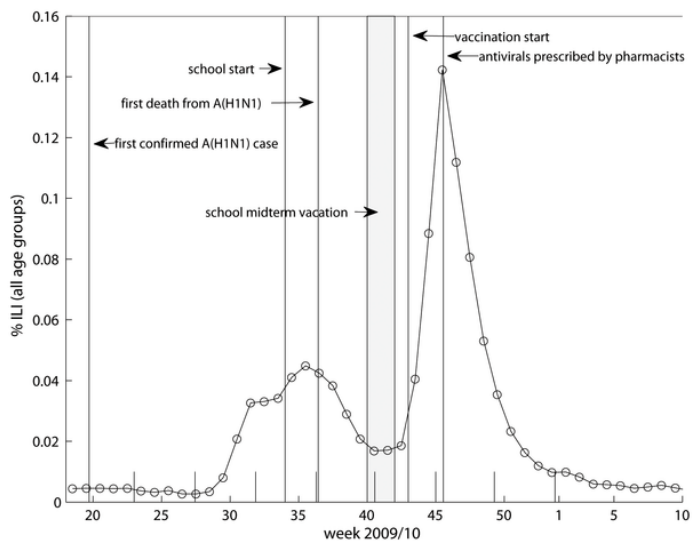
For å finne ut i hvilken grad modellene som er konstruert i denne oppgaven reflekterer realiteten, har vi brukt beslutninger og data fra Svineinfluensaen i Norge i 2009. På den måten blir resultatene fra modellene sammenlignet med det faktiske hendelsesforløpet. For å kvalitetssikre modellene bruker vi den deterministiske modellen med kjente data. Det vil i dette tilfellet ikke være et optimeringsproblem, men heller en simulering. I tillegg til pandemien i 2009, blir modellen sammenlignet med en modell der det ikke tas hensyn til gruppe-

inndeling. Dette gjøres for å undersøke verdien av å ta inn grupper i modellen. Den deterministiske modellen blir også sammenlignet med en modell der vaksineringen blir oppgitt som andeler av mottakelige personer i stedet for antall personer. Dette gjør vi for å undersøke hvilken forbedring det vil medføre å fjerne mange bilineære ledd.

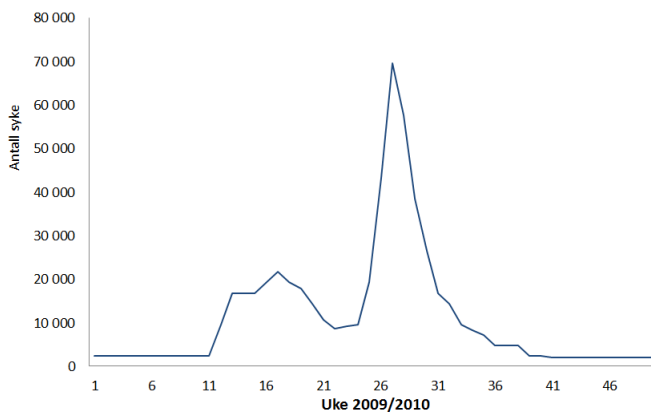
For å kvalitetssikre den deterministiske modellen ønsker vi å gjøre modellen så lik som mulig som det faktiske hendelsesforløpet i 2009. Vi setter derfor vaksinasjon til å starte i uke 23 etter sykdomsutbrudd som var det som skjedde i 2009 (DSB, 2010). Som nevnt i kapittel 4 var det begrenset vaksinekapasitet per uke på 88 000 tilgjengelige vaksiner og det ble vaksinert i 25 uker fra uke 23. Dette er riktignok ikke fulle 50 uker, men vi ser det som lite hensiktsmessig å sette vaksinasjonen i de siste to ukene til null. Dermed tvinger vi totalt antall vaksinerte i hver periode til å være lik kapasiteten på 88 000 doser fra og med uke 23.

5.1.1 Sammenligning med 2009

Freiesleben de Blasio m.fl. (2012) har estimert ILS-raten på ukesbasis for pandemien i 2009. Dette er illustrert i figur 5.1. ILS-raten vil si hvor stor andel av pasienter, som har besøkt lege, som er påvist å ha influensalignende sykdom. For å kunne sammenligne denne grafen med vår modell må vi ha en tilsvarende graf med antall syke personer isteden for ILS-raten. For å kunne gjøre dette har vi benyttet samme metode for beregning som Aavitsland (2010). Den baserer seg på å estimere antall pasienter totalt ved å finne andelen av befolkningen som går til fastlege. I sin rapport har Aavitsland (2010) prøvd tre forskjellige slike andeler der middeltilfellet er 10 % og dette gir 900.000 antall syke totalt. Derfor bruker vi denne andelen videre. Utregningen av antall influensasyke finnes i ligning (5.2) og pandemiforløpet basert på denne utregningen finnes i figur 5.2.



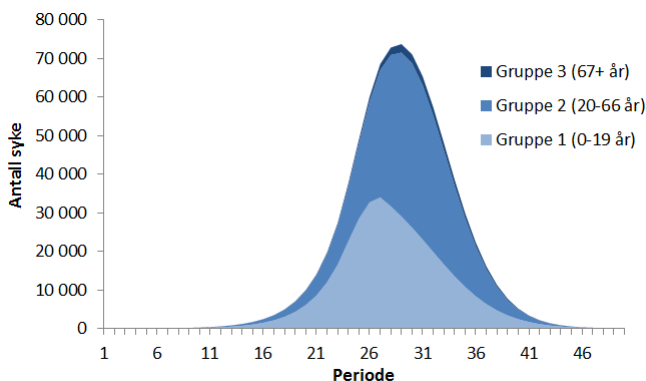
Figur 5.1: Andel i befolkningen med influensalignende sykdom i Norge fra mai 2009 til februar 2010 (Freiesleben de Blasio m.fl., 2012).



Figur 5.2: Antall personer med influensalignende sykdom i Norge i 2009.

$$\text{Antall influensasyke} = ILS (\text{Antall i befolkningen} * 10\%) \quad (5.2)$$

Ved simulering med vår modell i GAMS finner vi at totalt antall syke er 838 442. Dette er relativt likt antallet syke i 2009 på 900 000. Som en kan se av figur 5.2 var antall syke ved pandemiotoppen ca. 70 000 personer. Simulering med vår modell gir et tilsvarende tall som er rett i overkant av 70 000. Tidspunktet for pandemiotoppen er 29 uker etter første sykdomsutbrudd og er bekjempet etter 50 uker i vår modell som en kan se i figur 5.3. I 2009 kom sykdomstoppen ca. 26 uker etter første sykdomsutbrudd og pandemiforløpet varte i rundt 50 uker.



Figur 5.3: Antall syke i deterministisk modell ved simulering av situasjonen i Norge i 2009.

Det er små avvik både i tall og eksakt pandemiforløp, men generelt er resultatene fra simuleringen ved bruk av vår modell så likt det faktiske hendelsesforløpet i 2009 at vi konkluderer med at modellene i denne oppgaven vil være en god tilnærming til et faktisk pandemiutbrudd.

Simuleringen gir en total kostnad på 1,07 milliarder NOK. Xue m.fl. (2010) anslår at en typisk pandemi koster 4,9 milliarder NOK. DSB (2010) anslår at de direkte

kostnadene for staten ved Svineinfluensaen var 851 millioner NOK. Det finnes flere kilder på hva en pandemi koster og det er ulike måter å beregne disse kostnadene på som gir ulike resultater. Et viktig fokus i denne oppgaven er å dekke et kost-nytte forhold som ikke har vært dekket før. Derfor er det ikke nødvendigvis hensiktsmessig med en direkte sammenligning av kostnaden fra vår simulering og andre estimater. Hovedfokuset vil heller være å forsikre at totale kostnader fra vår simulering gir et resultat som er realistisk og at tallet er i samme skala som andre estimater. Da de totale kostnadene fra vår simulering ligger godt innenfor estimatene fra arbeidet til Xue m.fl. (2010) og DSB (2010), er det fornuftig å argumentere for at den konstruerte modellen er realistisk. I tillegg viste det seg at Svineinfluensaen i 2009 ble mildere enn en typisk pandemi. At resultatet fra simuleringen i vår modell er noe lavere enn estimatet til Xue m.fl. (2010) er dermed fornuftig.

I kvalitetssikringen som er gjort gjennom simuleringen over er det som nevnt, kun brukt data fra Svineinfluensaen i 2009. Da modellene våre har til hensikt å være et verktøy for beslutningsstøtte ved fremtidige pandemier burde modellene ha vært testet med flere ulike datasett opp mot flere enn én pandemi. Det har imidlertid kun vært én pandemi hittil der vaksinasjon har vært en mulighet. Det kunne vært mulig å ta inn datasett fra Svineinfluensaen i andre land enn Norge og sammenlignet med de faktiske pandemiforløpene i de respektive landene. Da datatilgangen er svært begrenset, har vi i denne rapporten begrenset oss til å ta utgangspunkt i Norge.

5.1.2 Sammenligning med modell uten kontaktrate

Et viktig bidrag i denne oppgaven er innføring av ulike befolkningsgrupper og kontaktraten dem imellom. For å vurdere verdien av dette bidraget er det fornuftig å sammenligne hvordan en tilsvarende deterministisk modell uten gruppeinndeling vil løse vaksinasjonsproblemet. En slik modell er formulert i arbeidet til Lunden m.fl. (2013). Som nevnt i delkapittel 2.2.1 vil en fornuftig formulering av smittespredningen uten gruppeinndeling basere seg på reproduksjonstallet.

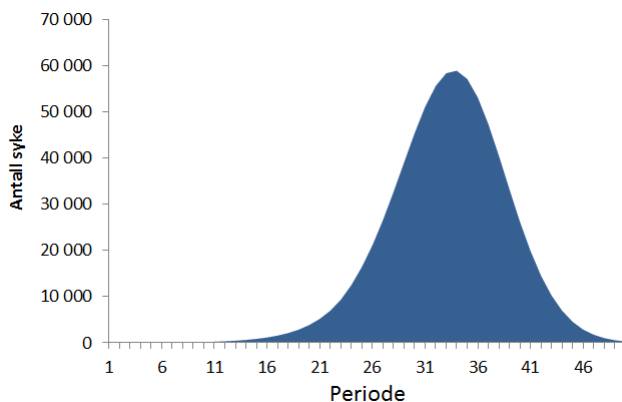
Modellene med og uten grupper vil dermed ikke være direkte sammenlignbare på tallverdier, men hovedtrekkene vil allikevel være interessante å vurdere opp mot hverandre.

Alle data kan ikke brukes direkte i en modell uten kontaktrate, men alle kapasiteter og kostnader vil være like i de to modellene. For de gruppespesifikke parameterne har vi multiplisert den gruppespesifikke parameteren med den andelen gruppen utgjør i den totale befolkningen. Deretter har vi summert denne verdien for de tre gruppene og brukt resultatet som tilsvarende parameter i modellen uten kontaktrate.

Verdien på initiell reproduksjonsrate har vi satt til å være 1,35, basert på det Freiesleben de Blasio m.fl. (2012) estimerte denne verdien til å være i 2009. Modellen kjører fortsatt over 50 uker med beslutning om maksimal vaksineringsrate fra og med uke 23 etter sykdomsutbrudd.

Løsningen gir et noe lavere antall syke på 773 904 personer. Pandemitoppen på 58 867 syke kommer i uke 34, som er senere enn i modellen med gruppeinndeling og også senere enn den faktiske pandemitoppen i 2009. Antall syke på det meste er ca. 10 000 lavere enn både det virkelige utfallet i 2009 og det vi får fra kjøringen av modellen med gruppeinndeling. Totalkostnaden beregnes til å være 1,08 milliarder NOK som er tilsvarende det en får fra kontaktratemodellen, som er presentert i denne oppgaven.

Målet med å ta hensyn til ulike befolkningsgrupper er å ta for seg virkeligheten på en mer presis måte. Illustrasjonen av antall syke i figur 5.3 og 5.4 gir en god indikasjon på at inndeling i grupper gir et mer realistisk pandemiforløp og at det er gjort på en fornuftig måte i vår modell.



Figur 5.4: Antall syke i deterministisk modell uten interaksjon mellom ulike grupper ved simulering av situasjonen i Norge i 2009.

5.1.3 Sammenligning med modell med flere ikke-lineære ledd

I arbeidet som allerede er gjort av Lunden m.fl. (2013) uttrykkes beslutningen om vaksinasjon som en andel av mottakelige personer i befolkningen. Da antall mottakelige er en variabel som beregnes i modellen, oppstår det en ikke-lineæritet når en multipliserer andelen som skal vaksineres med antall mottakelige for uttrykke hvilket antall som skal vaksineres. Dette gjøres i målfunksjonen og i flere av beskrankningene i formuleringen til Lunden m.fl. (2013). I modellen uten gruppeinndeling, som er beskrevet over, vil ikke dette ha betydelig påvirkning på løsningsstiden da denne modellen kun har én beslutningsvariabel for hver tidsperiode, y_t . Med 50 tidsperioder gir det 50 variable. Løsningsrapporten fra GAMS oppgir at det er 494 ikke-lineære ledd i denne kjøringen.

I den forbedrede modellen med grupper og kontaktrate, som denne oppgaven fokuserer på, vil dette derimot ha større betydning for løsningsstiden. Antall beslutningsvariable y_{gt} vil være GT , $3 * 50 = 150$, tre ganger så mange som i modellen uten gruppeinndeling og kontaktrate. GAMS sin standardinnstilling

på maksimalt antall sekunder datamaskinen kan bruke på å kjøre modellen uten å terminere er 1 000 sekunder. Dersom en kjører kontaktratemodellen med vaksinasjonsbeslutning som en andel som multipliseres med antall mottakelige, avbrytes kjøringen etter 1 000 sekunder. Modellen har da ikke funnet en løsning med et relativt avvik under på 0,1, som er vårt krav til at løsningen er akseptabel. Løsningsrapporten fra GAMS viser at modellen finner en løsning med et relativt avvik på 0,214. Kjøringsrapporten viser også at det er hele 1 482 ikke-lineære ledd i denne kjøringen. Dette sier noe om hvor komplisert det er å ta inn grupper i formuleringen av vaksinasjonsproblemet.

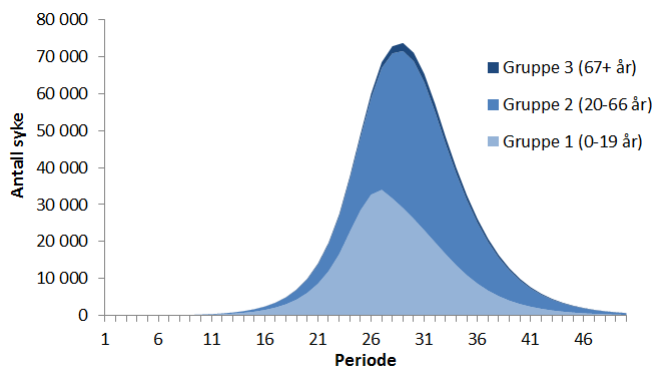
I modellene som er presentert i dette arbeidet er vaksinasjonsbeslutningen uttrykt som hvilket antall som skal vaksineres og vil aldri multipliseres med antall mottakelige. Dette er en forbedring som er gjort for å redusere antall ikke-lineære ledd. I den første kjøringen i dette kapitlet, som ble gjort for å kvalitetssikre den deterministiske modellen med kontaktrate, er det kun 294 ikke-lineære ledd. Dette er færre enn i begge de modellformuleringene som er diskutert over, der andelen som skal vaksineres multipliseres med antall mottakelige.

5.2 Deterministisk modell

Den deterministiske modellen kjøres med samme data som for kvalitetssikringen. Forskjellen er at modellen nå kan velge fritt når og hvor mye den ønsker å vaksinere. Begrensningen er at det ikke kan vaksineres mer enn 88 000 personer i hver periode og vaksineringen kan ikke starte før i uke 23 etter første sykdomsutbrudd.

Det har også blitt gjort en endring i implementeringen av modellen. Ved å sette uttrykket for λ inn i uttrykket for antall syke i modellen går løsningstiden drastisk ned og modellen går fra å være nærmest uløselig til å løse til optimalitet på under to sekunder. Dette er fordi en slik implementering gir BARON et bedre utgangspunkt for å utføre *Range-Reduction*-testene som ble beskrevet i kapittel 2.4. Disse testene avgjør om regionen det søkes i inneholder optimal løsning eller

ikke. På denne måten får BARON mer informasjon om hvordan de nedre og øvre grensene skal settes i den delen av problemet som strammer inn løsningen. Antall variable reduseres fra 752 til 602 når uttrykket for λ er tatt bort.



Figur 5.5: Antall syke i ulike grupper ved optimal vaksinasjonsstrategi i deterministisk modell med vaksinasjonsstart i uke 23.

Som vi ser av figur 5.5 vil modellen gi en sykdomstopp på 73 700 personer i uke 29 etter sykdomsutbrudd. Totalt antall syke er 887 513 personer til en total kostnad av ca. 820 millioner NOK. Sammenlignet med modellen fra kvalitetssikringen har kostnaden gått ned med 23 %. Dette skyldes hovedsakelig at modellen har større mulighetsrom når det gjelder å ta beslutning om vaksinasjonsstrategi da vi ikke lenger følger strategien om massevaksinasjon fra 2009. Dette resulterer i at antall syke personer øker med 6 % da det vaksineres langt mindre enn i kvalitetssikringen. I kvalitetssikringen ble 2,2 millioner vaksinert mens det nå er kun 770 000 personer som blir vaksinert.

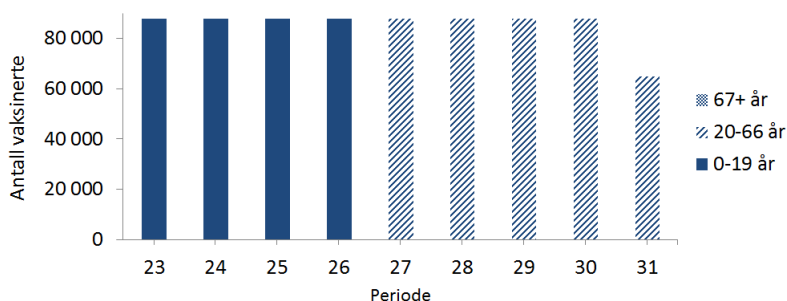
En reduksjon i totale kostnader på 23 % gjenspeiler de samfunnsøkonomiske kostnadene en kunne ha spart ved å benytte seg av optimeringsmetoder som beslutningsgrunnlag i 2009. Når det er sagt er all informasjon tilgjengelig i etterkant av pandemien slik at beslutningen i den deterministiske modellen er tatt på et langt bedre informasjonsgrunnlag enn hva som var tilfellet i 2009. Selv om det var lite informasjon tilgjengelig da beslutning om vaksinasjon skulle tas

under Svineinfluensaen kan det allikevel argumenteres for at beslutningen kunne ha vært mer samfunnsøkonomisk optimal. Allerede i april 2009, fem måneder før beslutningen om massevaksinasjon ble tatt, ble det fastslått at dette var en langt mildere pandemi enn en først hadde trodd (DSB, 2010).

Fordi vi har delt inn i grupper og anvender teorien om at hver gruppe har mest kontakt med egen gruppe og mindre kontakt med de andre gruppene, vil modellen velge å oppnå flokkimmunitet i én og én gruppe ved å vaksinere eller ved å la mennesker bli syke. Rekkefølgen på vaksineringen og logikken bak valg av vaksinering vil være bestemt av en avveining mellom gruppenes kostnader og smittsomhet. Basert på data som ble presentert i kapittel 4 får vi tabell 5.1 som er vist under.

Tabell 5.1: Sammenheng mellom sykdomskostnader, vaksinasjonskostnader og smittsomhet i de ulike gruppene.

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
Sykdomskostnader	526	810	304
Vaksinasjonskostnader	418	184	140
Smittsomhet ($\gamma_g \beta_g$)	1,69	1,27	0,49



Figur 5.6: Antall vaksinerte i ulike grupper ved optimal vaksinasjonsstrategi i deterministisk modell med vaksinasjonsstart i uke 23.

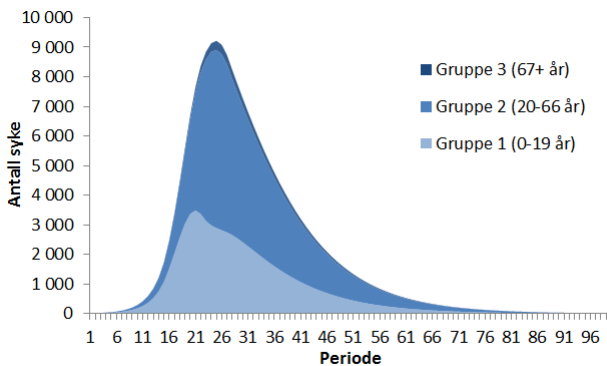
Figur 5.6 viser at modellen vaksinere i ni perioder. Vi ser også at den velger

å vaksinere gruppe 1 først. Av tabell 5.1 ser vi at gruppe 1 er mer smittsom enn de andre gruppene i tillegg til at den har relativt høye sykdomskostnader, særlig i forhold til gruppe 3. På den andre siden har gruppe 1 høyere kostnader knyttet til vaksinasjon enn de andre gruppene, og det taler i mot at denne gruppen skal vaksineres før de andre. Grunnen til at modellen allikevel velger å gjøre det på denne måten er at avveiningen mellom vaksinasjonskostnadene og kombinasjonen av høy smittsomhet og relativt høye sykdomskostnader går i favør vaksinasjon. Dette vil imidlertid kun gjelde fram til et visst punkt. Når gruppen oppnår flokkimmunitet, det vil si at den når sin pandemitopp, vil det ikke lenger vaksineres i gruppe 1 da smitten avtar.

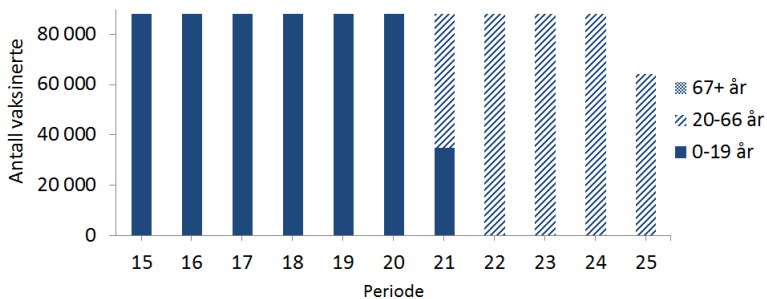
Når dette punktet er nådd vil modellen velge å vaksinere gruppe 2. Gruppe 2 er mer smittsom enn gruppe 3. Samme avveining som for gruppe 1 vil gjelde ved at avveiningen mellom vaksinasjonskostnadene og kombinasjonen av høy smittsomhet og høye sykdomskostnader går i favør vaksinasjon. På tilsvarende punkt som for gruppe 1 vil gruppe 2 oppnå flokkimmunitet. Da vil det ikke lenger vaksineres i gruppe 2. Gruppe 3 vil aldri vaksineres i denne modellen. Det er fordi gruppe 3 oppnår flokkimmunitet ved sykdom før modellen rekker å prioritere å bruke vaksinasjonskapasitet på gruppe 3. I tillegg har gruppe 3 lave sykdomskostnader og lav smittsomhet.

Modellen vil ikke finne det lønnsomt å vaksinere etter at gruppene har nådd sin pandemitopp. Det kommer av at antall syke uansett vil avta etter pandemitoppen da antall syke avhenger av antall mottakelige i gruppen som stadig reduseres jo flere som blir syke og vaksinert.

Dersom modellen kjøres med første mulige vaksinerings i uke 15 etter pandemiens utbrudd, vil pandemitoppen være på 9 219 syke og kommer allerede 25 uker etter første sykdomsutbrudd. Som vi har sett tidligere vil tilsvarende resultat når en starter vaksinerings etter 23 uker være en pandemitopp på 73 700 syke etter 29 uker. Antall syke totalt er 200 000. Det er 77 % færre enn for tilfellet der vaksinerings starter i uke 23. Av pandemikurven i figur 5.7 kan en se at pandemien varer lengre når en vaksinerer tidligere. Likevel er antall syke totalt over pandemiens levetid mye lavere.



Figur 5.7: Antall syke i ulike grupper ved optimal vaksinasjonsstrategi i deterministisk modell med vaksinasjonsstart i uke 15.

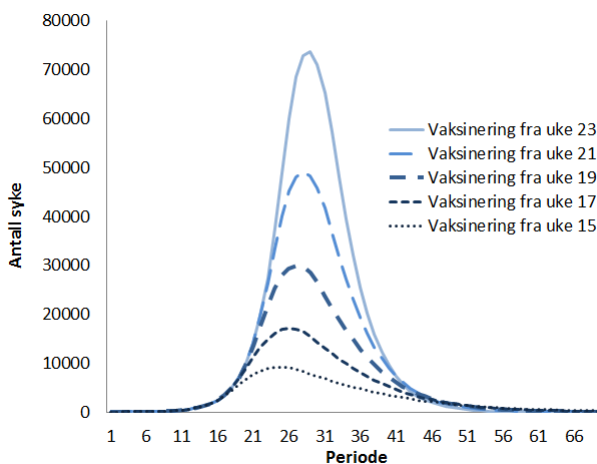


Figur 5.8: Antall vaksinerte i ulike grupper ved optimal vaksinasjonsstrategi i deterministisk modell med vaksinasjonsstart i uke 15.

Figur 5.8 illustrerer at modellen vaksinerer over elleve perioder ved vaksineringsstart i uke 15. I kjøringen med vaksineringsstart i uke 23 valgte modellen å vaksinere over ni perioder. Det er spesielt gruppe 1 som nå blir vaksinert over flere perioder. Totalt antall vaksinerte øker fra 770 000 til 944 244 personer ved

tidligere vaksinerer. Økningen i antall vaksinerte kommer av at tidligere vaksinerer gir en større mulighet til å redusere smittespredningen. Modellen rekker å vaksinere et større antall mennesker før pandemiotoppen og dermed begrenses pandemiutviklingen i større grad enn i tilfellet der en starter vaksinerer ved et senere tidspunkt. Totale kostnader er på ca. 467 millioner NOK. Det er en reduksjon i totale kostnader på 40 % fra kjøringen der vaksinerer starter i uke 23. Det er hovedsakelig reduksjonen i antall syke som driver kostnadene nedover. Kostnadene forbundet med vaksinasjon vil være noe høyere på grunn av mer vaksinerer.

I figur 5.9 vises en sammenligning av pandemiforløp med forskjellig tidspunkt for første mulige vaksinerer. En kan se at tidspunktet for når vaksinerer blir tilgjengelig er avgjørende for hvor stort omfang pandemien får. Arbeidet til Freiesleben de Blasio m.fl. (2012) som ble presentert i kapittel 2.3.2, bekrefter at tid er av stor betydning for pandemiutviklingen.



Figur 5.9: Antall syke ved ulike starttidspunkter for vaksinasjon.

5.3 Sensitivitetsanalyse

I mange optimeringsproblemer er det vanskelig å estimere og velge riktige verdier for enkelte parametere. Derfor er det av stor interesse å analysere effekten av endringer i problemet. Ved å teste hvor sensitive de mest usikre parametere er kan en si noe om hvor viktig det er at disse parametere er riktige. Testene for hvor robust løsningen er kalles sensitivitetsanalyse (Lundgren m.fl., 2012). Dette delkapittelet har til hensikt å teste ut hvor robust modellene våre er. Det vil bli utført tester på sannsynligheten for smitte ved kontakt, β_g , og immunitetsgraden ved vaksinerings, I . En sensitivitetsanalyse som vitner om sensitive data indikerer at usikkerheten i parametere bør tas hensyn til i modellen. Dette kan gjøres ved å introdusere en stokastisk modell, slik som vi har gjort i denne oppgaven. I dette delkapittelet vil vi først presentere en sensitivitetsanalyse der vaksinasjonen i hver periode er forhåndsbestemt til å være lik vaksinekapasiteten på 88 000 vaksinedoser og deretter en analyse der vaksinasjonen er valgfri etter uke 23.

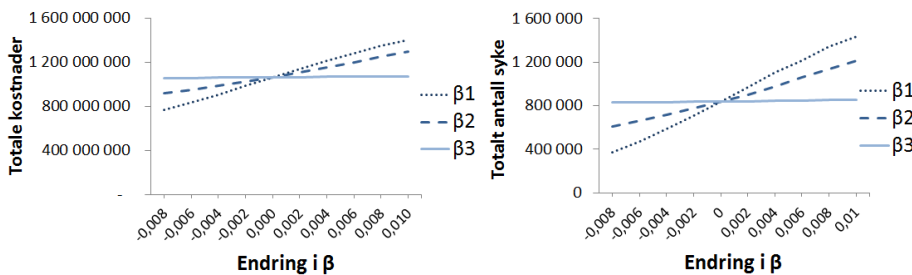
5.3.1 Forhåndsbestemt vaksinasjon

Med bestemt beslutning om totalt vaksinasjonskvantum ønsker en i størst mulig grad å gjenspeile situasjonen i 2009. I kvalitetssikringen har vi allerede kjørt modellen og vist at pandemiforløpet i vår modell er relativt likt det som fant sted i 2009. Flere av parametere i problemet er svært usikre. Derfor ønsker vi å finne ut hvor mye en liten endring i enkelte av parametere ville påvirket utfallet i 2009. Med utfallet menes total kostnad og antall syke.

Å analysere hvordan endringer i β_g påvirker total kostnad og pandemiforløp er viktig fordi verdien på denne parameteren er veldig pandemispesifikk. Det vil si at alle virus smitter med forskjellig hissighet og derfor vil også sannsynligheten for smitte ved kontakt være forskjellig. Da modellene skal være i stand til å gi beslutningsstøtte ved vaksinebeslutninger i fremtidige pandemier med andre verdier for β_g , er det viktig å teste hvor robust modellen er i forhold til endringer i denne parameteren. Selv om verdien på β_g er svært lav, har kjøring av

modellen vist at en liten endring i verdi ha stor betydning for resultatet. Det skal for eksempel en veldig liten endring til i verdien for β_g før modellen endrer kjøretid drastisk i GAMS. I de stokastiske modellene har vi behandlet β_g som en usikker parameter. Det er interessant å teste hvor relevant det vil være å behandle β_g som usikker ved å utføre en sensitivitetsanalyse på parameteren.

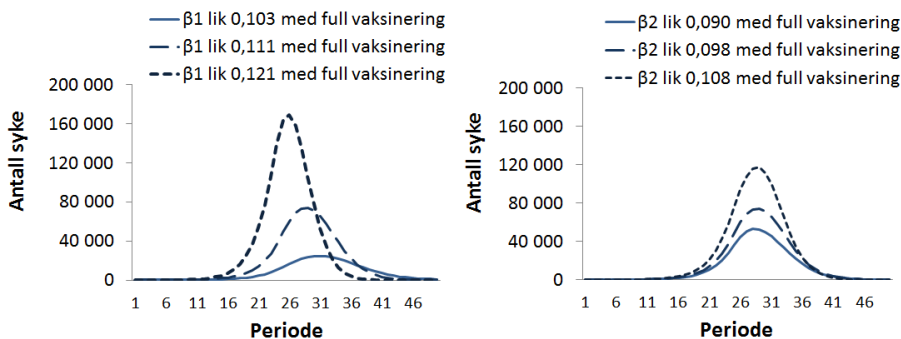
En økning i β_g medfører en økning i smittespredningen som igjen medfører en økning i antall syke. Når antall syke øker vil også målfunksjonsverdien øke. Det motsatte vil være tilfellet for en reduksjon i β_g . Av figur 5.10 kan en se at modellen er mest sensitiv for endringer i β_1 . En 1 % økning i β_1 gir en 3,7 % økning i totale kostnader og en 7 % økning i antall syke.



Figur 5.10: Endring i totale kostnader og totalt antall syke ved endring i virusets smittsomhet, β_g , med fastsatt vaksinasjonsstrategi.

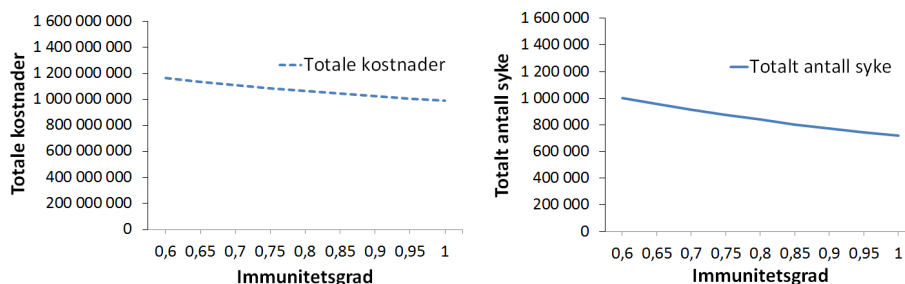
En dypere analyse av hvordan endringen i β_g har betydning for pandemiforløpet gir en indikasjon på hvorfor forholdene over er som de er. Gruppe 1 har flere kontakter per person, γ_1 lik 15,3, enn gruppe 2, γ_2 lik 13. I beregningen av antall syke multipliseres β_g med γ_g . Fordi gruppe 1 har flere kontakter per person enn gruppe 2, vil det totale antallet syke gjennom hele pandemien være høyere ved økning i β_1 enn ved tilsvarende økning i β_2 . En høy verdi på γ_g vil med andre ord forsterke effekten av økningen i β_g da en høyere γ_g vil tilsvare høyere smitte og et høyere antall syke. Antall syke, a_{gt}^S , er en av variablene i modellen som driver kostnadene i målfunksjonen og det er naturlig at målfunksjonsverdien øker når antallet syke øker.

Av grafene i figur 5.11 ser vi at både antall syke ved pandemitoppen og tidspunktet for når pandemitoppen inntreffer er ulikt for en endring i β_1 og β_2 . En endring i β_1 har mye større påvirkning på tidspunktet for pandemitoppen enn det en endring i β_2 har. Dette er igjen fordi γ_1 er høyere enn γ_2 og en økning i β_1 vil gi en raskere vekst i antall syke enn en endring i β_2 . Vi ser at en liten endring i β_g -verdiene har store utslag for det samfunnsøkonomiske omfanget av en pandemi og det vil være hensiktsmessig å ta hensyn til denne usikkerheten i en stokastisk optimeringsmodell.



Figur 5.11: Sykdomsforløp ved endring i β_1 og β_2 med fastsatt vaksinasjonstrategi.

Videre er det også usikkerhet knyttet til hvor effektivt vaksinerings vil være og hvilken immunitetsgrad i befolkningen vaksinerings vil gi. I 2009 var det 80 % som ble immune som følge av vaksinasjon. Hvilken immunitetsgrad vaksinerings vil ha er vanskelig å si før et betydelig antall mennesker har blitt vaksinert. Dermed er det interessant å vurdere om immunitetsgrad er noe en bør ta hensyn til som en usikker parameter. Én måte å tolke immunitetsgrad på er som nevnt vaksinens effekt. Av figur 5.12 ser vi at en økning i effekt vil gi en reduksjon i antall syke som igjen vil gi en reduksjon i målfunksjonsverdi. Dette kommer av at antall syke og antall vaksinerte er variablene som driver kostnadene i målfunksjonen. Da antall vaksinerte totalt allerede er satt, fordi vi bruker modellen med tvungen beslutning, vil færre syke gi lavere kostnader totalt. Tilsvarende vil en reduksjon i effekt gi et høyere antall syke og høyere kostnader.



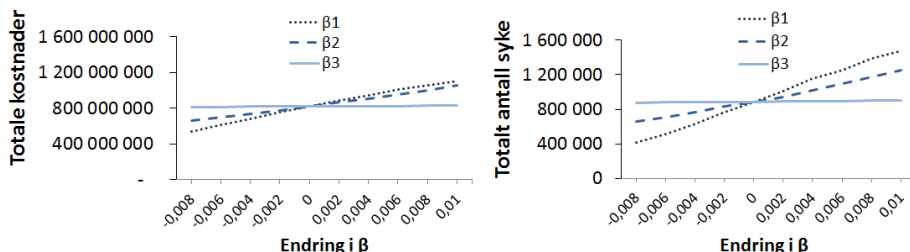
Figur 5.12: Endring i totale kostnader og totalt antall syke ved endring i immunitetsgrad som følge av vaksinasjon, I , med fastsatt vaksinasjonsstrategi.

Figur 5.12 viser at endringen i effekt ikke vil ha like drastiske utslag som en endring i β_1 . Samtidig er endringen i totale kostnader på opp mot 100 millioner NOK og det vil på ingen måte være ubetydelig.

En kan konkludere med at endring i immunitetsgrad gir utslag på kostnadsbildet og det er dermed relevant å behandle immunitetsgraden som representeres ved effekt, respons og villighet til å ta vaksine som usikker i en stokastisk modell.

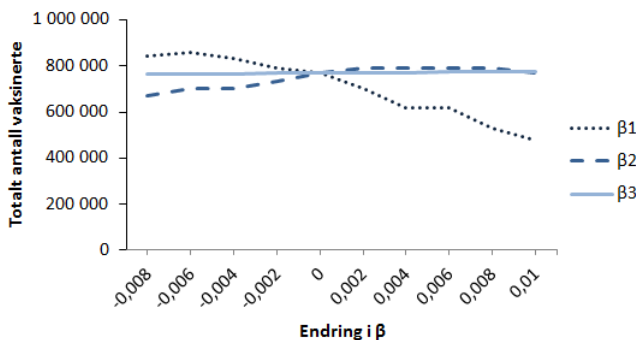
5.3.2 Valgfri vaksinasjon

Vi har nå undersøkt i hvilken grad endring i parameterverdiene vil påvirke en modell der beslutning om vaksinasjon er gitt på forhånd. Videre er det fornuftig å undersøke hvordan en endring i parameterne vil være utslagsgivende for hvilken vaksinasjonsstrategi modellen vil velge. For å se på dette må en la modellen velge fritt hvor mange som skal vaksineres etter uke 23. Vaksinasjon på 88 000 doser per periode vil videre kun gjelde som en øvre grense. Når vi endrer sannsynligheten for smitte ved kontakt for gruppe 1, β_1 , med bare 0,01 vil målfunksjonsverdien øke med hele 35 %. Endringen i målfunksjonen og antall syke er illustrert i figur 5.13.



Figur 5.13: Endring i totale kostnader og totalt antall syke ved endring i virusets smittsomhet, β_g , med valgfri vaksinasjonsstrategi.

Når vi lar modellen velge beslutning om vaksinasjon fritt ser vi av figur 5.13 at modellen er mer sensitiv for endringer i β_1 enn β_2 . I likhet med modellen der vaksinasjon var forhåndsbestemt er dette fordi gruppe 1 har høyere γ_g og dermed en større økning i antall syke.



Figur 5.14: Endring i totalt antall vaksinerte ved endring i virusets smittsomhet, β_g .

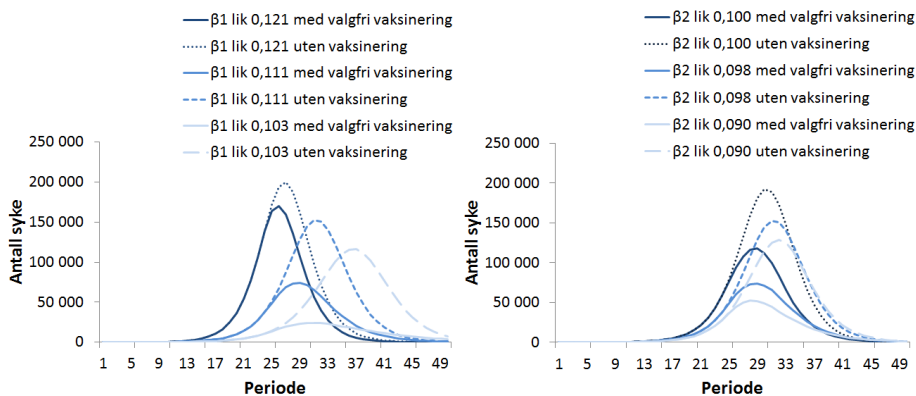
Videre ser vi på hvordan modellen velger å vaksinere når β_g endrer seg. Ut ifra figur 5.14 kan en se at hissigere smitte i gruppe 1 gjør at modellen velger å vaksinere færre. Dersom en øker absoluttverdien til β_1 med 0,01 velger modellen å vaksinere 38 % færre enn den gjør for referanseverdien som er på 0,111. Hissigere smitte i gruppe 2 vil derimot gjøre at modellen velger å vaksinere flere.

Det er riktignok ikke like store utslag som for gruppe 1. Det ser en av figur 5.14 der kurven for antall vaksinerte flater ut jo hissigere smitten blir. I gruppe 3 er det veldig liten endring i vaksinasjonsstrategi sammenlignet med de andre gruppene, da det er færre mennesker i denne gruppen og de har langt færre kontakter, γ_g , enn gruppe 1 og 2. Det er også lite kostbart å vaksinere denne gruppen og lave sykdomskostnader sammenlignet med de andre gruppene.

Tabell 5.2: Prosentvis endring i totalt antall vaksinerte ved endring i virusets smittsomhet, β_g .

Absolutt endring i β_g	Endring i antall vaksinerte ved å endre β_1	Endring i antall vaksinerte ved å endre β_2	Endring i antall vaksinerte ved å endre β_3
-0,008	9,48 %	-12,57 %	-0,87 %
-0,006	11,53 %	-8,46 %	-0,65 %
-0,004	8,09 %	-8,46 %	-0,44 %
-0,002	2,99 %	-4,64 %	-0,22 %
0	0,00 %	0,00 %	0,00 %
0,002	-8,46 %	2,99 %	0,22 %
0,004	-19,43 %	2,99 %	0,44 %
0,006	-19,90 %	2,99 %	0,67 %
0,008	-31,34 %	2,99 %	0,89 %
0,01	-38,00 %	0,22 %	1,12 %

I tabell 5.2 ser vi at modellen er mest sensitiv for en positiv endring i β_1 , mens den er mer sensitiv for negativ endring av β_2 . Som nevnt over vil en endring i β_1 ha mye større påvirkning på tidspunktet for pandemiotoppen enn det en endring i β_2 har fordi gruppe 1 har flere kontakter per person, γ_1 . Dersom pandemiotoppen kommer nærmere det tidspunktet en starter å vaksinere vil vaksineringen ha mindre mulighet til å begrense pandemiotoppen, som vi ser av grafene til venstre i figur 5.15. Forskjellen på antall syke med og uten vaksinering fra uke 23 er langt mindre i grafene til høyre enn i grafene til venstre i figur 5.15. Dette er fordi det allerede er tilstrekkelig mange som har blitt immune gjennom sykdom når pandemiotoppen kommer tidlig for gruppe 1. Dermed blir vaksinering av denne gruppen, som har høye vaksinasjonskostnader og relativt lave kostnader knyttet til sykdom, for kostbart dersom β_1 er høy.

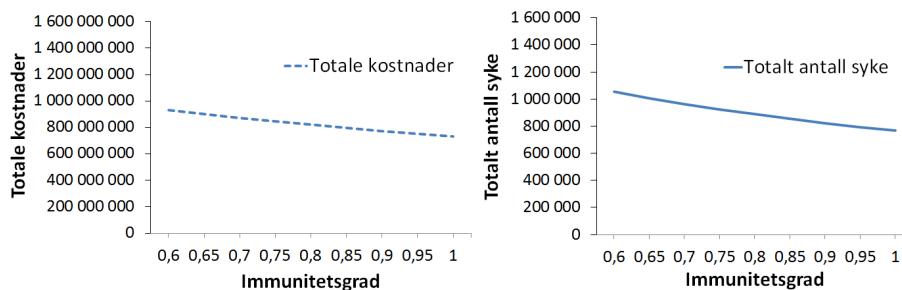


Figur 5.15: Sykdomsforløp ved endring i β_1 og β_2 med valgfri vaksinasjonstrategi.

En endring i β_2 vil ha en betydelig påvirkning på antall syke uten at pandemi-toppen kommer betraktelig tidligere fordi denne gruppen har færre kontakter per person. Da denne gruppen har høye kostnader knyttet til sykdom og lave vaksinasjonskostnader, relativt til gruppe 1, vil det være langt mer lønnsomt å vaksinere flere i gruppe 2 ved hissigere smitte, som vi ser i figur 5.14.

En minimal endring i parameteren β_g vil gi store utslag for hvilken vaksinasjonsstrategi modellen vil velge. Det vil være gunstig å ta hensyn til β_g som usikker parameter og dermed gir det stor verdi å introdusere stokastisk programmering.

I likhet med modellen med forhåndsbestemt vaksinasjon, skal vi også her analysere hvordan modellen endrer seg med endringen i vaksinens effekt. I figur 5.16 ser vi at en økning i effekt vil redusere antall syke som igjen vil redusere de totale kostnadene. Samtidig ser vi at utslaget i totale kostnader og i antall syke er relativt likt som i kjøringen med forhåndsbestemt vaksinasjon. Det er fortsatt snakk om kostnader på +/- 100 millioner NOK for høyeste og laveste effekt på henholdsvis 1 og 0,6 i forhold til referanseverdien der effekten er 0,8.

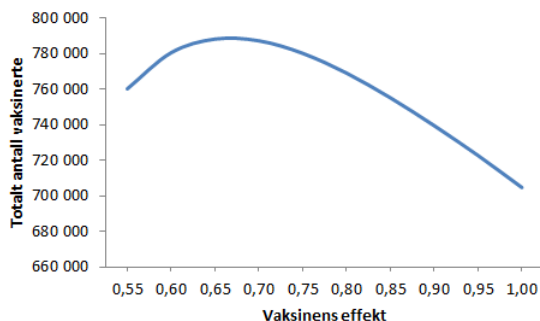


Figur 5.16: Endring i totale kostnader og totalt antall syke ved endring i immunitetsgrad som følge av vaksinasjon, I , med valgfri vaksinasjonsstrategi.

Tabell 5.3: Prosentvis endring i totale kostnader og totalt antall syke ved endring i immunitetsgrad som følge av vaksinasjon, I , med valgfri vaksinasjonsstrategi.

Immunitetsgrad	Kost	Prosentvis endring	Antall syke totalt	Prosentvis endring
0,6	931 660 752	14 %	1 053 399	19 %
0,65	901 824 290	10 %	1 006 417	13 %
0,7	873 270 773	6 %	963 234	9 %
0,75	846 050 977	3 %	923 979	4 %
0,8	820 175 799	0 %	887 513	0 %
0,85	795 633 179	-3 %	853 736	-4 %
0,9	772 396 279	-6 %	822 379	-7 %
0,95	750 428 666	-9 %	793 221	-11 %
1	729 654 062	-11 %	768 890	-13%

Ved å endre effekten på vaksinen ser vi av tabell 5.3 og grafen i figur 5.17 at det er vil ha betydning for hvordan modellen velger å vaksinere. Dersom det er lav effekt vil det ikke nødvendigvis lønne seg å vaksinere for å oppnå immunitet. Dersom det er svært god effekt på vaksinen vil ikke modellen behøve å vaksinere like mange for å oppnå ønsket immunitet i befolkningen.



Figur 5.17: Endring i totalt antall vaksinerte ved endring i immunitetsgrad som følge av vaksinasjon, I .

Vi ser at vaksinsens effekt vil ha mye å si for hvordan modellen vil velge vaksinasjonsstrategi og det vil være gunstig å ta hensyn til immunitetsgrad, representert ved effekt, respons eller villighet, som usikker parameter i en stokastisk modell.

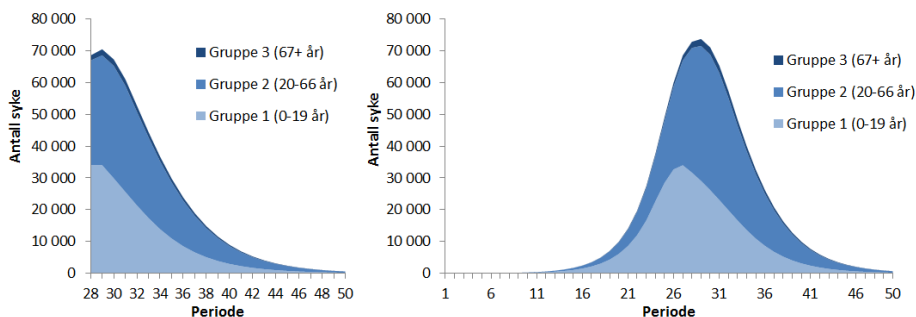
5.4 Stokastiske modeller med eksogen usikkerhet

I sensitivitetsanalysen fikk vi bekreftet at modellene vi har konstruert er sensitive for endringer i parameterne β og immunitetsgrad. Derfor har vi valgt å behandle disse parameterne som usikre i de resterende modellene ved å introdusere stokastiske tostegsmodeller.

Vi antar at steg 1 og dermed første mulighet for vaksinerings starter i uke 23 etter sykdomsutbrudd. Videre antar vi at steg 1 varer i fem uker. Det vil si at vaksinerings i steg 2 starter 28 etter første tilfeller av sykdom. Uke 28 tilsvarer første periode i steg 2.

Ved å introdusere scenarioer i modellen får vi mange flere variable og dermed også ikke-lineære ledd. Antall variable øker fra 602 i den deterministiske mo-

dellen til 3245 i den stokastiske modellen med eksogen usikkerhet. Antall ikke-lineære ledd øker fra 588 i den deterministiske til 3132 i den stokastiske modellen. Dette gjør problemet mer komplekst å løse.



Figur 5.18: Sammenligning av pandemiforløp i deterministisk og stokastisk eksogen effektmodell.

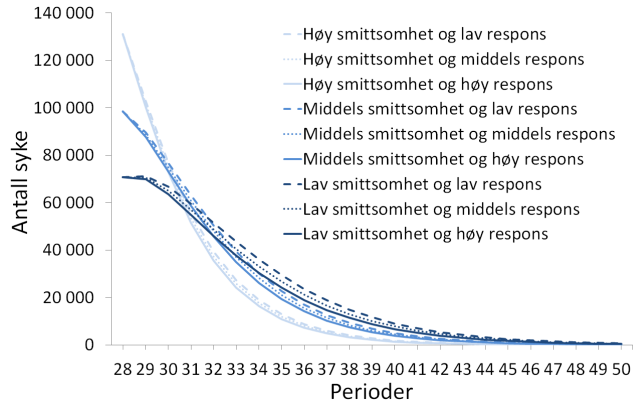
Som en kvalitetssikring i den stokastiske modellen har vi sammenlignet et scenario som anvender tilsvarende data som i den deterministiske modellen. Som en kan se av figur 5.18 er pandemiforløpene til den stokastiske testegsmodellen og den deterministiske modellen svært like. Pandemitoppen i den deterministiske modellen kommer, som vi har sett tidligere, 29 uker etter første sykdomsutbrudd. Pandemitoppen for den stokastiske modellen kommer i samme uke, men er noe lavere enn for den deterministiske modellen.

Antall syke totalt for den stokastiske modellen beregnes ved å summere antall syke totalt før steg 2 og antall syke totalt i steg 2. Antall syke før steg 2 er 313 081. Dette tallet ble hentet fra simuleringen med den deterministiske modellen. Antall syke i steg 2 er hentet fra grafen til høyre i figur 5.18 og er på 538 111. Totalt blir antall syke i den stokastiske modellen 851 192, noe som er veldig likt antall syke i den deterministiske modellen der 887 513 personer er syke. Da både totalt antall syke og pandemikurvene er svært like, tyder det på at den eksogene modellen reflekterer pandemiforløpet i 2009 på en god måte og kan derfor også sammenlignes med de andre modellene.

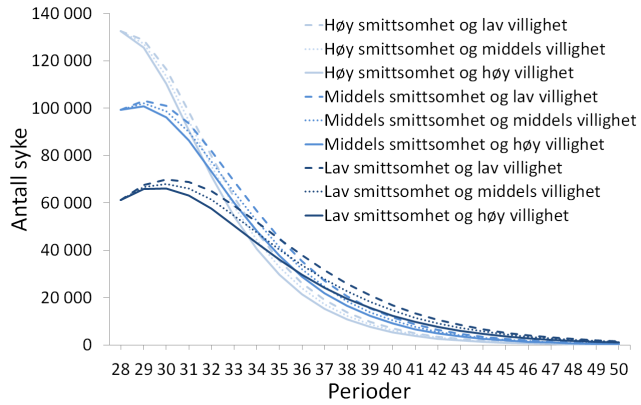
Kostnaden av pandemien i den den stokastiske modellen er ca. 740 millioner NOK. Dette er ca. 10 % lavere enn for den deterministiske modellen. Det er altså et betydelig avvik mellom løsningene for den stokastiske og den deterministiske modellen. Sett i sammenheng med resultatene fra sensitivitetsanalysen taler dette for at det er viktig å ta hensyn til usikkerhet ved å anvende stokastiske modeller for vaksinasjonsproblemet. På den annen side er det svært utfordrende å finne reelle data for sannsynlighetsfordelingene, og dette arbeidet har ikke lyktes med det. Disse dataene vil en muligens aldri klare å kartlegge. Sannsynlighetsfordelingene er viktige for kostnadsbildet i den stokastiske modellen. Dette representerer en potensiell feilkilde i modellen og bør tas hensyn til når resultatene blir tolket og anvendt. Derimot vil det være bedre for beslutningstakere å ha en slik modell å basere avgjørelser på enn å ta avgjørelser som kun er basert på skjønn.

5.4.1 Sammenligning av ulike former for immunitetsgrad

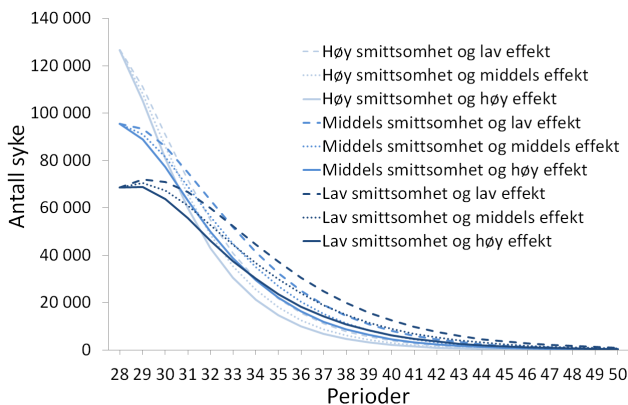
En videre analyse av de stokastiske modellene med eksogen usikkerhet gir innblikk i hvordan ulike anvendelser av immunitetsgrad vil gi utslag for pandemiutvikling og vaksinasjonsstrategi. Figur 5.19, 5.20 og 5.21 illustrerer utvikling av antall syke i modellene for henholdsvis respons, villighet og effekt.



Figur 5.19: Antall syke i periode t i scenario for ulike utfall for smittsomhet, β , og respons, v .



Figur 5.20: Antall syke i periode t i scenario for ulike utfall for smittsomhet, β , og villighet, ϵ .



Figur 5.21: Antall syke i periode t i scenario for ulike utfall for smittsomhet, β , og effekt, θ .

Pandemiutvikling

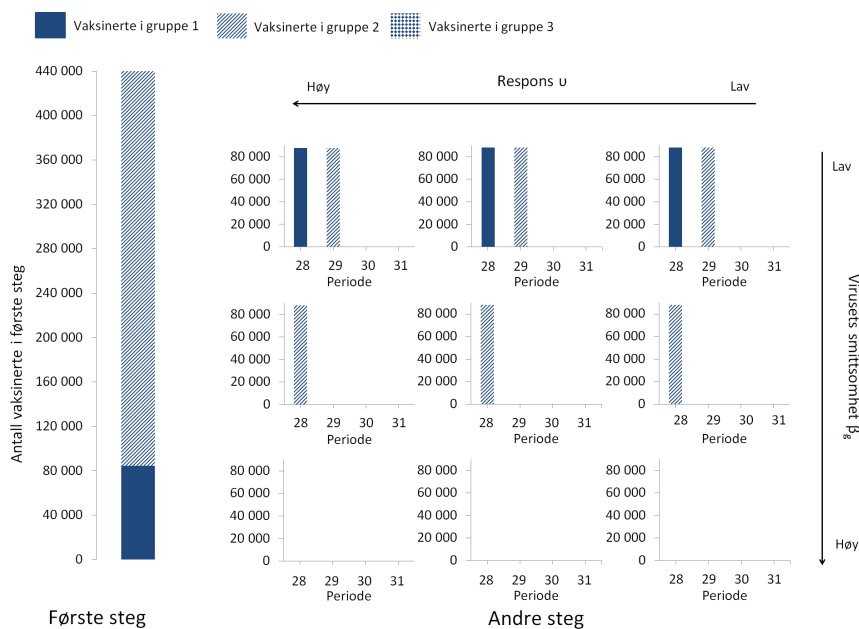
Vi har allerede sett at pandemiutviklingen i scenarioet som tilsvarer situasjonen i 2009 i modellen med effekt som usikker immunitetsgrad, er relativt lik som utviklingen i den deterministiske modellen. Pandemiutviklingen i modellene for villighet og respons vil ikke være direkte sammenlignbar på grunn av ulike datagrunnlag. Allikevel ser vi av figur 5.19 og 5.20 at pandemitoppen for referansescenarioet er på ca. 70 000 i begge modellene og totalt antall syke på 8-900 000. Modellen for villighet får en total kostnad på ca. 945 millioner NOK og responsmodellen har totale kostnader på ca. 738 millioner NOK.

Figur 5.19, 5.20 og 5.21 illustrerer at pandemitoppen kommer tidligst i modellen for respons, deretter i modellen for effekt og til slutt i modellen for villighet. Årsaken til dette er en kombinasjon av at det er ulike sannsynlighetsfordelinger for ulike immunitetsgrader i hver av modellene og at scenariogenereringen for de ulike anvendelsene gir ulike verdier på scenarioene i steg 2. Vi ser også at responsmodellen har raskest avtagende pandemitopp. En av faktorene som påvirker dette er at responsmodellen totalt sett har høyere forventet immuni-

tetsgrad enn effekt- og villighetsmodellen.

Vaksinasjonsstrategi

I alle modellene utnyttet maksimal kapasitet i første steg på 440 000 vaksinedoser. Det at de tre anvendelsene av den eksogene modellen har ulikt tidspunkt for pandemitoppen har stor betydning for vaksinasjonsstrategi. I modellen for villighet kommer pandemitoppen relativt sent og det vil dermed lønne seg å vaksinere mer og over flere perioder sammenlignet med de andre modellene der pandemitoppen inntreffer tidligere. Dette følger av resonnementet for vaksinasjon fra den deterministiske modellen. Det vil aldri være lønnsomt å vaksinere en gruppe etter at den har nådd flokkimmunitet.

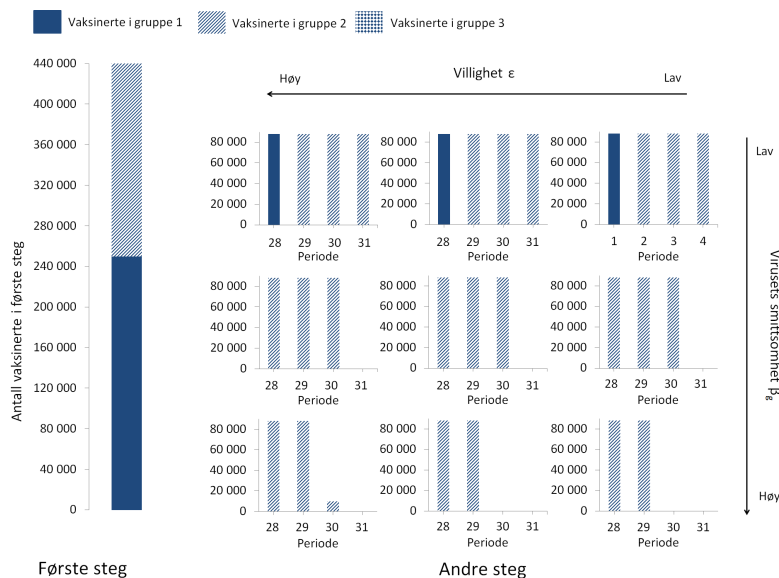


Figur 5.22: Antall vaksinerte i gruppe g i første steg og antall vaksinerte i gruppe g i periode t i scenarier for ulike utfall for smittsomhet, β , og respons, v .

Vi ser av figur 5.22 at modellen for respons velger å vaksinere færre fra gruppe 1 i steg 1 enn de to andre modellene. Dette har sin årsak i to faktorer. Den ene er at pandemiotoppen kommer tidligere i responsmodellen enn i de to andre modellene. I tillegg vil sykdomstoppen for gruppe 1 generelt komme tidligere enn for gruppe 2 og 3 i våre modeller. Dette resulterer i at sykdomstoppen til gruppe 1 i responsmodellen vil komme betydelig tidligere enn sykdomstoppen til gruppe 1 i de andre modellene. Derfor vil det være mindre effektivt å vaksinere gruppe 1 i responsmodellen, sammenlignet med effekt- og villighetsmodellen, da gruppen allerede har oppnådd en viss flokkimmunitet.

Den andre faktoren er at gruppe 1 har høyere immunitetsgrad enn gruppe 2 i responsmodellen. Slik er det ikke i de andre modellene da vaksinsens effekt er lik for alle grupper og vi antar at villigheten til barn under 20 år er lik foreldrenes villighet. Fra sensitivitetsanalysen i delkapittel 5.3.2 vet vi at en vil vaksinere færre for å oppnå ønsket immunitetsgrad når immunitetsgraden blant de vaksinerte øker. Det at gruppe 1 har god respons gjør at modellen kan vaksinere færre i denne gruppen, og allikevel oppnå det antallet immune som er ønskelig. Det er viktig å merke seg at de to faktorene er avhengige av hverandre og vil påvirke sykdomsforløp og beslutning om vaksinasjon parallelt. Det raskt avtagende antall syke gjør at responsmodellen velger å vaksinere over færre perioder i steg 2, sammenlignet med modellene for villighet og effekt.

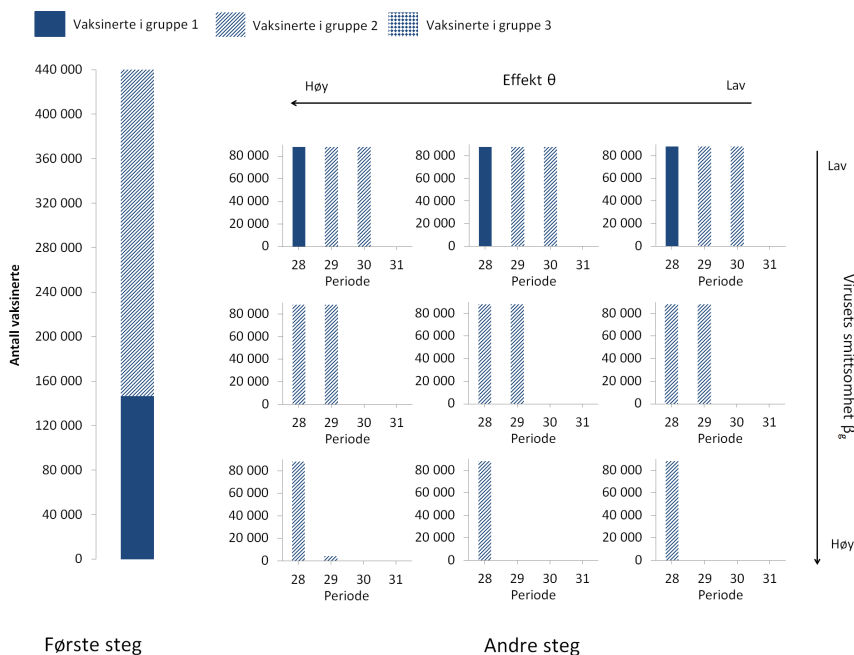
I figur 5.20 ser vi at i flertallet av de ni scenarioene i villighetsmodellen inntreffer pandemiotoppen noe sent i steg 2 og i disse scenarioene er vaksinering av mange i gruppe 1 fortsatt lønnsomt. Gruppe 1 og gruppe 2 har samme immunitetsgrad i villighetsmodellen og immunitetsgraden er i tillegg lavere enn for de andre modellene. Vi så av sensitivitetsanalysen i kapittel 5.3.2 at jo dårligere effekten er, desto flere er det nødvendig å vaksinere for å oppnå ønsket immunitetsgrad i gruppene. Dette er medvirkende til at modellen velger å utnytte maksimal vaksinasjonskapasitet i flere perioder i steg 2, som vi ser av figur 5.23.



Figur 5.23: Antall vaksinerte i gruppe g i første steg og antall vaksinerte i gruppe g i periode t i scenarier for ulike utfall for smittsomhet, β , og villighet, ϵ .

Som nevnt er immunitetsgraden i effektmodellen den samme for de som vaksineres uansett hvilken gruppe de tilhører. I denne modellen vil pandemiotoppen inntreffe tidligere enn i villighetsmodellen. Figur 5.24 illustrerer vaksineringsstrategien i den eksogene effektmodellen. For flertallet av de ni scenarioene i denne modellen har pandemiotoppen allerede inntruffet i det steg 2 er i gang og vaksinasjon er mindre lønnsomt enn i modellen for villighet. I tillegg er immunitetsgraden, effekten, høyere og en trenger ikke vaksinere like mange for å oppnå ønsket immunitetsgrad. Grunnen til at førstestegsbeslutningen velger å vaksinere færre av gruppe 1 enn av gruppe 2 er at jo nærmere pandemiotoppen vaksinasjonsbeslutningen må tas, desto færre i gruppe 1 velger modellene å vaksinere. Dette er igjen fordi gruppe 1 sin pandemiotopp vil komme før pandemiotoppen for gruppe 2. Det er også fordi gruppe 1 har lavere kostnader for

sykdom og høyere kostnad knyttet til å vaksinere sammenlignet med gruppe 2. Når de da nærmer seg pandemitoppen vil de med sin høye smittsomhet raskt nå denne toppen og det vil lønne seg å la dem bli immune ved sykdom og ikke ved vaksineringskapasitet på vil da gå i favør gruppe 2. Førstestegsbeslutningen gir best mulig utgangspunkt for alle mulige utfall.



Figur 5.24: Antall vaksinerte i gruppe g i første steg og antall vaksinerte i gruppe g i periode t i scenarier for ulike utfall for smittsomhet, β , og effekt, θ , i andre steg.

Av figur 5.22, 5.23 og 5.24 ser vi at villighetsmodellen er der det vaksineres mest, deretter vaksineres det nest mest i modellen for effekt og minst i modellen for respons. Hissigere virus gjør det generelt mindre lønnsomt å vaksinere da et større antall mennesker allerede er blitt immune gjennom sykdom. Dette er grunnen til at desto færre vaksineres i steg 2 jo høyere verdier for smittsomhet,

β , utfallet har. Immunitetsgrad har ikke så mye å si for utfallene innad i hver modell, men hvordan en praktisk velger å formulere immunitetsgrad i befolkningen vil ha alt å si for hvilke data en bruker. Dermed ser vi at det vil være betydelige forskjeller på vaksinasjonsstrategi i de tre anvendelsene over.

Figur 5.22, 5.23 og 5.24 viser også at alle de stokastisk eksogene modellene velger bort vaksinasjon av gruppe 3, som vi også har sett i kjøringene av den deterministiske modellen. I likhet med den deterministiske modellen er dette fordi gruppe 3 oppnår flokkimmunitet ved sykdom før modellen rekker å prioritere å bruke vaksinasjonskapasitet på denne gruppen. Gruppe 3 er også mindre smittsom og har lave sykdomskostnader.

5.5 Stokastiske modeller med endogen usikkerhet

Til nå har vi tatt hensyn til usikkerheten i immunitetsgrad og smittsomhet ved å anvende stokastiske modeller der vi behandler eksogen usikkerhet. Denne typen usikkerhet bestemmes av naturen og kan derfor ikke påvirkes av beslutningstakere. Når det gjelder de forskjellige typene av immunitetsgrad som vi behandler i modellene, er det derimot rimelig å anta at disse usikkerhetene kan påvirkes av forskjellige beslutninger. I dette kapitlet skal vi analysere hvordan det å behandle immunitetsgraden som endogen usikkerhet vil endre problemet.

5.5.1 Lineær Skalering

Effekt

For tilfellet der en har mulighet til å forske ytterligere på vaksinen, har vi utviklet en stokastisk modell med endogen usikkerhet som vi presenterte i delkapittel 3.2.2. Der så vi at modellen tar hensyn til at det er mulig å påvirke sannsynlighetsfordelingen til vaksineeffekten ved å ta en beslutning om å øke nivå av

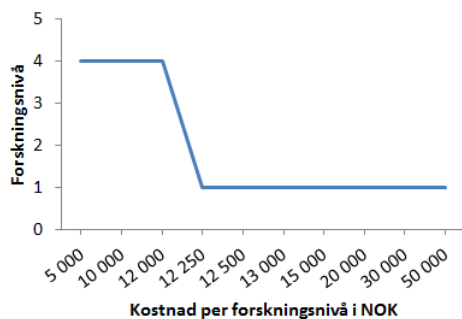
vaksineforskning.

For å kunne gjøre en vaksine bedre må som regel vaksinens formulering endres. Full utvikling av en ny vaksine er ekstremt kostbart. Irish Pharmaceutical Healthcare Association estimerer kostnaden for dette til 1,7 milliarder EUR og 12-14 års utvikling (Irish Pharmaceutical Healthcare Association, 2014). I vårt tilfelle der vi tar for oss en pandemi som aldri vil vare i mer enn 2 år er det ikke realistisk at forskning på dette nivået er mulig. Vi antar likevel at det kan være aktuelt å gjøre små justeringer på vaksinen underveis i pandemien og at dette ikke tar lenger tid enn hva som er innenfor pandemiens varighet.

Kostnaden for forskning behandles som kostnaden for en økning i sannsynligheten for god vaksineeffekt. I mangel på data om hva slik type forskning koster, har vi testet ut hvordan beslutning om forskningsnivå henger sammen med kostnaden for dette. Med de dataene som er brukt i GAMS vil modellen alltid velge maksimalt forskningsnivå så lenge kostnaden for ekstra forskning er lavere enn ca. 12,25 millioner NOK. Ved kostnad høyere enn eller lik 12,25 millioner NOK vil modellen aldri velge å forske. Dette er illustrert i figur 5.25.

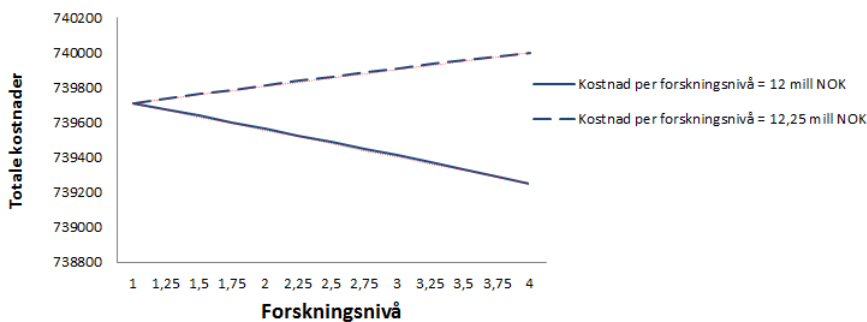
Maksimalt forskningsnivå er gitt av likning (3.31) som ble presentert i delkapittel 3.2.2. Denne likningen begrenser sannsynligheten for de scenarioene som har blitt skalert opp. I vår modell er det kun scenarioet med høyest verdi for effekt som blir skalert opp. Den initielle sannsynligheten for at dette skal inntreffe er 0,25. Sannsynligheten for at et utfall skal inntreffe kan ikke overskride 1. Dermed blir øvre grense på skaleringsvariabelen, $\alpha, \frac{1}{0,25} = 4$. Skaleringsvariablene sier hvor mye en ønsker å øke forskningsnivå. Derfor er laveste forskningsnivå lik 1.

Grunnen til at modellen alltid vil velge ekstremverdiene til skaleringsfaktoren er at vi minimierer en målfunksjon som er marginalt. Dette illustreres i figur 5.26 der vi har kjørt modellen med de to forskjellige nivåene for forskningskostnad og tvunget skaleringsvariabelen til å ta ulike verdier fra 1 til 4 for å vise dette.



Figur 5.25: Forskningsnivå, α , ved ulike kostnader for forskning, C^α .

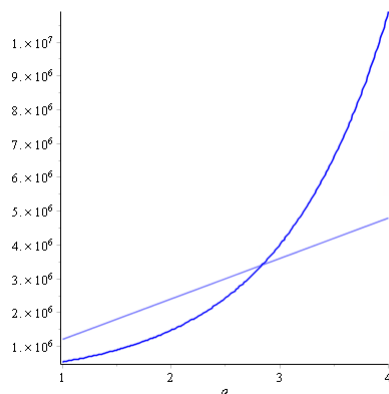
Den stiplede linjen representerer målfunksjonsverdien når forskningskostnaden er 12,25 millioner NOK. Når en minimerer over denne funksjonen vil en oppnå et forskningsnivå lik 1, da dette er det laveste punktet på grafen. Den heltrukne linjen representerer målfunksjonen når forskningskostnaden er 12 millioner NOK. Når en minimerer over denne funksjonen vil en oppnå et forskningsnivå på 4, da dette er det laveste punktet på grafen.



Figur 5.26: Totale kostnader ved ulike forskningsnivå, α .

I realiteten ville det trolig ikke være naturlig at kostnaden for forskning stiger proporsjonalt med mengden forskning. Det vil heller være naturlig å tenke at

marginalutbyttet av investeringen vil avta etterhvert som det forskes mer. Det vil si at den marginale økningen i effekt for vaksinen vil være liten når skaleringsvariabelen, som representerer forskningsnivået, nærmer seg sin øvre grense. Dette kan implementeres ved å modellere skaleringsvariabelen som en logaritmisk funksjon av investeringen i forskningen. Et alternativ er også å modellere forskningskostnaden som en eksponentiell funksjon av forskningen, som vist i figur 5.27. Dette kan være med på å påvirke valg av skaleringsstrategi da det blir veldig kostbart å forske på maksimalt nivå og en vil mer sannsynlig kunne oppnå løsninger der skaleringsvariabelen velger et punkt mellom nedre og øvre grense.

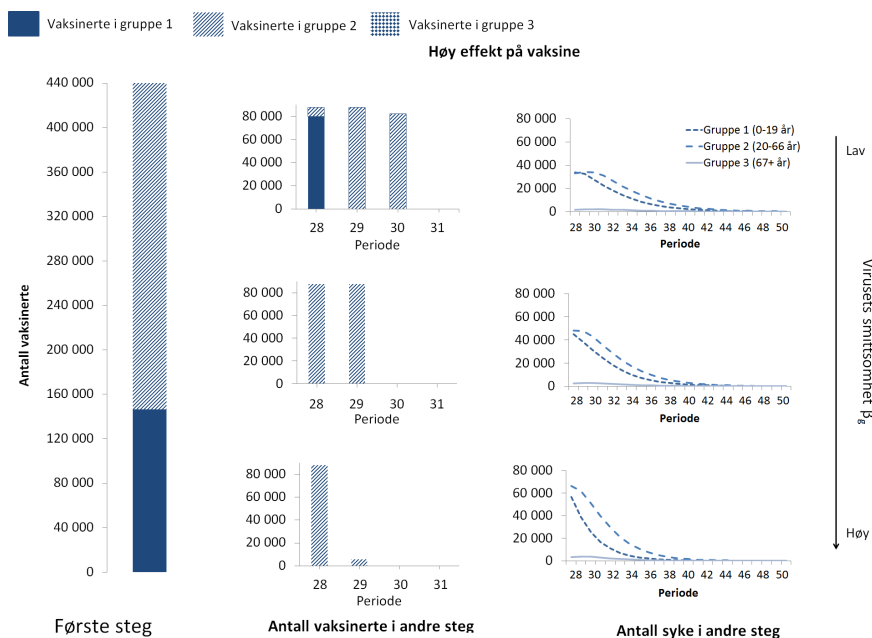


Figur 5.27: Kostnad for forskning, C^α , som eksponentiell funksjon av forskningsnivå, α .

I tilfellene der modellen ikke velger å forske og α er lik 1, vil modellen være identisk med den stokastiske effektmodellen med eksogen usikkerhet. Da vi allerede har analysert den eksogene modellen i kapittel 5.4 vil vi ikke gå nærmere inn på resultatene fra kjøringene der kostnaden for forskning er høyere enn eller lik 12,25 millioner NOK. Videre vil vi heller fokusere på resultatene fra kjøringen der kostnaden er lavere enn 12,25 millioner NOK.

For tilfellet der modellen velger maksimalt forskningsnivå vil sannsynligheten

for at det høyeste effektutfallet inntreffer være 100 %. Det vil si at sannsynligheten for de to andre utfallene må være null, slik vi har formulert modellen i delkapittel 3.2.4. I målfunksjonen vil det ikke være noen kostnader knyttet til å vaksinere eller at folk blir syke i scenarioene som inntreffer med 0 % sannsynlighet. Vaksinasjonsstrategien for de scenarioene dette gjelder for vil dermed ikke gi noen verdi. Derfor vil vi kun analysere vaksinasjonsstrategien for de tre scenarioene der det høyeste effektutfallet inngår.



Figur 5.28: Antall vaksinerte i gruppe g i første steg og antall vaksinerte og antall syke i gruppe g i periode t i scenarioer med høy effekt og ulike utfall for smittsomhet, β , i andre steg. Kostnaden for forskning, C^α , er 12 millioner NOK.

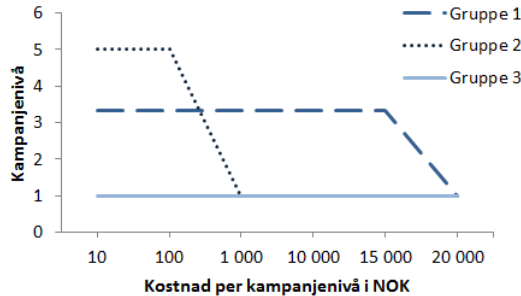
Totale kostnader er ca. 739 millioner NOK, som er et realistisk resultat. Vi ser av figur 5.28 at førstestegsbeslutningen er relativt lik som i den eksogene modellen. Vaksinasjonsstrategien i steg 2 avviker noe fra tilfellet i den eksogene

modellen. Dette kommer av at målfunksjonen nå beregnes på bakgrunn av andre sannsynlighetsfordelinger enn i den eksogene modellen. Forventningsverdien av kostnader i andre ledd blir annerledes fordi sannsynlighetene for effektutfall 2 og 3 blir lik null. I tillegg vil det være et ekstra kostnadsledd i forskningskostnaden som vil få en verdi på 36 millioner NOK.

Villighet

For tilfellet der villigheten til å ta vaksinen i befolkningen er usikker har vi utviklet en stokastisk modell med endogen usikkerhet der det er mulig å skalere opp sannsynligheten for høy villighet for hver gruppe ved å betale for vaksinasjonskampanje. Denne ble presentert i delkapittel 3.4.2.

I likhet med modellen med mulighet for forskning, har vi ikke informasjon om sammenhengen mellom kostnad for ekstra vaksinasjonskampanje og økning i sannsynlighet for høy villighet hos en gruppe. Derfor har vi også her testet ut forskjellige kostnader av kampanje for å observere hvordan informasjonsstrategiene endrer seg. I likhet med modellen med mulighet for forskning vil modellen alltid velge enten maksimalt kampanjenivå eller ingen kampanje for hver gruppe fordi det minimeres over en konkav målfunksjon. Minimering over en konkav funksjon vil alltid gi ekstremverdier for skaleringsvariablene. Skaleringsvariablene sier hvor mye en ønsker å øke kampanjenivå. Laveste kampanjenivå er 1. Maksimalt kampanjenivå blir gitt av ligning (3.108) som ble presentert i delkapittel 3.4.2. Denne ligningen begrenser sannsynligheten for det villighetsutfallet som kan skales opp. I vår modell er det kun utfallet med høy villighet som skales opp. Denne sannsynligheten kan ikke overskride 1. Dermed blir maksimalt kampanjenivå 3.33, 5 og 3.33 for henholdsvis gruppe 1, 2 og 3, basert på de initielle sannsynlighetsfordelingene som ble presentert i kapittel 4.

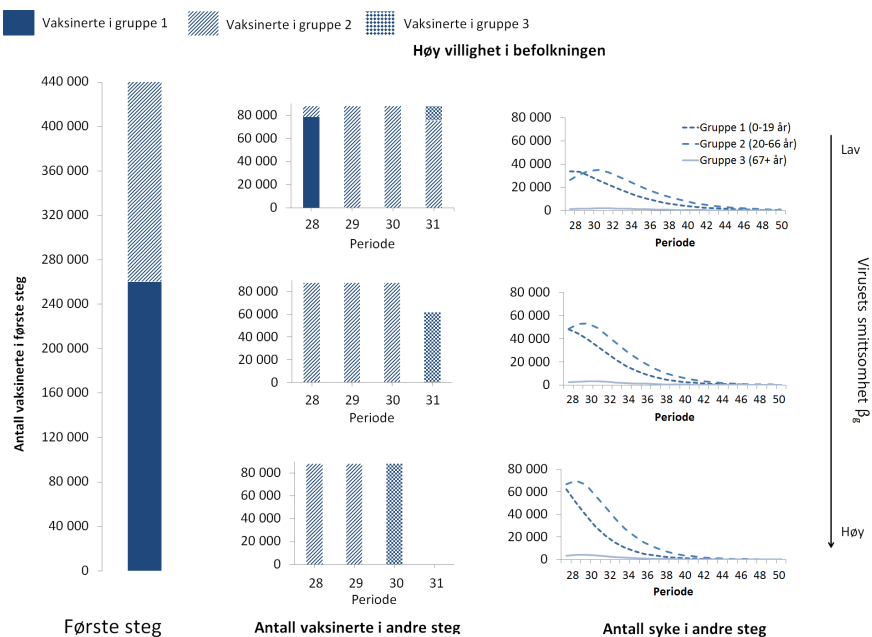


Figur 5.29: Kampanjenivå i gruppe g , σ_g , ved ulike kostnader for informasjonskampanje, C^σ .

Strategien for hvordan modellen vil velge å skalere opp sannsynligheter avhenger av kostnaden for informasjonskampanje som en kan se i figur 5.29. Når modellen velger å skalere, prioriterer den gruppe 1 dersom kostnaden for skalering er høy. Det er fordi gruppe 1 er mest smittsom og den er relativt billig å skalere opp. Dersom kampanjekostnaden blir veldig lav velger modellen også å skalere opp sannsynligheten for gruppe 2. Denne gruppen er litt mindre smittsom enn gruppe 1, men mye mer smittsom enn gruppe 3. Det er også dyrere å skalere opp sannsynligheten for gruppe 2 til maksimalt nivå enn gruppe 1. Det er fordi maksimalt kampanjenivå for gruppe 2, som er 5, er høyere enn maksimalt kampanjenivå for gruppe 1, som er 3,33.

I likhet med forskningsmodellen er det kun relevant å analysere scenarioene der villigheten er høy. De andre scenarioene vil ikke ha verdi når det er usannsynlig at de inntreffer og kostnadene knyttet til disse scenarioene blir ikke tatt hensyn til i målfunksjonen. For en kostnad på under 100 000 NOK vil modellen alltid velge maksimal informasjonskampanje for gruppe 1 og 2 og ingen kampanje for gruppe 3, som vi ser av figur 5.29. Det vil si at sannsynligheten for høy villighet for disse gruppene blir skalert opp til 100 % og at sannsynligheten for middels og lav villighet blir skalert ned til 0. Når scenarioene som innebærer høy villighet vil skje med sikkerhet vil modellen kun ta hensyn til at disse vil inntreffe når

den tar førstestegsbeslutningen om vaksinasjon. Når det er sikkert at villigheten kommer til å bli høy i en gruppe vil modellen velge å vaksinere færre personer i denne gruppen i steg 1 fordi immunitetsgraden er høyere. Det vil si at det ikke er nødvendig å vaksinere like mange for å oppnå ønsket immunitet som i den eksogene modellen.



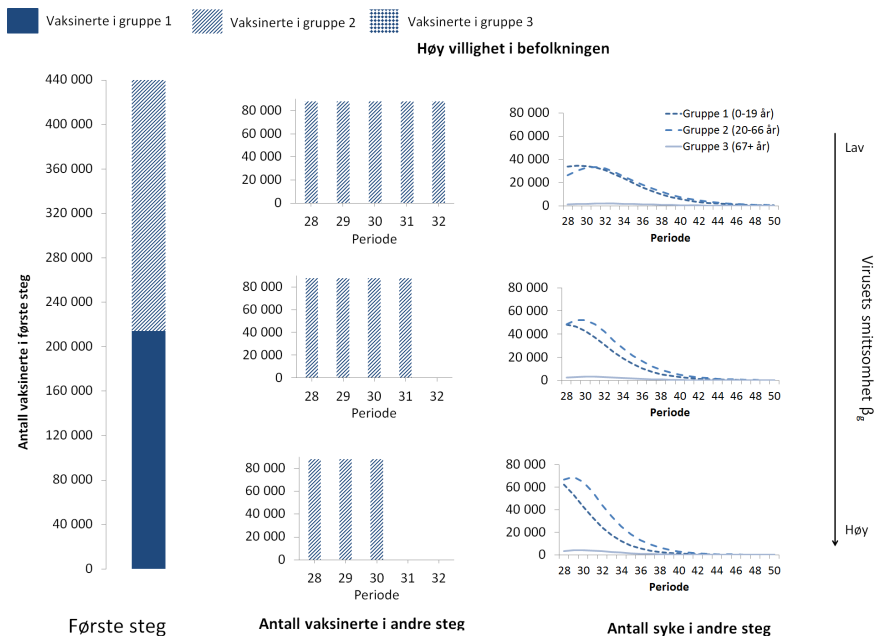
Figur 5.30: Antall vaksinerte i gruppe g i første steg og antall vaksinerte og antall syke i gruppe g i periode t i scenarier med høy villighet og ulike utfall for smittsomhet, β , i andre steg. Kostnaden for informasjonskampanje, C^σ , er 100 000 NOK.

Når modellen skalerer opp sannsynligheten for høy villighet for både gruppe 1 og 2 vil førstestegsbeslutningen være relativt lik som i den eksogene modellen, som vi ser i figur 5.30. Dette kommer av at forholdet mellom sannsynligheten for villigheten i de to gruppene er uendret.

Andrestegsbeslutningen vil ikke være like avhengig av skaleringsstrategi slik som førstestegsbeslutningen. Det er fordi andrestegsbeslutningen uttrykker hvilket valg modellen vil ta for hvert scenario som kan inntreffe. Den vil derimot være avhengig av førstestegsbeslutningen, det vil si hittil antall vaksinerte i de forskjellige gruppene, og endringer i målfunksjon på grunn av at noen scenarioer blir usannsynlige.

For en lav kampanjekostnad vil alle som vaksineres i gruppe 1 i steg 1 ha høy villighet. Derfor er det ikke behov for å vaksinere like mange fra denne gruppen i steg 2 da flokkimmunitet blir oppnådd raskt. Det samme er tilfellet for gruppe 2 som også har blitt vaksinert med høy villighet i steg 1. I denne gruppen vaksineres det en del i steg 2, men ikke like mange som i den eksogene modellen. Grunnen til dette er at flokkimmunitet raskere blir oppnådd da immunitetsgraden er høyere i steg 1. Når flokkimmunitet er oppnådd i gruppe 1 og gruppe 2 har en ledig kapasitet til å vaksinere gruppe 3. Hvis dette skjer før pandemi-toppen er nådd for gruppe 3 vil modellen vaksinere gruppe 3 med resten av kapasiteten helt til flokkimmunitet er nådd for den gruppen. Dette er tilfellet når kampanjekostnaden er så lav som 100 000 NOK, som vi så i figur 5.30.

For en middels høy kostnad på ca. 10 millioner NOK vil modellen alltid velge maksimal informasjonskampanje for gruppe 1 og ingen kampanje for gruppe 2 og 3. Da villigheten med sikkerhet blir høy for gruppe 1, trenger ikke modellen å vaksinere like mange av denne gruppen i første steg som i den eksogene modellen. Dette ser vi av figur 5.31. Vaksinering i steg 2 er avhengig av beslutningen som ble tatt i steg 1. Da alle som ble vaksinert i gruppe 1 i steg 1 hadde høy villighet, vil det i steg 2 kun være behov for vaksinering av gruppe 2. Dette ser vi av figur 5.31.



Figur 5.31: Antall vaksinerte i gruppe g i første steg og antall vaksinerte og antall syke i gruppe g i periode t i scenarier med høy villighet og ulike utfall for smittsomhet, β , i andre steg. Kostnaden for informasjonskampanje, C^σ , er 10 millioner NOK.

For kampanjekostnader over ca. 19 millioner NOK vil modellen ikke velge informasjonskampanje for noen av gruppene. Da vil modellen gi samme resultat som den eksogene modellen. Resultatene fra denne ble presentert i delkapittel 5.4.1.

Vi har sett at begge modellene for lineær skalering har svakheter i at de alltid vil velge ekstremverdier på skaleringsvariablene, da det minimeres over konkave målfunksjoner. Dette gjør at modellene blir mindre virkelighetsnære. I tillegg har vi heller ikke her tilstrekkelig informasjon om sannsynlighetsfordelingene for effekt og villighet. På en annen side vil det være realistisk å ta hensyn til at beslutninger en tar påvirker sannsynlighetsfordelingene for de usikre parameterne.

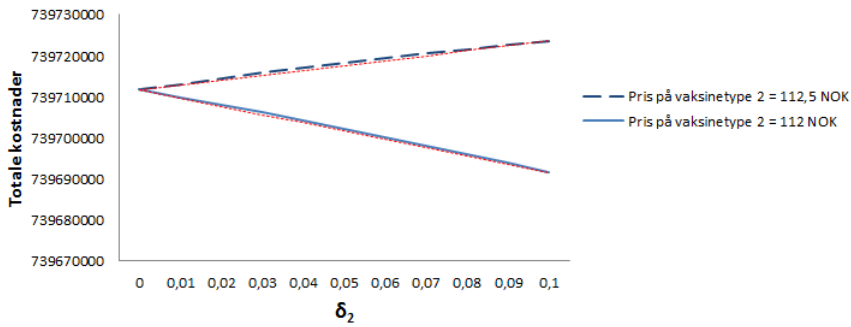
5.5.2 Konvekse kombinasjoner

I modellene for effekt og respons, som benytter konvekse kombinasjoner, tar vi hensyn til at sannsynlighetsfordelingen for total effekt eller total respons i befolkningen kan påvirkes ved å bestemme andeler av henholdsvis to vaksintyper med ulik effekt og tre befolkningsgrupper med ulik respons. Fra kjøringene av modellen med konvekse kombinasjoner observerer vi at antall syke totalt og på sykdomstoppen fortsatt vil være tilsvarende som i de eksogene modellene. Kjøringene viser også at vaksinasjonsstrategiene vil ha samme tendens i steg 2 ved at færre blir vaksinert når β øker og pandemien blir hissigere.

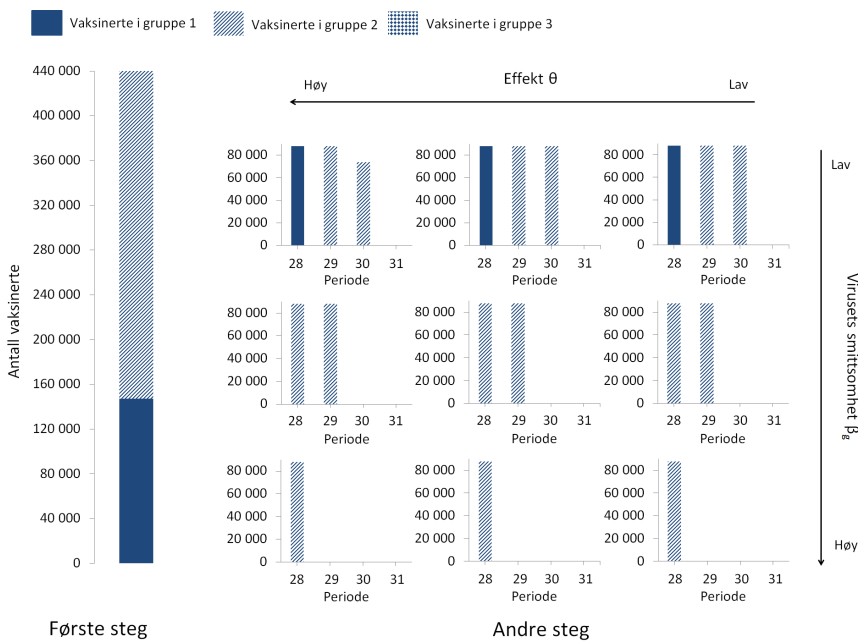
Effekt

Dersom enhetsprisen for en bedre vaksine, C_2^V , i effektmodellen er 112 NOK eller lavere, viser kjøringene at modellen vil velge å benytte maksimal kapasitet på den gode vaksinen. Dersom prisen er høyere enn 112 NOK vil modellen aldri velge å vaksinere noen med den bedre vaksinen. Vektingsvariabelen δ_2 vil da være lik 0 og sannsynlighetsfordelingen for effektutfall vil være den samme som i den eksogene modellen. Vaksinerelaterte kostnader vil også være de samme som i den eksogene modellen. Når vi i tillegg antar at total kapasitet for begge vaksinene er den samme som i den eksogene modellen, vil den endogene modellen være identisk med den eksogene effektmodellen som ble analysert i kapittel 5.4 for en enhetspris, C_2^V , på over 112 NOK.

I likhet med effektmodellen med lineær skalering minimeres det over en konkav målfunksjon som vi ser av figur 5.32. Dette er årsaken til at modellen alltid velger å maksimere eller minimere bruk av vaksintype 2, avhengig av om prisen er over 112 NOK eller ikke. Modellen vil velge det ytterpunktet på grafen som gir lavest målfunksjonsverdi og prisen på vaksine 2 avgjør om målfunksjonsverdien øker eller reduseres når en øker δ_2 . Vi har satt kapasiteten på vaksintype 2 til å være 10 % av totalkapasitet og dermed vil en aldri kunne øke δ_2 til mer enn 0,1.



Figur 5.32: Totale kostnader ved ulike priser for vaksinetype 2, C_2^V .



Figur 5.33: Antall vaksinerte i gruppe g i første steg og antall vaksinerte i gruppe g i periode t i scenarier for ulike utfall for smittsomhet, β , og effekt, θ , i andre steg i endogen modell.

For å se på utslagene i vaksinasjonsstrategi og total kostnad ved innføring av endogen usikkerhet kjører vi modellen med en pris på 112 NOK. Altså det kostnadsnivået der modellen vil velge maksimal kapasitet for vaksinetype 2. Totalkostnaden blir ca. 739 millioner NOK som er en reduksjon på under 1 promille fra den eksogene effektmodellen. Vaksinasjonsstrategien har som vi ser av figur 5.33 lignende tendenser som i den eksogene modellen.

I scenarioet øverst til venstre der effekten er høy vaksineres det noe færre enn der den er lav fordi en trenger å vaksinere færre for å oppnå ønsket immunitetsgrad. Da kostnadene i målfunksjonen beregnes med ny sannsynlighet, P_θ , som er avhengig av beslutningsvariabelen δ_d , vil dette gi en liten forskjell i kostnader som igjen vil ha noe utslag i vaksinasjonsstrategien.

Hittil har vi sett på tilfellet der kapasiteten på den gode vaksinen kun er 10 % av total kapasitet. Vi ser da at modellen går fra å velge alt eller ingenting av denne kapasiteten, uten at dette gir betydelige utslag i kostnadsnivået. Da 10 % er en relativt lav kapasitet er det interessant å kjøre modellen når vi setter kapasiteten på den gode vaksinen til å være lik total kapasiteten på 440 000 i første steg og 88 000 per periode i andre steg. Prisen på vaksinen er fortsatt 112 NOK. Dette gjør vi for å finne ut om en større kapasitet vil gi større utslag i kostnadsnivået. Med denne forutsetningen vil modellen fortsatt velge å bruke maksimal kapasitet av god vaksine som nå vil tilsvare å kun vaksinere med den gode vaksinen. Totalkostnaden blir da ca. 738 millioner NOK som er en reduksjon på litt over 1 promille i forhold til den eksogene effektmodellen. Dette er fortsatt marginale utslag i totale kostnader.

Vi vil nå undersøke hvorfor forskjellen på eksogen og endogen usikkerhet er så marginale som de er. Dersom en kun vaksinerer med standardvaksinen vil forventet effekt hos de som vaksineres være 82 %, basert på data vi har brukt. Forventet effekt dersom en kun vaksinerer med den gode vaksinen vil være 89 %. Slik vil det være når vi setter kapasiteten på god vaksine til å være 440 000. Dette tilsvarer en endring i effekt på 7 %.

Fra tabell 5.3 i sensitivitetsanalysen i delkapittel 5.3.2 ser vi at en endring i effekt på 7 % vil gi en reduksjon i målfunksjonen på rundt 4 % i den deterministiske

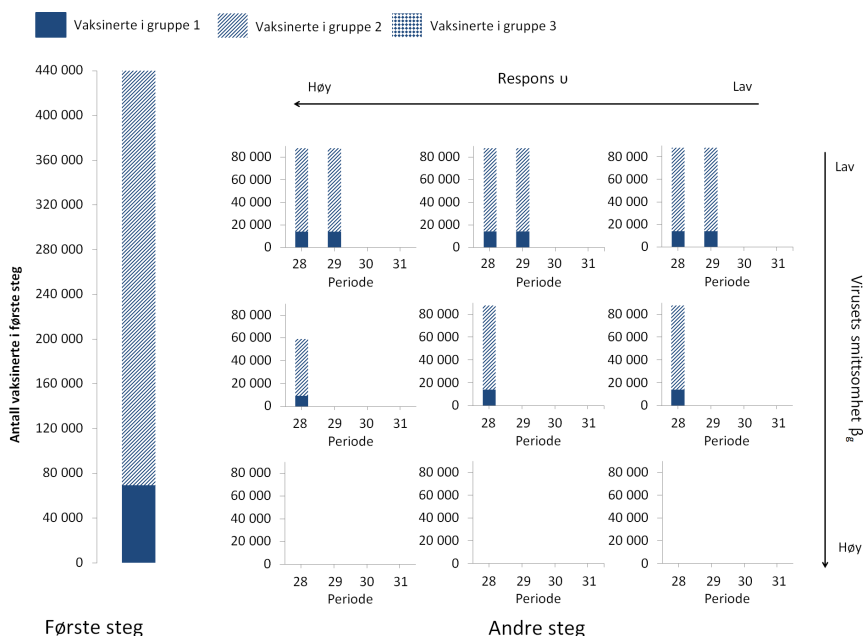
modellen. I den deterministiske modellen er det imidlertid ingen endring i prisen på vaksinen. Da forbedringen i effekt på 7 % i den endogene effektmodellen innebærer at kostnaden per vaksine går opp med 32 NOK vil reduksjonen i totale kostnader være 1 promille, som er enda mindre enn reduksjonen i den deterministiske modellen på 4 %.

Vi ser at denne versjonen av den endogene modellen ikke vil gi et betydelig bidrag til en mer realistisk fremstilling av vaksinasjonsproblemet. Samtidig har den en verdi ved at den kan kjøres for å avgjøre om en gitt pris for bedre vaksine er verdt å betale for tilhørende forbedring i forventet effekt.

Respons

I responsmodellen vet vi fra den eksogene modellen at pandemiotoppen kommer tidlig og at det derfor vaksineres færre i steg 2 enn i de andre modellene. I figur 5.34 under ser vi at beslutningen om antallet som skal vaksineres totalt vil være relativt likt som i den eksogene modellen, men fordelingen mellom gruppene vil nå være annerledes. Vi ser at strategien i første steg vil være lignende, men ikke identisk som den eksogene modellen. Dette er fordi en innfører endogen usikkerhet slik at beregningen av målfunksjonen baseres på nye sannsynlighetsfordelinger som vil gi små utslag i verdien på beslutningsvariablene.

I andre steg derimot velger modellen å vaksinere langt færre fra gruppe 1 enn i den eksogene modellen. Dette er fordi vi nå har innført at andelen av totalt antall vaksinerte som tilhører gruppe g , ϕ_g , har samme verdi i første og andre steg, som beskrevet i delkapittel 3.3.2.



Figur 5.34: Antall vaksinerte i gruppe g i første steg og antall vaksinerte i gruppe g i periode t i scenarier for ulike utfall for smittsomhet, β , og respons, v , i andre steg i endogen modell.

Det vaksineres over dobbelt så mange i første steg som i andre steg. Derfor vil den fordelingen mellom gruppene i steg 1 som gir optimal immunitetsgrad være dominerende for kostnadsbildet og være av størst betydning når modellen velger verdi for ϕ_g . Av resultatene ser vi hvordan denne formuleringen av det endogene problemet begrenser valgmulighetene i andre steg og ikke tillater en *recourse*-beslutning for vektingsvariabelen. En konsekvens av dette er at vi nå får en økning i målfunksjonsverdien på rundt 1 % og totale kostnader er her på ca. 743 millioner NOK. Til tross for denne svakheten i modellen gjør innføringen av endogen usikkerhet at modellen nå kan ta hensyn til at gruppene har ulike sannsynlighetsfordelinger for responsutfall. Det kan bidra til å gjøre modellen mer realistisk for vaksinasjonsproblemet.

5.5.3 Eksogen ekvivalent

Vi har implementert en tilsvarende eksogen modell for å undersøke verdien av den endogene effektmodellen med konvekse kombinasjoner. Denne modellen tar for seg alle kombinasjoner av utfall for effektutfallene for de to vaksinetypene. Med tilsvarende datasett som for den endogene modellen blir totale kostnader på ca. 739 millioner NOK som er en reduksjon på under 1 promille. Sykdomsforløpet og førstestegsbeslutningen vil være svært like, tilnærmet identiske. For andre steg har vi nå langt flere scenarier. Det er kun 18 av 27 scenarier som kan inntreffe fordi scenarioene som involverer at den gode vaksinen har dårligst effekt på 65 % har sannsynlighet lik null og disse ni scenarioene er derfor ikke interessante å vurdere. I de 18 scenarioene som er av verdi, har strategien i andre steg samme tendens som i den endogene modellen. Av kjøringene ser vi allikevel at det vil være noe mer variasjon i vaksinasjonsstrategi når effekten endrer seg. Dette er fordi vi i denne modellen har mer informasjon om effektutfallet og dermed kan gjøre en mer fornuftig *recourse*-beslutning.

I modellen med konvekse kombinasjoner vil en som nevnt i delkapittel 3.2.3 være slik at ett scenario vil dekke mange forskjellige utfall av effekt for hver vaksine, slik at scenarioet kun beskriver total effekt i befolkningen. Svakheten med dette er at den ikke klarer å fange opp hvilke utfall som inntraff for hver av vaksinetypene for å kunne gjøre en gunstig *recourse*-beslutning. Denne svakheten klarer vi å rette opp i den eksogene ekvivalenten og vi ser at modellen kan spore opp hvilken kombinasjon av vaksintyper som gir hvilken total immunitetsgrad i befolkningen og kan derfor gjøre en fornuftig *recourse*-beslutning basert på dette. Som sagt vil vi da få 27 scenarier istedenfor 9 som kan være en mer nøyaktig beskrivelse av realiteten, men problemet vil være mer komplekst å løse. Når en mer effektiv endogen modell gir tilsvarende vaksinasjonsanbefaling og målfunksjonsverdi vil den endogene modellen være å foretrekke fremfor en eksogen ekvivalent.

I tillegg til dette får alle variablene som er avhengig av effektutfall en indeks for hver vaksintype, som nevnt i delkapittel 3.2.4. Dermed går antall variable og antall ikke-lineære ledd drastisk opp med denne formuleringen. Antall vari-

able går fra 2 494 til 7 558, og antall ikke-lineære ledd går fra 5 290 til 23 350. Konsekvensen av dette er at løsnings tiden øker med over 150 %. Igjen vil ikke dette være dramatisk når en kun har to vaksintyper, men dersom en skulle implementert en tilsvarende modell for respons der det er tre grupper med tre ulike sannsynlighetsfordelinger for responsutfall ville det resultert i en modell som ville vært mer komplekst å løse. Denne svakheten ved den eksogene ekvivalenten gjør også at den matematiske formuleringen av modellen blir lite generell og blir dermed vanskelig å gjenbruke i andre tilfeller av influensapandemi.

Samtidig er det en langt mindre effektiv datapresentasjon i implementeringen av den eksogene ekvivalenten i GAMS. Selv om en har lik verdi for utfallene for de to vaksinene, fordi det er nødvendig at de to er perfekt korrelerte, må verdien implementeres for hver av vaksinene. Dette er ikke veldig tidkrevende når en kun har to ulike vaksiner. Dersom en derimot implementerer tilsvarende formulering for den endogene modellen for respons og hadde tatt hensyn til flere grupper enn tre, hadde dette vært langt mer tidkrevende og unødvendig.

Vi kan altså konkludere med at det vil være mulig å lage en tilsvarende eksogen modell som tar for seg det samme som en endogen formulering, men denne blir ineffektiv å løse og antall scenarier og variable vil øke for hver gang en øker størrelsen på settene i modellen. Dette vil igjen medføre en drastisk økning i løsnings tid.

Kapittel 6

Diskusjon

I dette arbeidet har vi sett på hvordan ulike optimeringsmetoder kan utnyttes for å finne en vaksinasjonsstrategi som minimerer samfunnsøkonomiske kostnader ved et eventuelt utbrudd av influensapandemi. På bakgrunn av et sammensatt teorigrunnlag har problemet vist seg å være komplekst å løse. Å formulere pandemiutvikling matematisk har resultert i ikke-lineære ledd og ved å ta hensyn til interaksjon mellom ulike befolkningsgrupper øker antall variable og formuleringen kompliseres ytterligere. Inkluderingen av kontaktrate har samtidig bidratt til en mer realistisk fremstilling av vaksinasjonsproblemet. Til tross for at problemet blir mer krevende å løse, vil en slik inndeling være av verdi for fremtidige beslutningstakere. Selv om det kun er tatt hensyn til tre ulike aldersgrupper er problemet formulert generelt slik at en med andre data kunne delt inn befolkningen basert på andre egenskaper enn alder.

Tross formuleringens kompleksitet har samtlige av modellene som er konstruert gitt fornuftige resultater ved implementasjon og arbeidet har lyktes med å utnytte optimeringsmetoder for å løse vaksinasjonsproblemet. Ulike metoder har bidratt til å belyse realiteten fra flere vinkler. Likevel vil hver modell ha svakheter i sin fremstilling av virkeligheten og totalt sett vil det ikke være mu-

lig å gi et bilde av realiteten på en 100 % korrekt måte. Da det er snakk om menneskelig helse og personsensitiv informasjon vil det være store mørketall i pandemiutviklingen. Dermed er det utfordrende å fremskaffe et fullkomment datagrunnlag til bruk i modellene. Et begrenset datagrunnlag har vist seg å være en gjennomgående utfordring i alle modeller og anvendelser. En annen svakhet ved modellene er at i tillegg til de parameterne vi har behandlet som usikre i vår formulering, vil flere av parameterne være usikre i realiteten. Dette tydeliggjør viktigheten av å bruke modellene kun som beslutningsstøtte som må kombineres med skjønn.

Den deterministiske modellen er den modellen med det mest fullkomne datagrunnlaget, da denne ikke tar hensyn til usikkerhet og derav sannsynlighetsfordelinger. Modellen har færrest parametere og det er mulig å få tak i relevant informasjon fra Svineinfluensaen i 2009. Med fokus på modellen som beslutningsstøtte kan en argumentere for at en deterministisk modell er tilstrekkelig. Slik vi har formulert vaksinasjonsproblemet trenger en ikke å kjøre optimeringsmodellen før vaksinasjon er mulig. På dette tidspunktet i 2009 hadde myndighetene allerede en rekke tall fra pandemiutviklingen. Da avgjørelsen om massevaksinasjon ble tatt, hadde influensapandemien allerede vart i over 20 uker. En hadde dermed en viss oversikt over pandemiens omfang og hissighet. Derfor vil en deterministisk modell ha verdi som beslutningsstøtte.

Selv om den deterministiske modellen gir gode overordnede anbefalinger, er modellen svært sensitiv. Det vil være usikkerhet knyttet til β helt til pandemien er bekjempet og en grundig dataanalyse er gjort. En marginal endring i β gir store utslag i målfunksjon og antall syke. For å gjøre modellen mer anvendelig for beslutningstakere, ligger det stor verdi i å implementere stokastisk programmering som tar hensyn til usikkerheten i både smittespredningen og immunitetsgraden knyttet til vaksinasjon. På denne måten kan en ta beslutninger som gir best mulig utgangspunkt for alle mulige utfall. Samtidig kan stokastiske optimeringsmodeller bidra til å gi beslutningstakere et bredere bilde av pandemiens potensielle omfang.

De stokastiske modellene som er konstruert i denne oppgaven gir fornuftige re-

sultater og et realistisk bilde av pandemiutviklingen. Det er utfallet for β som vil være av størst betydning for utviklingen av antall syke og vaksinasjonsstrategien i de ulike scenarioene, hvilket fremgikk av sensitivitetsanalysen. På tross av at immunitetsgraden ikke vil ha like stor påvirkning har ulike anvendelser av immunitetsgrad ulike datasett og pandemiforløpet vil derfor utarte seg forskjellig. Videre vil ulike pandemiforløp resultere i forskjellige vaksinasjonsstrategier og på denne måten vil det være avgjørende hvilken anvendelse av immunitetsgrad en velger å ta for seg.

Sammenligningen av ulike anvendelser og deres tilhørende pandemiforløp, framhever også viktigheten av tidspunkt for vaksinerings i vaksinasjonsproblemet. I responsmodellen så vi at pandemitoppen kommer tidlig og da vil ikke vaksinasjon være like effektivt som i de andre anvendelsene der pandemitoppen kommer senere. Ved tidlig pandemitopp velger modellen å vaksinere mindre.

Et mål med denne oppgaven har vært å utforske områder for anvendelse av endogen usikkerhet og å bedømme hvilken verdi en endogen formulering vil tilføre en tradisjonell eksogen formulering. Først og fremst har vi sett at dersom en skal ta hensyn til endogen usikkerhet, må en undersøke svært spesifikke deler av vaksinasjonsproblemet som forskning på vaksinens effekt, vekting mellom flere vaksintyper eller investering i informasjonskampanjer. Selv om det er mulig å inkludere endogen usikkerhet kan det settes spørsmålstegn ved hvilken verdi det vil gi i vaksinasjonsproblemet. Alle anvendelsesområdene som er dekket i denne oppgaven vil påvirke sannsynlighetsfordelinger for ulike immunitetsgrader. Vi har allikevel sett at det er utfallet for virusets smittsomhet som vil være av størst betydning for pandemiforløpet, vaksinasjonsstrategien og det samfunnsøkonomiske kostnadsnivået. Virusets smittsomhet vil kun være avhengig av natur og endogen usikkerhet kan derfor ikke anvendes direkte på den delen av vaksinasjonsproblemet som dreier seg om smittespredning.

Resultatene fra modellene der vi har tatt hensyn til endogen usikkerhet har vært realistiske ved at de har gitt lignende anbefalinger om vaksinasjonsstrategi som de eksogene modellene og de samfunnsøkonomiske kostnadene har vært svært like. Når fokuset er å bruke modellene som beslutningsstøtte kan det dermed

argumenteres imot at endogen usikkerhet vil være et betydelig bidrag, da de endogene modellene er mer komplekse. En stor svakhet i tre av de endogene modellene som er presentert i denne oppgaven er at det minimeres over en konkav målfunksjon. Dette vil gjelde for begge de endogene effektmodellene og i den endogene modellen der det er mulig å investere i informasjonskampanjer. Verdien av å inkludere endogen usikkerhet i disse modellene vil altså begrense seg til kun å avgjøre om prisen på en dyrere vaksine, kostnad for ytterligere forskning eller kostnaden for informasjonskampanje er akseptabel.

I modellen for respons som benytter konvekse kombinasjoner minimeres det derimot ikke over en konkav funksjon. I denne modellen oppstår det imidlertid en svakhet i at modellen ikke er i stand til å gjøre en fornuftig *recourse*-beslutning. Formuleringen av konvekse kombinasjoner legger ikke til rette for at informasjon om hvilken respons de ulike gruppene har hatt på vaksinen blir tilgjengelig i andre steg. Det er kun informasjon om total respons i befolkningen som blir tilgjengelig. Dermed låses modellen til å fordele vaksineringsen utover gruppene på nøyaktig samme måte i første og andre steg. Dette er en bestemmelse som må til for at modellen skal bli matematisk korrekt, men vil ikke være en realistisk situasjon dersom en influensapandemi bryter ut. Denne svakheten gjelder på tilsvarende måte for modellen med flere ulike vaksintyper.

Til tross for at endogen usikkerhet ikke vil være av betydelig verdi for tilfellet av vaksinasjonsproblemet som er presentert i denne oppgaven, er det relevant å vurdere de generelle egenskapene ved den matematiske formuleringen. Derfor har vi implementert en eksogen ekvivalent til effektmodellen som benytter konvekse kombinasjoner, der en påvirker effektutfallene direkte istedenfor å påvirke sannsynlighetsfordelingen for at effektutfallene skal inntreffe. I den eksogene ekvivalenten får en informasjon om effekten til hver vaksintype i steg 2. Basert på denne informasjonen kan en gjøre en fornuftig *recourse*-beslutning, i motsetning til i den endogene modellen.

Å kunne gjøre en fornuftig *recourse*-beslutning er i seg selv en verdifull egenskap, men formuleringen og implementasjonen av den eksogene ekvivalenten blir lite generell og veldig kompleks. I denne modellen må en legge til en indeks

på en rekke variable for hver gang en øker størrelsen på datasettet. Dermed øker antall scenarioer, variable og ikke-lineære ledd betydelig og modellen blir krevende å løse. Dette vil eksempelvis skje dersom en skal ta hensyn til flere vaksintyper eller implementerer tilsvarende ekvivalent for responsmodellen med flere grupper. I vårt tilfelle der vi kun tar for oss to ulike vaksintyper har vi erfart at løsnings tiden øker drastisk sammenlignet med den endogene modellen. Dette gir en indikasjon på at formuleringen er lite effektiv sammenlignet med en endogen formulering med konvekse kombinasjoner. Dermed er det fornuftig å argumentere for at endogen usikkerhet er et verdifullt bidrag innenfor stokastisk programmering, til tross for at det ikke er av stor betydning i vaksinasjonsproblemet.

Kapittel 7

Konklusjon

Formålet med dette arbeidet har vært å undersøke hvordan ulike optimeringsmetoder kan anvendes for å minimere den samfunnsøkonomiske kostnaden ved et eventuelt utbrudd av influensapandemi. Et sentralt fokus i oppgaven har vært hvordan stokastisk programmering, og herunder beslutningsavhengig usikkerhet, kan være verdifulle bidrag til å finne en optimal vaksinasjonsstrategi. Arbeidet har vist hvordan en kan håndtere interaksjon mellom ulike aldersgrupper og hvordan dette gjør de matematiske formuleringene av vaksinasjonsproblemet mer virkelighetsnære.

Det finnes flere ulike optimeringsmetoder som vil være fornuftige å bruke som beslutningsstøtte dersom en influensapandemi skulle bryte ut. En deterministisk modell vil gi en god anbefaling om vaksinasjonsstrategi dersom tilstrekkelig med data er tilgjengelig. Resultatene har allikevel vist at modellen er sensitiv for marginale endringer i enkelte parametere. Det vil derfor være fornuftig å ta hensyn til usikkerheten knyttet til disse parameterne ved å ta i bruk stokastisk programmering.

Beslutningsavhengig usikkerhet innenfor stokastisk programmering er et relativt lite utforsket område i litteraturen. Arbeidet konkluderer med at det vil være

mulig å finne spesifikke utvidelser i vaksinasjonsproblemet der en kan anvende beslutningsavhengig usikkerhet, men at det ikke vil være av betydelig verdi. Likevel gir enkelte av de matematiske formuleringene av endogen usikkerhet et relevant bidrag til å lage generelle modeller som er effektive å løse, innenfor stokastisk programmering.

Kapittel 8

Videre arbeid

Oppgaven har tatt for seg vaksinasjonsproblemet på en omfattende og realistisk måte, men det er allikevel en rekke aspekter som det ikke er tatt hensyn til. I de stokastiske modellene som er konstruert er utviklingen av antall syke totalt før steg 2 formulert som parametere. Verdien på parameterne er hentet fra simulering i den deterministiske modellen. Dette er en forenkling vi har gjort for å gjøre modellen mindre kompleks. Forenklingen vil imidlertid medføre en unøyaktig beregning av antall vaksinerte i første steg og antall syke fram til andre steg. Å inkludere tidsperioder og en simulering av pandemiutviklingen før steg 2, er en aktuell forbedring i de stokastiske modellene.

I modellene som er presentert i denne oppgaven antar vi at vaksinedosene er tilgjengelige på det tidspunktet beslutning om vaksinasjon blir tatt. For å forbedre modellene kan en ta inn bestilling av vaksiner som en beslutning før steg 1. Det vil da bli et stokastisk *etterspørselproblem* hvor bestillingskvantum må bestemmes før en kjenner optimalt kvantum av vaksinen. I dette tilfellet vil det også være aktuelt å modellere en lagerbeholdning for vaksinene.

En gjennomgående utfordring i arbeidet har vært å finne et fullkomment data-grunnlag. Å bestemme verdier på sannsynligheter som angår menneskelig helse

er krevende, men ikke umulig. En dypere analyse av hvordan en kan finne realistiske verdier for sannsynlighetfordelinger er et verdifullt bidrag i videre arbeider med vaksinasjonsproblemet.

Ytterligere utvidelser av vaksinasjonsproblemet vil være å ta hensyn til dødelighet og geografisk inndeling av befolkningen. Dødelighet kan potensielt bli en kostnadsdriver ved et pandemiforløp og det er derfor relevant å ta hensyn til dette som en kostnadsdrivende andel eller begrensende faktor.

Slik modellene er formulert i denne oppgaven vil sykehuskapasiteten aldri være en bindende begrensning. Det vil være et gjennomsnittlig antall sykehusplasser over hele landet som brukes som øvre grense på sykehuskapasitet. I realiteten vil sykehusenes lokasjon være en mer avgjørende faktor for hvor mange sykehusplasser som er tilgjengelig. Ved å dele inn befolkningen etter geografisk tilhørighet vil en kunne håndtere sykehuskapasiteten på en mer realistisk måte. En slik utvidelse vil kunne medføre endringer i de matematiske formuleringene av vaksinasjonsproblemet som vil bidra til å gjøre modellene mer virkelighetsnære.

Bibliografi

- Aavitsland, P. (2010). Statusrapport om ny influensa a(h1n1), 7. januar 2010.
<http://www.fhi.no/dokumenter/f75b8a3bf1.pdf>.
- Aavitsland, P., Hungnes, O., Iversen, B., Mamelund, S., og Furuseth, E. (2011).
Rapport om scenarier for influensaepidemi i 2011, 11.januar 2011.
<http://www.fhi.no/dokumenter/acab4f1125.pdf>.
- Almaas, E. (2013). Systems biology and biological networks.
- Centers for Disease Control and Prevention (2010). Seasonal influenza (flu).
<http://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/virusqa.htm>.
- Cowling, B., Lau, M., Ho, L., Chuang, S., Tsang, T., Liu, S., Leung, P., Lo, S.,
og Lau, E. (2010). The effective reproduction number of pandemic influenza:
Prospective estimation. *Epidemiology*, 21(6). NHI Public Access.
- Det kongelige helse- og omsorgsdepartement (2013). Beredskap mot pandemisk
influensa.
[http://www.regjeringen.no/pages/38251754/PDFS/
STM201220130016000DDDPDFS.pdf](http://www.regjeringen.no/pages/38251754/PDFS/STM201220130016000DDDPDFS.pdf).
- Divisjon for smittevern (2011). Rapport om råd for vaksinasjon mot influensa
sesongen 2010/2011.
<http://www.fhi.no/dokumenter/e234b3902c.pdf>.
- DSB (2010). Ny influensa a (h1n1) 2009, gjennomgang av erfaringene i norge.

- Dushoff, J., Viboud, C., Simonsen, L., Miller, M., Loeb, M., og Earn, D. (2007). Vaccinating to protect a vulnerable subpopulation. *PloS Med*, 4(5).
- Eastwood, K., Durrheim, D. N., Jones, A., og Butler, M. (2010). Acceptance of pandemic (h1n1) 2009 influenza vaccination by the Australian public. *The Medical Journal of Australia*, 192(1):33 – 36.
- FHI (2009). Faktahefte om vaksine mot pandemisk influensa – pandemrix. <http://www.fhi.no/dav/f81e5aec12.pdf>.
- Folkehelseinstituttet (2008). Plan for massevaksinasjon mot pandemisk influensa i kommuner. <http://www.fhi.no/dav/c8feefbfd5.pdf>.
- Folkehelseinstituttet (2009). Risikovurdering om ny influensa a(h1n1) - svineinfluensa. <http://www.fhi.no/artikler/?id=76879>.
- Freiesleben de Blasio, B. F., Iversen, B. G., og Tomba, G. S. (2012). Effect of vaccines and antivirals during the major 2009 a(h1n1) pandemic wave in Norway - and the influence of vaccination timing. *PloS ONE*, 7(1).
- Glasser, J., Feng, Z., Moylan, A., Valle, S. D., og Castillo-Chavez, C. (2012). Mixing in age-structured population models of infectious diseases. *Mathematical Biosciences*, 235(1):1 – 7.
- Glasser, J., Taneri, D., Feng, Z., Chuang, J.-H., Tüll, P., Thompson, W., Mason McCauley, M., og Alexander, J. (2010). Evaluation of targeted influenza vaccination strategies via population modeling. *PLoS ONE*, 5(9):e12777. Public Library of Science.
- Goel, V. og Grossmann, I. E. (2006). A class of stochastic programs with decision dependent uncertainty. *Mathematical Programming*, 108(2-3):355–394. Springer-Verlag.
- Haftka, R. T. og Gürdal, Z. (1992). *Elements of Structural Optimization*, vol. 11. Springer Netherlands.

- Harg, P., Samdal, H., og Simensen, A. (2012). Bivirkningsrapport. <http://www.relis.no/Bivirkninger/~media/RELIS/Innhold/Bivirkninger/Arssrapporter%20bivirkninger/Bivirkningsrapport%202012.ashx>.
- Hellemo, L., Tomasgard, A., og Barton, P. I. (2013). Stochastic programs with decision dependent probabilities.
- Helsedirektoratet (2012). Kapittel 10 personell og senger i somatisk spesialisthelsetjeneste. <http://www.helsedirektoratet.no/tall-analyse/samdata/datagrunnlag/Documents/Definisjoner%20og%20grunnlagsdata%202012/Kap%2010%20Grunnlagsdata%20Personell%20og%20senger%20i%20somatisk%20spesialisthelsetjeneste.xlsx>.
- Hem, K. (2003). Kostnadene ved sykefravær. <http://tidsskriftet.no/article/847084>.
- Hem, K. (2011). Bedriftenes kostnader ved sykefravær. <http://www.sintef.no/uploadpages/274393/Kostnader%20sykefrav2011.pdf>.
- Huseby, B. M., Gjøen, I. J., Sundet, I. B., Rønningen, L., Pedersen, M., Mehus, K. H., Sitter, M., Pedersen, P. B., Bremnes, R., Nilsen, S. M., Lillehaug, S., og Saltved, T. (2012). Samdata spesialisthelsetjenesten 2012. <http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/samdata-2012/Publikasjoner/samdata-spesialisthelsetjenesten-2012.pdf>.
- Irish Pharmaceutical Healthcare Association (2014). Vaccine development cycle. <http://www.ipha.ie/alist/vaccine-development-cycle.aspx>.
- Iversen, B. G. (2010). Svineinfluensa – status for pandemien. <http://www.fhi.no/dokumenter/eb9868c828.pdf>.
- Jacquez, J. og O'Neill, P. (1992). Reproduction numbers and thresholds in stochastic epidemic models: Homogenous populations. *Mathematical Biosciences*, 107(2).

- Jennum, P., Knudsen, S., og Kjellberg, J. (2009). The economic consequences of narcolepsy. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 5:240–245.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2699169/?report=classic>.
- Jonsbråten, T. (1998). Optimization models for petroleum field exploitation. Norwegian School of Economics and Business Administration.
- Kermack, W. O. og McKendrick, A. G. (1927). A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A*, 115(772):700–721.
- Kvamme, K. (2009). Norge skal kjøpe 400 nye respiratorer. <http://www.vl.no/samfunn/norge-skal-kj%C3%B8pe-400-nye-respiratorer-1.44921>.
- Larson, R. C. og Teytelman, A. (2012). Modeling the effects of H1N1 influenza vaccine distribution in the united states. *Value in Health*, 15(1):158 – 166.
- Lunden, C. L., Njøten, H. K., og Skogen, C. M. (2013). Optimal vaksinasjonsstrategi ved pandemiutbrudd.
- Lundgren, J., Rönnqvist, M., og Värbrand, P. (2012). *Optimization*. Studentlitteratur AB, 1 edition.
- Maggioni, F. og Wallace, S. (2012). Analyzing the quality of the expected value solution in stochastic programming. *Annals of Operations Research*, 200(1):37–54. Springer US.
- Mossong, J., Hens, N., Beutels, P., Auranen, K., Mikolajczyk, R., Massari, M., Salmaso, S., Tomba, G., Wallinga, J., Heijne, J., Sadkowska-Todys, M., Rosinska, M., og Edmunds, W. (2008). Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PloS Med*, 5(3).
- NAV (2014). Sykt barn eller familie.
<https://www.nav.no/Helse/Sykt+barn+eller+familie>.

Norsk pasientskadeerstatning (2013). Pandemrix: Nye studier kan gi ersoning for flere voksne.

<http://www.npe.no/no/0m-NPE/Aktuelt/Pandemrix-Nye-studier-kan-\fore-til-erstatning-for-enda-flere-erstatningssokere/>.

Norsk Sykepleierforbund (2013). Tall og fakta om sykepleiere.

<https://www.nsf.no/Content/1312937/2013-Statistikkhefte%5B1%5D.pdf.pdf>.

NRKnyheter (2009). Norge skal kjøpe 400 nye respiratorer.

<http://www.nrk.no/norge/norge-skal-kjope-400-nye-respirator-1.6719684>.

OptiToolbox (2014). Quadratic programming. <http://www.i2c2.aut.ac.nz/Wiki/OPTI/index.php/Probs/QP>.

Pflug, G. C. (1990). On-line optimization of simulated markovian processes. *Mathematics of Operations Research*, 15(3):pp. 381–395. INFORMS.

Ryoo, H. og Sahinidis, N. (1996). A branch-and-reduce approach to global optimization. *Journal of Global Optimization*, 8(2):107–138. Kluwer Academic Publishers.

Sahinidis, N. (1996). Baron: A general purpose global optimization software package. *Journal of Global Optimization*, 8(2):201–205. Kluwer Academic Publishers.

Shapiro, A., Dentcheva, D., og Ruszczyński, A. (2009). *Lectures on Stochastic Programming*. Society for Industrial and Applied Mathematics.

Statistisk sentralbyrå (2014a). Demografisk bilde av norske barn.

<http://www.ssb.no/a/barnogunge/2012/bef/>.

Statistisk sentralbyrå (2014b). Døde, 2013.

<http://www.ssb.no/dode//main.html>.

- Statistisk sentralbyrå (2014c). Folkemengden.
<https://www.ssb.no/statistikkbanken/selecttable/hovedtabellHjem.asp?KortNavnWeb=folkemengde&CMSSubjectArea=befolkning&checked=true>.
- Store Norske Leksikon (2013a). Epidemi.
<http://snl.no/epidemi>.
- Store Norske Leksikon (2013b). Pandemi.
<http://snl.no/.search?query=pandemi&search=%E2%86%92>.
- Store Norske Leksikon (2013c). Vaksine.
<http://snl.no/vaksine>.
- Svanberg, K. og Royal Institution of Technology Stockholm (1981). *On Local and Global Minima in Structural Optimization*. Defense Technical Information Center.
- Tanner, M. W., Sattenspiel, L., og Ntaimo, L. (2008). Finding optimal vaccination strategies under parameter uncertainty using stochastic programming. *Mathematical Biosciences*, 215(2):144 – 151.
- Taubenberger, J. K., Baltimore, D., Doherty, P. C., Markel, H., Morens, D. M., Webster, R. G., og Wilson, I. A. (2012). Reconstruction of the 1918 influenza virus: Unexpected rewards from the past. *mBio*, 3(5).
- Tawarmalani, M. og Sahinidis, N. V. (2005). A polyhedral branch-and-cut approach to global optimization. *Math. Program.*, 103(2):225–249. Springer-Verlag New York, Inc., Secaucus, NJ, USA.
- TV2 Nyheter (2009). Egen svineinfluenavaksine til eliten.
<http://www.tv2.no/nyheter/utenriks/egen-influensavaksine-for-\eliten-2962198.html#.UqwsNvRDtHU>.
- Vaccines.gov (2013). Community immunity.
<http://www.vaccines.gov/basics/protection>.

-
- Walpole, R., Myers, R., Myers, S., og Ye, K. (2007). *Probability and Statistics for Engineers and Scientists*. Pearson Prentice Hall, 8 edition.
- Xue, Y., Kristiansen, I. S., og de Blasio, B. F. (2010). Modeling the cost of influenza: the impact of missing costs of unreported complications and sick leave. *BMC Public Health*, 10.

Tillegg A

Matematiske modeller

A.1 Deterministisk modell

Sett

- T Sett av tidsperioder (indeks t)
 G Sett av grupper (indeks g)

Parametere

- Q^S Sykehuskapasitet per periode
 Q_t^V Vaksinetilgang i periode t
 Q^H Kapasitet på helsepersonell per periode
 Q^{IB} Kapasitet for intensivbehandling per periode
- C^S Sykehuskostnad per opphold
 C^H Kostnad grunnet helsepersonell per vaksine
 C^V Vaksinekostnad
 C_g^F Fraværkostnad per syke person i gruppe g
 C_g^B Bivirkningskostnad per person som får alvorlige bivirkninger i gruppe g
 C^{IB} Kostnad ved å utvide intensivbehandlingsskapasitet med én enhet
- K_g^B Andel av vaksinerte i gruppe g som får alvorlige bivirkninger
 K_g^S Andel av syke i gruppe g som må på sykehus
 K_g^{IB} Andel av sykehuspasienter i gruppe g som må ha intensivbehandling
- A_g^M Antall mottakelige initielt i gruppe g
 A_g^S Antall syke initielt i gruppe g
 A_g^I Antall immune initielt i gruppe g
- N_g Antall personer i gruppe g
 U_{gj} Andelen av gruppe g sine kontakter som er med gruppe j
 γ_g Gjennomsnittlig antall kontakter per person i gruppe g

β_g	Sannsynlighet for smitte ved kontakt for gruppe g
I	Immunitetsgrad oppnådd ved vaksinerings

Variable

a_{gt}^M	Antall <i>mottakelige</i> mennesker i gruppe g , tidsperiode t
a_{gt}^S	Antall <i>syke</i> mennesker i gruppe g , tidsperiode t
a_{gt}^I	Antall <i>immune</i> mennesker i gruppe g , tidsperiode t
λ_{gt}	Andel av gruppe g som risikerer å bli smittet i periode t

Beslutningsvariable

y_{gt}	Antall som skal vaksineres i gruppe g , tidsperiode t
q^{IB}	Antall plasser man ønsker å utvide kapasiteten for intensivbehandling med

$$\min \sum_{g \in G} \sum_{t \in T} [(C^V + C^H + C_g^B K_g^B) y_{gt} + (C_g^F + C^S K_g^S) a_{gt}^S] + C^{IB} q^{IB} \quad (\text{A.1})$$

s.t.:

$$a_{gt}^I = A_g^I \quad \forall g \in G, t = 1 \quad (\text{A.2})$$

$$a_{gt}^M = A_g^M \quad \forall g \in G, t = 1 \quad (\text{A.3})$$

$$a_{gt}^S = A_g^S \quad \forall g \in G, t = 1 \quad (\text{A.4})$$

$$a_{gt}^I = a_{g(t-1)}^I + a_{g(t-1)}^S + I y_{g(t-1)} \quad \forall g \in G, t \in \{2, 3, \dots, T\} \quad (\text{A.5})$$

$$a_{gt}^M = a_{g(t-1)}^M - I y_{g(t-1)} - a_{gt}^S \quad \forall g \in G, t \in \{2, 3, \dots, T\} \quad (\text{A.6})$$

$$a_{gt}^S = \lambda_{g(t-1)} a_{g(t-1)}^M \quad \forall g \in G, t \in \{2, 3, \dots, T\} \quad (\text{A.7})$$

$$\lambda_{gt} = \gamma_g \beta_g \sum_{j \in G} U_{gj} \frac{a_{jt}^S}{N_j} \quad \forall g \in G, t \in T \quad (\text{A.8})$$

$$\sum_{g \in G} y_{gt} \leq \min\{Q_t^V, Q^H\} \quad \forall t \in T \quad (\text{A.9})$$

$$\sum_{g \in G} K_g^S a_{gt}^S \leq Q^S \quad \forall t \in T \quad (\text{A.10})$$

$$\sum_{g \in G} K^{IB} K_g^S a_{gt}^S - q^{IB} \leq Q^{IB} \quad \forall t \in T \quad (\text{A.11})$$

$$0 \leq y_{gt} \leq A_g^M \quad \forall g \in G, t \in T \quad (\text{A.12})$$

$$q^{IB} \geq 0 \quad (\text{A.13})$$

A.2 Effekt som usikker parameter

A.2.1 Stokastisk tostegsmodell med eksogen usikkerhet

Sett

T	Sett av tidsperioder (indeks t)
G	Sett av grupper (indeks g)
Ω	Sett av smitteutfall for viruset (indeks ω)
Θ	Sett av effektutfall for vaksinen (indeks θ)

Parametere

Q^S	Sykehuskapasitet per periode
Q^{V1}	Vaksinetilgang totalt i steg 1
Q_t^{V2}	Vaksinetilgang i steg 2, tidsperiode t
Q^{H1}	Kapasitet på helsepersonell totalt i steg 1
Q^{H2}	Kapasitet på helsepersonell per periode i steg 2
Q^{IB}	Initiell kapasitet for intensivbehandling
C^S	Sykehuskostnad per opphold
C^H	Kostnad grunnet helsepersonell per vaksine
C^V	Vaksinekostnad
C_g^F	Fraværkostnad per syke person i gruppe g
C_g^B	Bivirkningskostnad per person som får alvorlige bivirkninger i gruppe g
C^{IB}	Kostnad ved å utvide intensivbehandlingskapasitet med én enhet
K_g^B	Andel av de vaksinerte i gruppe g som får alvorlige bivirkninger
K_g^S	Andel av syke i gruppe g som må på sykehus
K_g^{IB}	Andel av sykehuspasienter i gruppe g som må ha intensivbehandling
N_g	Antall personer i gruppe g

A_g^M	Antall mottakelige i gruppe g initielt i steg 1
A_g^I	Antall immune i gruppe g initielt i steg 1
$A_{g\omega}^{S2}$	Antall syke initielt i steg 2, smitteutfall ω for gruppe g
$A_{g\omega}^{STOT}$	Antall syke totalt før steg 2, smitteutfall ω for gruppe g
U_{gj}	Andelen av gruppe g sine kontakter som er med gruppe j
γ_g	Gjennomsnittlig antall kontakter per person i gruppe g
$\beta_{g\omega}$	Sannsynlighet for smitte ved kontakt for gruppe g ved smitteutfall ω
E_θ	Vaksineeffekt ved effektutfall θ
P_ω	Sannsynlighet for smitteutfall ω
P_θ	Sannsynlighet for effektutfall θ

Variable

$a_{gt\omega\theta}^M$	Antall <i>mottakelige</i> mennesker i gruppe g , tidsperiode t , scenario (ω, θ)
$a_{gt\omega\theta}^S$	Antall <i>syke</i> mennesker i gruppe g , tidsperiode t , scenario (ω, θ)
$a_{gt\omega\theta}^I$	Antall <i>immune</i> mennesker i gruppe g , tidsperiode t , scenario (ω, θ)
$\lambda_{gt\omega\theta}$	Andel av gruppe g som risikerer å bli smittet i periode t , scenario (ω, θ)

Beslutningsvariable

x_g	Antall som skal vaksineres i gruppe g , steg 1
$y_{gt\omega\theta}$	Antall som skal vaksineres i gruppe g , steg 2, periode t , scenario (ω, θ)
q^{IB}	Antall plasser man ønsker å utvide kapasiteten for intensivbehandling med

$$\begin{aligned}
\min \quad & \sum_{g \in G} (C^V + C^H + C_g^B K_g^B) x_g + C^{IB} q^{IB} \\
& + \sum_{g \in G} \sum_{t \in T} \sum_{\omega \in \Omega} \sum_{\theta \in \Theta} P_\omega P_\theta [(C^V + C^H + C_g^B K_g^B) y_{gt\omega\theta} + (C_g^F + C^S K_g^S) a_{gt\omega\theta}^S] \\
& + \sum_{g \in G} \sum_{\omega \in \Omega} P_\omega A_{g\omega}^{STOT} (C_g^F + C^S K_g^S)
\end{aligned} \tag{A.14}$$

s.t.:

$$a_{gt\omega\theta}^I = A_g^I + A_{g\omega}^{STOT} + x_g E_\theta \quad t = 1, \forall g \in G, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta \tag{A.15}$$

$$a_{gt\omega\theta}^M = A_g^M - A_{g\omega}^{STOT} - x_g E_\theta \quad t = 1, \forall g \in G, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta \tag{A.16}$$

$$a_{gt\omega\theta}^S = A_{g\omega}^{S2} \quad t = 1, \forall g \in G, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta \tag{A.17}$$

$$\begin{aligned}
a_{gt\omega\theta}^I &= a_{g(t-1)\omega\theta}^I + a_{g(t-1)\omega\theta}^S + y_{g(t-1)\omega\theta} E_\theta \\
&\quad \forall t \in \{2, 3, \dots, T\}, g \in G, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta
\end{aligned} \tag{A.18}$$

$$\begin{aligned}
a_{gt\omega\theta}^M &= a_{g(t-1)\omega\theta}^M - y_{g(t-1)\omega\theta} E_\theta - a_{gt\omega\theta}^S \\
&\quad \forall t \in \{2, 3, \dots, T\}, g \in G, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta
\end{aligned} \tag{A.19}$$

$$a_{gt\omega\theta}^S = \lambda_{g(t-1)\omega\theta} a_{g(t-1)\omega\theta}^M \quad \forall t \in \{2, 3, \dots, T\}, g \in G, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta \tag{A.20}$$

$$\lambda_{gt\omega\theta} = \gamma_g \beta_{g\omega} \sum_{j \in G} U_{gj} \frac{a_{jt\omega\theta}^S}{N_j} \quad \forall t \in T, g \in G, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta \tag{A.21}$$

$$\sum_{g \in G} x_g \leq \min\{Q^{V1}, Q^{H1}\} \quad (\text{A.22})$$

$$\sum_{g \in G} y_{gt\omega\theta} \leq \min\{Q_t^{V2}, Q^{H2}\} \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta \quad (\text{A.23})$$

$$\sum_{g \in G} K_g^S a_{gt\omega\theta}^S \leq Q^S \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta \quad (\text{A.24})$$

$$\sum_{g \in G} K_g^{IB} K_g^S a_{gt\omega\theta}^S - q^{IB} \leq Q^{IB} \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta \quad (\text{A.25})$$

$$0 \leq x_g \leq A_g^M \quad \forall g \in G \quad (\text{A.26})$$

$$0 \leq y_{gt\omega\theta} \leq A_g^M \quad \forall t \in T, g \in G, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta \quad (\text{A.27})$$

$$q^{IB} \geq 0 \quad (\text{A.28})$$

A.2.2 Endogen modell med mulighet for vaksineforskning

Sett

T	Sett av tidsperioder (indeks t)
G	Sett av grupper (indeks g)
Ω	Sett av smitteutfall for viruset (indeks ω)
Θ	Sett av effektutfall for vaksinen (indeks θ)

Parametere

Q^S	Sykehuskapasitet per periode
Q^{V1}	Vaksinetilgang totalt i steg 1
Q_t^{V2}	Vaksinetilgang i steg 2, tidsperiode t
Q^{H1}	Kapasitet på helsepersonell totalt i steg 1
Q^{H2}	Kapasitet på helsepersonell per periode i steg 2
Q^{IB}	Initiell kapasitet for intensivbehandling
C^S	Sykehuskostnad per opphold
C^H	Kostnad grunnet helsepersonell per vaksine
C^V	Vaksinekostnad
C_g^F	Fraværkostnad per syke person i gruppe g
C_g^B	Bivirkningskostnad per person som får alvorlige bivirkninger i gruppe g
C^{IB}	Kostnad ved å utvide intensivbehandlingsskapasitet med én enhet
C^α	Kostnad per investering i vaksineforskning
K_g^B	Andel av de vaksinerte i gruppe g som får alvorlige bivirkninger
K_g^S	Andel av syke i gruppe g som må på sykehus
K_g^{IB}	Andel av sykehuspasienter i gruppe g som må ha intensivbehandling
N_g	Antall personer i gruppe g
A_g^M	Antall mottakelige i gruppe g initielt i steg 1

A_g^I	Antall immune i gruppe g initielt i steg 1
$A_{g\omega}^{S2}$	Antall syke initielt i steg 2, smitteutfall ω for gruppe g
$A_{g\omega}^{STOT}$	Antall syke totalt før steg 2, smitteutfall ω for gruppe g
U_{gj}	Andelen av gruppe g sine kontakter som er med gruppe j
γ_g	Gjennomsnittlig antall kontakter per person i gruppe g
$\beta_{g\omega}$	Sannsynlighet for smitte ved kontakt for gruppe g ved smitteutfall ω
E_θ	Vaksineeffekt ved effektutfall θ
P_ω	Sannsynlighet for smitteutfall ω
$P_{0\theta}$	Initiell sannsynlighet for effektutfall θ

Variable

$a_{gt\omega\theta}^M$	Antall <i>mottakelige</i> mennesker i gruppe g , tidsperiode t , scenario (ω, θ)
$a_{gt\omega\theta}^S$	Antall <i>syke</i> mennesker i gruppe g , tidsperiode t , scenario (ω, θ)
$a_{gt\omega\theta}^I$	Antall <i>immune</i> mennesker i gruppe g , tidsperiode t , scenario (ω, θ)
$\lambda_{gt\omega\theta}$	Andel av gruppe g som risikerer å bli smittet i periode t , scenario (ω, θ)
P_θ	Sannsynlighet for effektutfall θ

Beslutningsvariable

x_g	Antall som skal vaksineres i gruppe g , steg 1
$y_{gt\omega\theta}$	Antall som skal vaksineres i gruppe g , steg 2, periode t , scenario (ω, θ)
q^{IB}	Antall plasser man ønsker å utvide kapasiteten for intensivbehandling med
α	Skaleringsfaktor som bestemmer mengde vaksineforskning

$$\begin{aligned}
& \min \sum_{g \in G} (C^V + C^H + C_g^B K_g^B) x_g + C^{IB} q^{IB} + C^\alpha (\alpha - 1) \\
& + \sum_{g \in G} \sum_{t \in T} \sum_{\omega \in \Omega} \sum_{\theta \in \Theta} P_\omega P_\theta [(C^V + C^H + C_g^B K_g^B) y_{gt\omega\theta} + (C_g^F + C^S K_g^S) a_{gt\omega\theta}^S] \\
& + \sum_{g \in G} \sum_{\omega \in \Omega} P_\omega A_{g\omega}^{STOT} (C_g^F + C^S K_g^S)
\end{aligned} \tag{A.29}$$

s.t.:

$$P_\theta = \alpha P_{0\theta} \quad \theta \in \hat{\theta}, \hat{\theta} \in \Theta \tag{A.30}$$

$$P_\theta = \frac{1 - \alpha \sum_{\theta' \in \hat{\theta}} P_{0\theta'}}{\sum_{\theta' \in \Theta \setminus \hat{\theta}} P_{0\theta'}} P_{0\theta} \quad \theta \in \Theta \setminus \hat{\theta} \tag{A.31}$$

$$\sum_{\theta \in \hat{\theta}, \hat{\theta} \in \Theta} P_\theta \leq 1 \tag{A.32}$$

$$a_{gt\omega\theta}^I = A_g^I + A_{g\omega}^{STOT} + x_g E_\theta \quad t = 1, \forall g \in G, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta \tag{A.33}$$

$$a_{gt\omega\theta}^M = A_g^M - A_{g\omega}^{STOT} - x_g E_\theta \quad t = 1, \forall g \in G, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta \tag{A.34}$$

$$a_{gt\omega\theta}^S = A_{g\omega}^{S2} \quad t = 1, \forall g \in G, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta \tag{A.35}$$

$$\begin{aligned}
a_{gt\omega\theta}^I &= a_{g(t-1)\omega\theta}^I + a_{g(t-1)\omega\theta}^S + y_{g(t-1)\omega\theta} E_\theta \\
& \forall t \in \{2, 3, \dots, T\}, g \in G, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta
\end{aligned} \tag{A.36}$$

$$a_{gt\omega\theta}^M = a_{g(t-1)\omega\theta}^M - y_{g(t-1)\omega\theta} E_\theta - a_{gt\omega\theta}^S \quad \forall t \in \{2, 3, \dots, T\}, g \in G, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta \quad (\text{A.37})$$

$$a_{gt\omega\theta}^S = \lambda_{g(t-1)\omega\theta} a_{g(t-1)\omega\theta}^M \quad \forall t \in \{2, 3, \dots, T\}, g \in G, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta \quad (\text{A.38})$$

$$\lambda_{gt\omega\theta} = \gamma_g \beta_{g\omega} \sum_{j \in G} U_{gj} \frac{a_{jt\omega\theta}^S}{N_j} \quad \forall t \in T, g \in G, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta \quad (\text{A.39})$$

$$\sum_{g \in G} x_g \leq \min\{Q^{V1}, Q^{H1}\} \quad (\text{A.40})$$

$$\sum_{g \in G} y_{gt\omega\theta} \leq \min\{Q_t^{V2}, Q^{H2}\} \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta \quad (\text{A.41})$$

$$\sum_{g \in G} K_g^S a_{gt\omega\theta}^S \leq Q^S \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta \quad (\text{A.42})$$

$$\sum_{g \in G} K_g^{IB} K_g^S a_{gt\omega\theta}^S - q^{IB} \leq Q^{IB} \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta \quad (\text{A.43})$$

$$0 \leq x_g \leq A_g^M \quad \forall g \in G \quad (\text{A.44})$$

$$0 \leq y_{gt\omega\theta} \leq A_g^M \quad \forall t \in T, g \in G, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta \quad (\text{A.45})$$

$$q^{IB} \geq 0 \quad (\text{A.46})$$

$$\alpha \geq 1 \tag{A.47}$$

A.2.3 Endogen modell med mulighet for flere vaksintyper

Sett

T	Sett av tidsperioder (indeks t)
G	Sett av grupper (indeks g)
Ω	Sett av smitteutfall for viruset (indeks ω)
Θ	Sett av effektutfall for vaksinen (indeks θ)
D	Sett av vaksintyper (indeks d)

Parametere

Q^S	Sykehuskapasitet per periode
Q_d^{V1}	Vaksinetilgang totalt i steg 1 for vaksintype d
Q_{td}^{V2}	Vaksinetilgang i steg 2, tidsperiode t for vaksintype d
Q^{H1}	Kapasitet på helsepersonell totalt i steg 1
Q^{H2}	Kapasitet på helsepersonell per periode i steg 2
Q^{IB}	Initiell kapasitet for intensivbehandling
C^S	Sykehuskostnad per opphold
C^H	Kostnad grunnet helsepersonell per vaksine
C^V	Vaksinekostnad
C_g^F	Fraværkostnad per syke person i gruppe g
C_g^B	Bivirkningskostnad per person som får alvorlige bivirkninger i gruppe g
C^{IB}	Kostnad ved å utvide intensivbehandlingskapasitet med én enhet
K_g^B	Andel av de vaksinerte i gruppe g som får alvorlige bivirkninger
K_g^S	Andel av syke i gruppe g som må på sykehus
K_g^{IB}	Andel av sykehuspasienter i gruppe g som må ha intensivbehandling
N_g	Antall personer i gruppe g

A_g^M	Antall mottakelige i gruppe g initielt i steg 1
A_g^I	Antall immune i gruppe g initielt i steg 1
$A_{g\omega}^{S2}$	Antall syke initielt i steg 2, smitteutfall ω for gruppe g
$A_{g\omega}^{STOT}$	Antall syke totalt før steg 2, smitteutfall ω for gruppe g
U_{gj}	Andelen av gruppe g sine kontakter som er med gruppe j
γ_g	Gjennomsnittlig antall kontakter per person i gruppe g
$\beta_{g\omega}$	Sannsynlighet for smitte ved kontakt for gruppe g ved smitteutfall ω
E_θ	Vaksineeffekt ved effektutfall θ
P_ω	Sannsynlighet for smitteutfall ω
$P_{\theta d}$	Sannsynlighet for effektutfall θ , vaksinetype d

Variable

$a_{gt\omega\theta}^M$	Antall <i>mottakelige</i> mennesker i gruppe g , tidsperiode t , scenario (ω, θ)
$a_{gt\omega\theta}^S$	Antall <i>syke</i> mennesker i gruppe g , tidsperiode t , scenario (ω, θ)
$a_{gt\omega\theta}^I$	Antall <i>immune</i> mennesker i gruppe g , tidsperiode t , scenario (ω, θ)
$\lambda_{gt\omega\theta}$	Andel av gruppe g som risikerer å bli smittet i periode t , scenario (ω, θ)
P_θ	Sannsynlighet for totalt effektutfall θ i befolkningen

Beslutningsvariable

x_g	Antall som skal vaksineres i gruppe g , steg 1
$y_{gt\omega\theta}$	Antall som skal vaksineres i gruppe g , steg 2, periode t , scenario (ω, θ)
q^{IB}	Antall plasser man ønsker å utvide kapasiteten for intensivbehandling
δ_d	Andel av totalt vaksinekvantum som er av vaksinetype d

$$\begin{aligned}
\min & \sum_{g \in G} \left(\sum_{d \in D} (C_d^V \delta_d) + C^H + C_g^B K_g^B \right) x_g + C^{IB} q^{IB} \\
& + \sum_{g \in G} \sum_{t \in T} \sum_{\omega \in \Omega} \sum_{\theta \in \Theta} P_\omega P_\theta \left[\left(\sum_{d \in D} (C_d^V \delta_d) + C^H + C_g^B K_g^B \right) y_{gt\omega\theta} + (C_g^F + C^S K_g^S) a_{gt\omega\theta}^S \right] \\
& + \sum_{g \in G} \sum_{\omega \in \Omega} P_\omega A_{g\omega}^{STOT} (C_g^F + C^S K_g^S)
\end{aligned} \tag{A.48}$$

s.t.:

$$P_\theta = \sum_{d \in D} \delta_d P_{\theta d} \quad \forall \theta \in \Theta \tag{A.49}$$

$$\sum_{d \in D} \delta_d = 1 \tag{A.50}$$

$$a_{gt\omega\theta}^I = A_g^I + A_{g\omega}^{STOT} + x_g E_\theta \quad t = 1, \forall g \in G, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta \tag{A.51}$$

$$a_{gt\omega\theta}^M = A_g^M - A_{g\omega}^{STOT} - x_g E_\theta \quad t = 1, \forall g \in G, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta \tag{A.52}$$

$$a_{gt\omega\theta}^S = A_{g\omega}^{S2} \quad t = 1, \forall g \in G, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta \tag{A.53}$$

$$\begin{aligned}
a_{gt\omega\theta}^I &= a_{g(t-1)\omega\theta}^I + a_{g(t-1)\omega\theta}^S + y_{g(t-1)\omega\theta} E_\theta \\
& \forall t \in \{2, 3, \dots, T\}, g \in G, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta
\end{aligned} \tag{A.54}$$

$$a_{gt\omega}^M = a_{g(t-1)\omega\theta}^M - y_{g(t-1)\omega\theta} E_\theta - a_{gt\omega\theta}^S \quad \forall t \in \{2, 3, \dots, T\}, g \in G, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta \quad (\text{A.55})$$

$$a_{gt\omega}^S = \lambda_{g(t-1)\omega\theta} a_{g(t-1)\omega\theta}^M \quad \forall t \in \{2, 3, \dots, T\}, g \in G, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta \quad (\text{A.56})$$

$$\lambda_{gt\omega} = \gamma_g \beta_{g\omega} \sum_{j \in G} U_{gj} \frac{a_{jt\omega\theta}^S}{N_j} \quad \forall t \in T, g \in G, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta \quad (\text{A.57})$$

$$\sum_{g \in G} x_g \leq Q^{H1} \quad (\text{A.58})$$

$$\sum_{g \in G} y_{gt\omega} \leq Q^{H2} \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta \quad (\text{A.59})$$

$$\sum_{g \in G} \delta_d x_g \leq Q_d^{V1} \quad \forall d \in D \quad (\text{A.60})$$

$$\sum_{g \in G} \delta_d y_{gt\omega} \leq Q_{td}^{V2} \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta \quad (\text{A.61})$$

$$\sum_{g \in G} K_g^S a_{gt\omega\theta}^S \leq Q^S \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta \quad (\text{A.62})$$

$$\sum_{g \in G} K_g^{IB} K_g^S a_{gt\omega\theta}^S - q^{IB} \leq Q^{IB} \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta \quad (\text{A.63})$$

$$0 \leq x_g \leq A_g^M \quad \forall g \in G \quad (\text{A.64})$$

$$0 \leq y_{gt\omega\theta} \leq A_g^M \quad \forall t \in T, g \in G, \omega \in \Omega, \theta \in \Theta \quad (\text{A.65})$$

$$q^{IB} \geq 0 \quad (\text{A.66})$$

$$0 \leq \delta_d \leq 1 \quad \forall d \in D \quad (\text{A.67})$$

A.2.4 Eksogen ekvivalent til endogen modell med mulighet for flere vaksintyper

Sett

T	Sett av tidsperioder (indeks t)
G	Sett av grupper (indeks g)
Ω	Sett av smitteutfall for viruset (indeks ω)
Θ	Sett av effektutfall for vaksinenw (indeks θ)
D	Sett av vaksintyper (indeks d)

Parametere

Q^S	Sykehuskapasitet per periode
Q_d^{V1}	Vaksinetilgang totalt i steg 1 for vaksintype d
Q_{td}^{V2}	Vaksinetilgang i steg 2, tidsperiode t for vaksintype d
Q^{H1}	Kapasitet på helsepersonell totalt i steg 1
Q^{H2}	Kapasitet på helsepersonell per periode i steg 2
Q^{IB}	Initiell kapasitet for intensivbehandling
C^S	Sykehuskostnad per opphold
C^H	Kostnad grunnet helsepersonell per vaksine
C^V	Vaksinekostnad
C_g^F	Fraværkostnad per syke person i gruppe g
C_g^B	Bivirkningskostnad per person som får alvorlige bivirkninger i gruppe g
C^{IB}	Kostnad ved å utvide intensivbehandlingskapasitet med én enhet
K_g^B	Andel av de vaksinerte i gruppe g som får alvorlige bivirkninger
K_g^S	Andel av syke i gruppe g som må på sykehus
K_g^{IB}	Andel av sykehuspasienter i gruppe g som må ha intensivbehandling
N_g	Antall personer i gruppe g

A_g^M	Antall mottakelige i gruppe g initielt i steg 1
A_g^I	Antall immune i gruppe g initielt i steg 1
$A_{g\omega}^{S2}$	Antall syke initielt i steg 2, smitteutfall ω for gruppe g
$A_{g\omega}^{STOT}$	Antall syke totalt før steg 2, smitteutfall ω for gruppe g
U_{gj}	Andelen av gruppe g sine kontakter som er med gruppe j
γ_g	Gjennomsnittlig antall kontakter per person i gruppe g
$\beta_{g\omega}$	Sannsynlighet for smitte ved kontakt for gruppe g ved smitteutfall ω
E_{θ_d}	Effekt ved bruk av vaksinetype d ved effektutfall θ_d
P_ω	Sannsynlighet for smitteutfall ω
P_{θ_d}	Sannsynligheten for at effektutfall θ_d inntreffer for vaksinetype d

Variable

$a_{gt\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D}^M$	Antall <i>mottakelige</i> mennesker i gruppe g , tidsperiode t , scenario $(\omega, \theta_1\theta_2\dots\theta_D)$
$a_{gt\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D}^S$	Antall <i>syke</i> mennesker i gruppe g , tidsperiode t , scenario $(\omega, \theta_1\theta_2\dots\theta_D)$
$a_{gt\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D}^I$	Antall <i>immune</i> mennesker i gruppe g , tidsperiode t , scenario $(\omega, \theta_1\theta_2\dots\theta_D)$
$\lambda_{gt\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D}$	Andel av gruppe g som risikerer å bli smittet i periode t , scenario $(\omega, \theta_1\theta_2\dots\theta_D)$
$P_{\theta_1\theta_2\dots\theta_D}$	Sannsynlighet for at effektutfall θ_1 inntreffer samtidig som $\theta_2 \dots$ og θ_D
$E_{\theta_1\theta_2\dots\theta_D}^1$	Total effekt i befolkningen i steg 1 ved å kombinere D ulike vaksinetyper
$E_{\theta_1\theta_2\dots\theta_D}^2$	Total effekt i befolkningen i steg 2 ved å kombinere D ulike vaksinetyper

Beslutningsvariable

$y_{gt\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D}$	Antall som skal vaksineres i gruppe g , periode t , scenario $(\omega, \theta_1\theta_2\dots\theta_D)$ i steg 2
x_g	Antall som skal vaksineres i gruppe g , steg 1
q^{IB}	Antall plasser man ønsker å utvide kapasiteten for intensivbehandling med
δ_d	Andel av totalt vaksinekvantum som er av vaksinetype d i steg 1
$\rho_{d\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D}$	Andel av totalt vaksinekvantum som er av vaksinetype d i steg 2 ved scenario $(\omega, \theta_1\theta_2\dots\theta_D)$

$$\begin{aligned}
\min \quad & \sum_{g \in G} \left(\sum_{d \in D} (C_d^V \delta_d) + C^H + C_g^B K_g^B \right) x_g + C^{IB} q^{IB} \\
& + \sum_{g \in G} \sum_{t \in T} \sum_{\omega \in \Omega} \sum_{\theta_d \in \Theta} P_\omega P_{\theta_1 \theta_2 \dots \theta_D} \left[\left(\sum_{d \in D} (C_d^V \rho_{d\omega \theta_1 \theta_2 \dots \theta_D}) + C^H + C_g^B K_g^B \right) y_{gt\omega \theta_1 \theta_2 \dots \theta_D} \right. \\
& \left. + (C_g^F + C^S K_g^S) a_{gt\omega \theta_1 \theta_2 \dots \theta_D}^S \right] + \sum_{g \in G} \sum_{\omega \in \Omega} P_\omega A_{g\omega}^{STOT} (C_g^F + C^S K_g^S)
\end{aligned} \tag{A.68}$$

s.t.:

$$E_{\theta_1 \theta_2 \dots \theta_D}^1 = \sum_{d \in D} \delta_d E_{\theta_d} \quad \forall \theta_d \in \Theta \tag{A.69}$$

$$\sum_{d \in D} \delta_d = 1 \tag{A.70}$$

$$E_{\omega \theta_1 \theta_2 \dots \theta_D}^2 = \sum_{d \in D} \rho_{d\omega \theta_1 \theta_2 \dots \theta_D} E_{\theta_d} \quad \forall \omega \in \Omega, \theta_d \in \Theta \tag{A.71}$$

$$\sum_{d \in D} \rho_{d\omega \theta_1 \theta_2 \dots \theta_D} = 1 \quad \forall \omega \in \Omega, \theta_d \in \Theta \tag{A.72}$$

$$P_{\theta_1 \theta_2 \dots \theta_D} = \prod_{d \in D} P_{\theta_d} \quad \forall \theta_d \in \Theta \tag{A.73}$$

$$a_{gt\omega \theta_1 \theta_2 \dots \theta_D}^I = A_g^I + A_{g\omega}^{STOT} + x_g E_{\theta_1 \theta_2 \dots \theta_D}^1 \quad t = 1, \forall g \in G, \omega \in \Omega, \theta_d \in \Theta \tag{A.74}$$

$$a_{gt\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D}^M = A_g^M - A_{g\omega}^{STOT} - x_g E_{\theta_1\theta_2\dots\theta_D}^1 \quad t = 1, \forall g \in G, \omega \in \Omega, \theta_d \in \Theta \quad (\text{A.75})$$

$$a_{gt\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D}^S = A_{g\omega}^{S2} \quad t = 1, \forall g \in G, \omega \in \Omega, \theta_d \in \Theta \quad (\text{A.76})$$

$$a_{gt\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D}^I = a_{g(t-1)\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D}^I + a_{g(t-1)\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D}^S + y_{g(t-1)\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D} E_{\theta_1\theta_2\dots\theta_D}^2 \\ \forall t \in \{2, 3, \dots, T\}, g \in G, \omega \in \Omega, \theta_d \in \Theta \quad (\text{A.77})$$

$$a_{gt\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D}^M = a_{g(t-1)\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D}^M - y_{g(t-1)\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D} E_{\theta_1\theta_2\dots\theta_D}^2 - a_{gt\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D}^S \\ \forall t \in \{2, 3, \dots, T\}, g \in G, \omega \in \Omega, \theta_d \in \Theta \quad (\text{A.78})$$

$$a_{gt\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D}^S = \lambda_{g(t-1)\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D} a_{g(t-1)\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D}^M \\ \forall t \in \{2, 3, \dots, T\}, g \in G, \omega \in \Omega, \theta_d \in \Theta \quad (\text{A.79})$$

$$\lambda_{gt\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D} = \gamma_g \beta_{g\omega} \sum_{j \in G} U_{gj} \frac{a_{jt\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D}^S}{N_j} \quad \forall t \in T, g \in G, \omega \in \Omega, \theta_d \in \Theta \quad (\text{A.80})$$

$$\sum_{g \in G} x_g \leq Q^{H1} \quad (\text{A.81})$$

$$\sum_{g \in G} y_{gt\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D} \leq Q^{H2} \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, \theta_d \in \Theta \quad (\text{A.82})$$

$$\sum_{g \in G} \delta_d x_g \leq Q_d^{V1} \quad \forall d \in D \quad (\text{A.83})$$

$$\sum_{g \in G} \rho_{d\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D} y_{gt\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D} \leq Q_{td}^{V2} \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, \theta_d \in \Theta, d \in D \quad (\text{A.84})$$

$$\sum_{g \in G} K_g^S a_{gt\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D}^S \leq Q^S \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, \theta_d \in \Theta \quad (\text{A.85})$$

$$\sum_{g \in G} K_g^{IB} K_g^S a_{gt\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D}^S - q^{IB} \leq Q^{IB} \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, \theta_d \in \Theta \quad (\text{A.86})$$

$$0 \leq x_g \leq A_g^M \quad \forall g \in G \quad (\text{A.87})$$

$$0 \leq y_{gt\omega\theta_1\theta_2\dots\theta_D} \leq A_g^M \quad \forall t \in T, g \in G, \omega \in \Omega, \theta_d \in \Theta \quad (\text{A.88})$$

$$q^{IB} \geq 0 \quad (\text{A.89})$$

$$0 \leq \delta_d \leq 1 \quad (\text{A.90})$$

A.3 Respons som usikker parameter

A.3.1 Stokastisk tostegsmodell med eksogen usikkerhet

Sett

T	Sett av tidsperioder (indeks t)
G	Sett av grupper (indeks g)
Ω	Sett av smitteutfall for viruset (indeks ω)
Υ	Sett av reponsutfall for befolkningen ved vaksinerings (indeks v)

Parametere

Q^S	Sykehuskapasitet per periode
Q^{V1}	Vaksinetilgang totalt i steg 1
Q_t^{V2}	Vaksinetilgang i steg 2, tidsperiode t
Q^{H1}	Kapasitet på helsepersonell totalt i steg 1
Q^{H2}	Kapasitet på helsepersonell per periode i steg 2
Q^{IB}	Initiell kapasitet for intensivbehandling
C^S	Sykehuskostnad per opphold
C^H	Kostnad grunnet helsepersonell per vaksine
C^V	Vaksinekostnad
C_g^F	Fraværkostnad per syke person i gruppe g
C_g^B	Bivirkningskostnad per person som får alvorlige bivirkninger i gruppe g
C^{IB}	Kostnad ved å utvide intensivbehandlingskapasitet med én enhet
K_g^B	Andel av de vaksinerte i gruppe g som får alvorlige bivirkninger
K_g^S	Andel av syke i gruppe g som må på sykehus
K_g^{IB}	Andel av sykehuspasienter i gruppe g som må ha intensivbehandling
N_g	Antall personer i gruppe g

A_g^M	Antall mottakelige i gruppe g initielt i steg 1
A_g^I	Antall immune i gruppe g initielt i steg 1
$A_{g\omega}^{S2}$	Antall syke initielt i steg 2, smitteutfall ω for gruppe g
$A_{g\omega}^{STOT}$	Antall syke totalt før steg 2, smitteutfall ω for gruppe g
U_{gj}	Andelen av gruppe g sine kontakter som er med gruppe j
γ_g	Gjennomsnittlig antall kontakter per person i gruppe g
$\beta_{g\omega}$	Sannsynlighet for smitte ved kontakt for gruppe g ved smitteutfall ω
R_{gv}	Respons på vaksine for responsutfall v , gruppe g
P_ω	Sannsynlighet for smitteutfall ω
P_v	Sannsynlighet for responsutfall v

Variable

$a_{gt\omega v}^M$	Antall <i>mottakelige</i> mennesker i gruppe g , tidsperiode t , scenario (ω, v)
$a_{gt\omega v}^S$	Antall <i>syke</i> mennesker i gruppe g , tidsperiode t , scenario (ω, v)
$a_{gt\omega v}^I$	Antall <i>immune</i> mennesker i gruppe g , tidsperiode t , scenario (ω, v)
$\lambda_{gt\omega v}$	Andel av gruppe g som risikerer å bli smittet i periode t , scenario (ω, v)

Beslutningsvariable

x_g	Antall som skal vaksineres i gruppe g , steg 1
$y_{gt\omega v}$	Antall som skal vaksineres i gruppe g , steg 2, periode t , scenario (ω, v)
q^{IB}	Antall plasser man ønsker å utvide kapasiteten for intensivbehandling med

$$\begin{aligned}
& \min \sum_{g \in G} (C^V + C^H + C_g^B K_g^B) x_g + C^{IB} q^{IB} \\
& + \sum_{g \in G} \sum_{t \in T} \sum_{\omega \in \Omega} \sum_{v \in \Upsilon} P_\omega P_v [(C^V + C^H + C_g^B K_g^B) y_{gt\omega v} + (C_g^F + C^S K_g^S) a_{gt\omega v}^S] \\
& + \sum_{g \in G} \sum_{\omega \in \Omega} P_\omega A_{g\omega}^{STOT} (C_g^F + C^S K_g^S)
\end{aligned} \tag{A.91}$$

s.t.:

$$a_{gt\omega v}^I = A_g^I + A_{g\omega}^{STOT} + x_g R_{gv} \quad t = 1, \forall g \in G, \omega \in \Omega, v \in \Upsilon \tag{A.92}$$

$$a_{gt\omega v}^M = A_g^M - A_{g\omega}^{STOT} - x_g R_{gv} \quad t = 1, \forall g \in G, \omega \in \Omega, v \in \Upsilon \tag{A.93}$$

$$a_{gt\omega v}^S = A_{g\omega}^{S2} \quad t = 1, \forall g \in G, \omega \in \Omega, v \in \Upsilon \tag{A.94}$$

$$\begin{aligned}
a_{gt\omega v}^I &= a_{g(t-1)\omega v}^I + a_{g(t-1)\omega v}^S + y_{g(t-1)\omega v} R_{gv} \\
&\quad \forall t \in \{2, 3, \dots, T\}, g \in G, \omega \in \Omega, v \in \Upsilon
\end{aligned} \tag{A.95}$$

$$\begin{aligned}
a_{gt\omega v}^M &= a_{g(t-1)\omega v}^M - y_{g(t-1)\omega v} R_{gv} - a_{gt\omega v}^S \\
&\quad \forall t \in \{2, 3, \dots, T\}, g \in G, \omega \in \Omega, v \in \Upsilon
\end{aligned} \tag{A.96}$$

$$a_{gt\omega v}^S = \lambda_{g(t-1)\omega v} a_{g(t-1)\omega v}^M \quad \forall t \in \{2, 3, \dots, T\}, g \in G, \omega \in \Omega, v \in \Upsilon \tag{A.97}$$

$$\lambda_{gt\omega v} = \gamma_g \beta_{g\omega} \sum_{j \in G} U_{gj} \frac{a_{jt\omega v}^S}{N_j} \quad \forall t \in T, g \in G, \omega \in \Omega, v \in \Upsilon \tag{A.98}$$

$$\sum_{g \in G} x_g \leq \min\{Q^{V1}, Q^{H1}\} \quad (\text{A.99})$$

$$\sum_{g \in G} y_{gt\omega v} \leq \min\{Q_t^{V2}, Q^{H2}\} \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, v \in \Upsilon \quad (\text{A.100})$$

$$\sum_{g \in G} K_g^S a_{gt\omega v}^S \leq Q^S \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, v \in \Upsilon \quad (\text{A.101})$$

$$\sum_{g \in G} K_g^{IB} K_g^S a_{gt\omega v}^S - q^{IB} \leq Q^{IB} \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, v \in \Upsilon \quad (\text{A.102})$$

$$0 \leq x_g \leq A_g^M \quad \forall g \in G \quad (\text{A.103})$$

$$0 \leq y_{gt\omega v} \leq A_g^M \quad \forall t \in T, g \in G, \omega \in \Omega, v \in \Upsilon \quad (\text{A.104})$$

$$q^{IB} \geq 0 \quad (\text{A.105})$$

A.3.2 Stokastisk tostegsmodell med endogen usikkerhet

Sett

T	Sett av tidsperioder (indeks t)
G	Sett av grupper (indeks g)
Ω	Sett av smitteutfall for viruset (indeks ω)
Υ	Sett av reponsutfall for befolkningen ved vaksinerings (indeks v)

Parametere

Q^S	Sykehuskapasitet per periode
Q^{V1}	Vaksinetilgang totalt i steg 1
Q_t^{V2}	Vaksinetilgang i steg 2, tidsperiode t
Q^{H1}	Kapasitet på helsepersonell totalt i steg 1
Q^{H2}	Kapasitet på helsepersonell per periode i steg 2
Q^{IB}	Initiell kapasitet for intensivbehandling
C^S	Sykehuskostnad per opphold
C^H	Kostnad grunnet helsepersonell per vaksine
C^V	Vaksinekostnad
C_g^F	Fraværkostnad per syke person i gruppe g
C_g^B	Bivirkningskostnad per person som får alvorlige bivirkninger i gruppe g
C^{IB}	Kostnad ved å utvide intensivbehandlingsskapasitet med én enhet
K_g^B	Andel av de vaksinerte i gruppe g som får alvorlige bivirkninger
K_g^S	Andel av syke i gruppe g som må på sykehus
K_g^{IB}	Andel av sykehuspasienter i gruppe g som må ha intensivbehandling
N_g	Antall personer i gruppe g
A_g^M	Antall mottakelige i gruppe g initielt i steg 1
A_g^I	Antall immune i gruppe g initielt i steg 1

$A_{g\omega}^{S2}$	Antall syke initielt i steg 2, smitteutfall ω for gruppe g
$A_{g\omega}^{STOT}$	Antall syke totalt før steg 2, smitteutfall ω for gruppe g
U_{gj}	Andelen av gruppe g sine kontakter som er med gruppe j
γ_g	Gjennomsnittlig antall kontakter per person i gruppe g
$\beta_{g\omega}$	Sannsynlighet for smitte ved kontakt for gruppe g ved smitteutfall ω
R_{gv}	Respons på vaksine for responsutfall v , gruppe g
P_ω	Sannsynlighet for smitteutfall ω
P_{gv}	Sannsynlighet for responsutfall v for gruppe g

Variable

$a_{gt\omega v}^M$	Antall <i>mottakelige</i> mennesker i gruppe g , tidsperiode t , scenario (ω, v)
$a_{gt\omega v}^S$	Antall <i>syke</i> mennesker i gruppe g , tidsperiode t , scenario (ω, v)
$a_{gt\omega v}^I$	Antall <i>immune</i> mennesker i gruppe g , tidsperiode t , scenario (ω, v)
$\lambda_{gt\omega v}$	Andel av gruppe g som risikerer å bli smittet i periode t , scenario (ω, v)
P_v	Sannsynlighet for responsutfall v for totalbefolkningen

Beslutningsvariable

x^{TOT}	Antall som skal vaksineres totalt i steg 1
x_g	Antall som skal vaksineres i gruppe g , steg 1
$y_{t\omega v}^{TOT}$	Totalt antall som skal vaksineres i steg 2, periode t , scenario (ω, v)
$y_{gt\omega v}$	Antall som skal vaksineres i gruppe g , steg 2, periode t , scenario (ω, v)
q^{IB}	Antall plasser man ønsker å utvide kapasiteten for intensivbehandling med
ϕ_g	Andel av totalt antall vaksinerte som tilhører gruppe g

$$\begin{aligned}
& \min \sum_{g \in G} (C^V + C^H + C_g^B K_g^B) x_g + C^{IB} q^{IB} \\
& + \sum_{g \in G} \sum_{t \in T} \sum_{\omega \in \Omega} \sum_{v \in \Upsilon} P_\omega P_v [(C^V + C^H + C_g^B K_g^B) y_{gt\omega v} + (C_g^F + C^S K_g^S) a_{gt\omega v}^S] \\
& + \sum_{g \in G} \sum_{\omega \in \Omega} P_\omega A_{g\omega}^{STOT} (C_g^F + C^S K_g^S)
\end{aligned} \tag{A.106}$$

s.t.:

$$P_v = \sum_{g \in G} \phi_g P_{gv} \quad \forall v \in \Upsilon \tag{A.107}$$

$$\sum_{g \in G} \phi_g = 1 \tag{A.108}$$

$$\phi_g x^{TOT} = x_g \quad \forall g \in G \tag{A.109}$$

$$\sum_{g \in G} x_g = x^{TOT} \tag{A.110}$$

$$\phi_g y_{t\omega v}^{TOT} = y_{gt\omega v} \quad \forall t \in T, g \in G, \omega \in \Omega, v \in \Upsilon \tag{A.111}$$

$$\sum_{g \in G} y_{gt\omega v} = y_{t\omega v}^{TOT} \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, v \in \Upsilon \tag{A.112}$$

$$a_{gt\omega v}^I = A_g^I + A_{g\omega}^{STOT} + x_g R_v \quad t = 1, \forall g \in G, \omega \in \Omega, v \in \Upsilon \tag{A.113}$$

$$a_{gt\omega v}^M = A_g^M - A_{g\omega}^{STOT} - x_g R_v \quad t = 1, \forall g \in G, \omega \in \Omega, v \in \Upsilon \quad (\text{A.114})$$

$$a_{gt\omega v}^S = A_{g\omega}^{S2} \quad t = 1, \forall g \in G, \omega \in \Omega, v \in \Upsilon \quad (\text{A.115})$$

$$a_{gt\omega v}^I = a_{g(t-1)\omega v}^I + a_{g(t-1)\omega v}^S + y_{g(t-1)\omega v} R_v \quad (\text{A.116})$$

$$\forall t \in \{2, 3, \dots, T\}, g \in G, \omega \in \Omega, v \in \Upsilon$$

$$a_{gt\omega v}^M = a_{g(t-1)\omega v}^M - y_{g(t-1)\omega v} R_v - a_{gt\omega v}^S \quad (\text{A.117})$$

$$\forall t \in \{2, 3, \dots, T\}, g \in G, \omega \in \Omega, v \in \Upsilon$$

$$a_{gt\omega v}^S = \lambda_{g(t-1)\omega v} a_{g(t-1)\omega v}^M \quad \forall t \in \{2, 3, \dots, T\}, g \in G, \omega \in \Omega, v \in \Upsilon \quad (\text{A.118})$$

$$\lambda_{gt\omega v} = \gamma_g \beta_{g\omega} \sum_{j \in G} U_{gj} \frac{a_{jt\omega v}^S}{N_j} \quad \forall t \in T, g \in G, \omega \in \Omega, v \in \Upsilon \quad (\text{A.119})$$

$$x^{TOT} \leq \min\{Q^{V1}, Q^{H1}\} \quad (\text{A.120})$$

$$y_{t\omega v}^{TOT} \leq \min\{Q_t^{V2}, Q^{H2}\} \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, v \in \Upsilon \quad (\text{A.121})$$

$$\sum_{g \in G} K_g^S a_{gt\omega v}^S \leq Q^S \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, v \in \Upsilon \quad (\text{A.122})$$

$$\sum_{g \in G} K_g^{IB} K_g^S a_{gt\omega v}^S - q^{IB} \leq Q^{IB} \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, v \in \Upsilon \quad (\text{A.123})$$

$$0 \leq x_g \leq A_g^M \quad \forall g \in G \quad (\text{A.124})$$

$$0 \leq y_{gt\omega v} \leq A_g^M \quad \forall t \in T, g \in G, \omega \in \Omega, v \in \Upsilon \quad (\text{A.125})$$

$$0 \leq y_{t\omega v}^{TOT} \leq \sum_{g \in G} A_g^M \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, v \in \Upsilon \quad (\text{A.126})$$

$$0 \leq \phi_g \leq 1 \quad \forall g \in G \quad (\text{A.127})$$

$$q^{IB} \geq 0 \quad (\text{A.128})$$

A.4 Villighet som usikker parameter

A.4.1 Stokastisk tostegsmodell med eksogen usikkerhet

Sett

T	Sett av tidsperioder (indeks t)
Ω	Sett av smitteutfall for viruset (indeks ω)
E	Sett av utfall for villighet til å ta vaksinen (indeks ϵ)
G	Sett av grupper (indeks g)

Parametere

Q^S	Sykehuskapasitet per periode
Q^{V1}	Vaksinetilgang totalt i steg 1
Q_t^{V2}	Vaksinetilgang i steg 2, tidsperiode t
Q^{H1}	Kapasitet på helsepersonell totalt i steg 1
Q^{H2}	Kapasitet på helsepersonell per periode i steg 2
Q^{IB}	Initiell kapasitet for intensivbehandling
C^S	Sykehuskostnad per opphold
C^H	Kostnad grunnet helsepersonell per vaksine
C^V	Vaksinekostnad
C_g^F	Fraværkostnad per syke person i gruppe g
C_g^B	Bivirkningskostnad per person som får alvorlige bivirkninger i gruppe g
C^{IB}	Kostnad ved å utvide intensivbehandlingsskapasitet med én enhet
K_g^B	Andel av de vaksinerte i gruppe g som får alvorlige bivirkninger
K_g^S	Andel av syke i gruppe g som må på sykehus
K_g^{IB}	Andel av sykehuspasienter i gruppe g som må ha intensivbehandling
N_g	Antall personer i gruppe g

A_g^M	Antall mottakelige i gruppe g initielt i steg 1
A_g^I	Antall immune i gruppe g initielt i steg 1
$A_{g\omega}^{S2}$	Antall syke initielt i steg 2, smitteutfall ω for gruppe g
$A_{g\omega}^{STOT}$	Antall syke totalt før steg 2, smitteutfall ω for gruppe g
U_{gj}	Andelen av gruppe g sine kontakter som er med gruppe j
γ_g	Gjennomsnittlig antall kontakter per person i gruppe g
$\beta_{g\omega}$	Sannsynlighet for smitte ved kontakt for gruppe g ved smitteutfall ω
$W_{g\epsilon}$	Villighet til å ta vaksinen ved villighetsutfall ϵ for gruppe g
P_ω	Sannsynlighet for smitteutfall ω
P_ϵ	Sannsynlighet for villighetsutfall ϵ

Variable

$a_{gt\omega\epsilon}^M$	Antall <i>mottakelige</i> mennesker i gruppe g , tidsperiode t , scenario (ω, ϵ)
$a_{gt\omega\epsilon}^S$	Antall <i>syke</i> mennesker i gruppe g , tidsperiode t , scenario (ω, ϵ)
$a_{gt\omega\epsilon}^I$	Antall <i>immune</i> mennesker i gruppe g , tidsperiode t , scenario (ω, ϵ)
$\lambda_{gt\omega\epsilon}$	Andel av gruppe g som risikerer å bli smittet i periode t , scenario (ω, ϵ)

Beslutningsvariable

x_g	Antall som skal vaksineres i gruppe g , steg 1
$y_{gt\omega\epsilon}$	Antall som skal vaksineres i gruppe g , steg 2, periode t , scenario (ω, ϵ)
q^{IB}	Antall plasser man ønsker å utvide kapasiteten for intensivbehandling

$$\begin{aligned}
\min \quad & \sum_{g \in G} (C^V + C^H + C_g^B K_g^B) x_g + C^{IB} q^{IB} \\
& + \sum_{g \in G} \sum_{t \in T} \sum_{\omega \in \Omega} \sum_{\epsilon \in E} P_\omega P_\epsilon [(C^V + C^H + C_g^B K_g^B) y_{gt\omega\epsilon} + (C_g^F + C^S K_g^S) a_{gt\omega\epsilon}^S] \\
& + \sum_{g \in G} \sum_{\omega \in \Omega} P_\omega A_{g\omega}^{STOT} (C_g^F + C^S K_g^S)
\end{aligned} \tag{A.129}$$

s.t.:

$$a_{gt\omega\epsilon}^I = A_g^I + A_{g\omega}^{STOT} + x_g W_{g\epsilon} \quad t = 1, \forall g \in G, \omega \in \Omega, \epsilon \in E \tag{A.130}$$

$$a_{gt\omega\epsilon}^M = A_g^M - A_{g\omega}^{STOT} - x_g W_{g\epsilon} \quad t = 1, \forall g \in G, \omega \in \Omega, \epsilon \in E \tag{A.131}$$

$$a_{gt\omega\epsilon}^S = A_{g\omega}^{S2} \quad t = 1, \forall g \in G, \omega \in \Omega, \epsilon \in E \tag{A.132}$$

$$\begin{aligned}
a_{gt\omega\epsilon}^I &= a_{g(t-1)\omega\epsilon}^I + a_{g(t-1)\omega\epsilon}^S + y_{g(t-1)\omega\epsilon} W_{g\epsilon} \\
&\forall t \in \{2, 3, \dots, T\}, g \in G, \omega \in \Omega, \epsilon \in E
\end{aligned} \tag{A.133}$$

$$\begin{aligned}
a_{gt\omega\epsilon}^M &= a_{g(t-1)\omega\epsilon}^M - y_{g(t-1)\omega\epsilon} W_{g\epsilon} - a_{gt\omega\epsilon}^S \\
&\forall t \in \{2, 3, \dots, T\}, g \in G, \omega \in \Omega, \epsilon \in E
\end{aligned} \tag{A.134}$$

$$a_{gt\omega\epsilon}^S = \lambda_{g(t-1)\omega\epsilon} a_{g(t-1)\omega\epsilon}^M \quad \forall t \in \{2, 3, \dots, T\}, g \in G, \omega \in \Omega, \epsilon \in E \tag{A.135}$$

$$\lambda_{gt\omega\epsilon} = \gamma_g \beta_{g\omega} \sum_{j \in G} U_{gj} \frac{a_{jt\omega\epsilon}^S}{N_j} \quad \forall t \in T, g \in G, \omega \in \Omega, \epsilon \in E \tag{A.136}$$

$$\sum_{g \in G} x_g \leq \min\{Q^{V1}, Q^{H1}\} \quad (\text{A.137})$$

$$\sum_{g \in G} y_{gt\omega\epsilon} \leq \min\{Q_t^{V2}, Q^{H2}\} \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, \epsilon \in E \quad (\text{A.138})$$

$$\sum_{g \in G} K_g^S a_{gt\omega\epsilon}^S \leq Q^S \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, \epsilon \in E \quad (\text{A.139})$$

$$\sum_{g \in G} K_g^{IB} K_g^S a_{gt\omega\epsilon}^S - q^{IB} \leq Q^{IB} \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, \epsilon \in E \quad (\text{A.140})$$

$$0 \leq x_g \leq A_g^M \quad \forall g \in G \quad (\text{A.141})$$

$$0 \leq y_{gt\omega\epsilon} \leq A_g^M \quad \forall t \in T, g \in G, \omega \in \Omega, \epsilon \in E \quad (\text{A.142})$$

$$q^{IB} \geq 0 \quad (\text{A.143})$$

A.4.2 Endogen modell med mulighet for investering i informasjonskampanje

Sett

- T Sett av tidsperioder (indeks t)
 G Sett av grupper (indeks g)
 Ω Sett av smitteutfall for viruset (indeks ω)
 E Sett av utfall for villighet til å ta vaksinen (indeks ϵ)

Parametere

- Q^S Sykehuskapasitet per periode
 Q^{V1} Vaksinetilgang totalt i steg 1
 Q_t^{V2} Vaksinetilgang i steg 2, tidsperiode t
 Q^{H1} Kapasitet på helsepersonell totalt i steg 1
 Q^{H2} Kapasitet på helsepersonell per periode i steg 2
 Q^{IB} Initiell kapasitet for intensivbehandling
- C^S Sykehuskostnad per opphold
 C^H Kostnad grunnet helsepersonell per vaksine
 C^V Vaksinekostnad
 C_g^F Fraværkostnad per syke person i gruppe g
 C_g^B Bivirkningskostnad per person som får alvorlige bivirkninger i gruppe g
 C^{IB} Kostnad ved å utvide intensivbehandlingsskapasitet med én enhet
 C^σ Kostnad per investering i informasjonskampanje
- K_g^B Andel av de vaksinerte i gruppe g som får alvorlige bivirkninger
 K_g^S Andel av syke i gruppe g som må på sykehus
 K_g^{IB} Andel av sykehuspasienter i gruppe g som må ha intensivbehandling
- N_g Antall personer i gruppe g

A_g^M	Antall mottakelige i gruppe g initielt i steg 1
A_g^I	Antall immune i gruppe g initielt i steg 1
$A_{g\omega}^{S2}$	Antall syke initielt i steg 2, smitteutfall ω for gruppe g
$A_{g\omega}^{STOT}$	Antall syke totalt før steg 2, smitteutfall ω for gruppe g
U_{gj}	Andelen av gruppe g sine kontakter som er med gruppe j
γ_g	Gjennomsnittlig antall kontakter per person i gruppe g
$\beta_{g\omega}$	Sannsynlighet for smitte ved kontakt for gruppe g ved smitteutfall ω
$W_{g\epsilon}$	Villighet til å ta vaksinen ved villighetsutfall ϵ for gruppe g
P_ω	Sannsynlighet for smitteutfall ω
$P_{0g\epsilon}$	Initiell sannsynlighet for villighetsutfall ϵ for gruppe g

Variable

$a_{gt\omega\epsilon}^M$	Antall <i>mottakelige</i> mennesker i gruppe g , tidsperiode t , scenario (ω, ϵ)
$a_{gt\omega\epsilon}^S$	Antall <i>syke</i> mennesker i gruppe g , tidsperiode t , scenario (ω, ϵ)
$a_{gt\omega\epsilon}^I$	Antall <i>immune</i> mennesker i gruppe g , tidsperiode t , scenario (ω, ϵ)
$\lambda_{gt\omega\epsilon}$	Andel av gruppe g som risikerer å bli smittet i periode t , scenario (ω, ϵ)
$P_{g\epsilon}$	Sannsynlighet for villighetsutfall ϵ for gruppe g

Beslutningsvariable

x_g	Antall som skal vaksineres i gruppe g , steg 1
$y_{gt\omega\epsilon}$	Antall som skal vaksineres i gruppe g , steg 2, periode t , scenario (ω, ϵ)
q^{IB}	Antall plasser man ønsker å utvide kapasiteten for intensivbehandling med
σ_g	Skaleringsfaktor som bestemmer hvor mye man skal investere i

informasjonskampanjer for gruppe g

$$\begin{aligned}
\min \quad & \sum_{g \in G} [(C^V + C^H + C_g^B K_g^B) x_g + C^\sigma (\sigma_g - 1)] + C^{IB} q^{IB} \\
& + \sum_{g \in G} \sum_{t \in T} \sum_{\omega \in \Omega} \sum_{\epsilon \in E} P_\omega P_{g\epsilon} [(C^V + C^H + C_g^B K_g^B) y_{gt\omega\epsilon} + (C_g^F + C^S K_g^S) a_{gt\omega\epsilon}^S] \\
& + \sum_{g \in G} \sum_{\omega \in \Omega} P_\omega A_{g\omega}^{STOT} (C_g^F + C^S K_g^S)
\end{aligned} \tag{A.144}$$

s.t.

$$P_{g\epsilon} = \sigma_g P_{0g\epsilon} \quad \epsilon \in \hat{\epsilon}, \hat{\epsilon} \in E, g \in G \tag{A.145}$$

$$P_{g\epsilon} = \frac{1 - \sigma_g \sum_{\epsilon' \in E} P_{0g\epsilon'}}{\sum_{\epsilon' \in E \setminus \hat{\epsilon}} P_{0g\epsilon'}} P_{0g\epsilon} \quad \epsilon \in E \setminus \hat{\epsilon}, g \in G \tag{A.146}$$

$$\sum_{\epsilon \in \hat{\epsilon}, \hat{\epsilon} \in E} P_{g\epsilon} \leq 1 \quad \forall g \in G \tag{A.147}$$

$$a_{gt\omega\epsilon}^I = A_g^I + A_{g\omega}^{STOT} + x_g W_{g\epsilon} \quad t = 1, \forall g \in G, \omega \in \Omega, \epsilon \in E \tag{A.148}$$

$$a_{gt\omega\epsilon}^M = A_g^M - A_{g\omega}^{STOT} - x_g W_{g\epsilon} \quad t = 1, \forall g \in G, \omega \in \Omega, \epsilon \in E \tag{A.149}$$

$$a_{gt\omega\epsilon}^S = A_{g\omega}^{S2} \quad t = 1, \forall g \in G, \omega \in \Omega, \epsilon \in E \tag{A.150}$$

$$\begin{aligned}
a_{gt\omega\epsilon}^I &= a_{g(t-1)\omega\epsilon}^I + a_{g(t-1)\omega\epsilon}^S + y_{g(t-1)\omega\epsilon} W_{g\epsilon} \\
&\forall t \in \{2, 3, \dots, T\}, g \in G, \omega \in \Omega, \epsilon \in E
\end{aligned} \tag{A.151}$$

$$a_{gt\omega\epsilon}^M = a_{g(t-1)\omega\epsilon}^M - y_{g(t-1)\omega\epsilon} W_{g\epsilon} - a_{gt\omega\epsilon}^S \quad (A.152)$$

$$\forall t \in \{2, 3, \dots, T\}, g \in G, \omega \in \Omega, \epsilon \in E$$

$$a_{gt\omega\epsilon}^S = \lambda_{g(t-1)\omega\epsilon} a_{g(t-1)\omega\epsilon}^M \quad \forall t \in \{2, 3, \dots, T\}, g \in G, \omega \in \Omega, \epsilon \in E \quad (A.153)$$

$$\lambda_{gt\omega\epsilon} = \gamma_g \beta_{g\omega} \sum_{j \in G} U_{gj} \frac{a_{jt\omega\epsilon}^S}{N_j} \quad \forall t \in T, g \in G, \omega \in \Omega, \epsilon \in E \quad (A.154)$$

$$\sum_{g \in G} x_g \leq \min\{Q^{V1}, Q^{H1}\} \quad (A.155)$$

$$\sum_{g \in G} y_{gt\omega\epsilon} \leq \min\{Q_t^{V2}, Q^{H2}\} \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, \epsilon \in E \quad (A.156)$$

$$\sum_{g \in G} K_g^S a_{gt\omega\epsilon}^S \leq Q^S \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, \epsilon \in E \quad (A.157)$$

$$\sum_{g \in G} K_g^{IB} K_g^S a_{gt\omega\epsilon}^S - q^{IB} \leq Q^{IB} \quad \forall t \in T, \omega \in \Omega, \epsilon \in E \quad (A.158)$$

$$0 \leq x_g \leq A_g^M \quad \forall g \in G \quad (A.159)$$

$$0 \leq y_{gt\omega\epsilon} \leq A_g^M \quad \forall t \in T, g \in G, \omega \in \Omega, \epsilon \in E \quad (A.160)$$

$$q^{IB} \geq 0 \quad (A.161)$$

$$\sigma_g \geq 1 \qquad \forall g \in G \qquad (\text{A.162})$$

Tillegg B

Datatabeller

B.1 Generelle data

Kapasiteter

Tabell B.1: Oversikt over verdier for parametre som setter kapasitetsbegrensninger.

Parameter	Verdi	Enhet
Q^S	10 000	Sengeplasser
Q_t^V	88 000	Vaksinedoser
Q^H	88 000	Vaksineringer
Q^{IB}	300	Intensivplasser

Kostnader

Tabell B.2: Oversikt over kostnadsparametere.

Parameter	Verdi
C^S	64 750 NOK
C^H	60 NOK
C^V	80 NOK
C^{IB}	203 562 NOK

Tabell B.3: Oversikt over gruppespesifikke kostnader.

	Gruppe 1 (0-19 år)	Gruppe 2 (20-66 år)	Gruppe 3 (67+ år)
C_g^F	700 NOK	448 NOK	0 NOK
C_g^{IB}	2 318 343 NOK	2 205 363 NOK	1 689 999 NOK

Andeler og antall*Tabell B.4: Antall syke, immune og mottakelige initielt i hver aldersgruppe og totalt antall i gruppen.*

	Gruppe 1 (0-19 år)	Gruppe 2 (20-66 år)	Gruppe 3 (67+ år)
N_g	1 231 430	2 951 208	616 614
A_g^S	7	5	1
A_g^I	0	319 641	123 323
A_g^M	1 231 423	2 631 561	493 290

Tabell B.5: Estimert antall tilfeller med influensa A(H1N1) i hver gruppe.

	Gruppe 1 (0-19 år)	Gruppe 2 (20-66 år)	Gruppe 3 (67+ år)	Totalt
Antall bekreftede tilfeller	7075	5200	250	12525
Andel av totalt antall bekreftede tilfeller som tilhører gruppe g	0,56	0,42	0,02	
Antall justert for mørketall	504 000	378 000	18 000	900 000

Tabell B.6: Antall sykehuspasienter og antall intensivavdelingpasienter som følge av influensa A(H1N1).

	Gruppe 1 (0-19 år)	Gruppe 2 (20-66 år)	Gruppe 3 (67+ år)
Antall på sykehus	593	639	85
Antall på intensivavdeling	34	128	10

Tabell B.7: Andel i hver gruppe som må på sykehus, K_g^S , og andel av sykehuspasienter i hver gruppe som må på intensivavdeling, K_g^{IB} , som følge av influensa A(H1N1).

	Gruppe 1 (0-19 år)	Gruppe 2 (20-66 år)	Gruppe 3 (67+ år)
K_g^S	0,0012	0,0017	0,0047
K_g^{IB}	0,0573	0,2003	0,1176

Tabell B.8: Andel i hver gruppe som får bivirkninger som følge av vaksinasjon, K_g^B .

	Gruppe 1 (0-19 år)	Gruppe 2 (20-66 år)	Gruppe 3 (67+ år)
Tilfeller av narkolepsi	72	20	0
Antall vaksinerte	599 009	1 015 405	353 086
K_g^B	0,00012	0,00002	0

Tabell B.9: Gjennomsnittlig antall kontakter per person per dag i hver aldersgruppe, γ_g .

	Gruppe 1 (0-19 år)	Gruppe 2 (20-66 år)	Gruppe 3 (67+ år)
γ_g	15,3	13	8,2

Tabell B.10: Sannsynlighet for smitte ved kontakt for gruppe g , β_g .

	Gruppe 1 (0-19 år)	Gruppe 2 (20-66 år)	Gruppe 3 (67+ år)
β_g	0,111	0,098	0,060

Tabell B.11: Andelen av gruppe g sine kontakter som er med gruppe j , U_{gj} .

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
Gruppe 1	0,79	0,20	0,02
Gruppe 2	0,10	0,84	0,06
Gruppe 3	0,06	0,46	0,49

B.2 Spesifikke data til stokastiske modeller

Tabell B.12: Sannsynlighet for smitte ved kontakt for gruppe g ved smitteutfall ω , $\beta_{g\omega}$.

	Gruppe 1 (0-19 år)	Gruppe 2 (20-66 år)	Gruppe 3 (67+ år)
β_{g1}	0,111	0,098	0,060
β_{g2}	0,113	0,100	0,062
β_{g3}	0,115	0,102	0,064

Tabell B.13: Sannsynlighet for smitteutfall ω , P_ω .

	Sannsynlighet
P_1	47 %
P_2	35 %
P_3	18 %

Effekt som usikker parameter

Tabell B.14: Vaksineeffekt ved effektutfall θ , E_θ .

	Vaksinens effekt i prosent
E_1	95 %
E_2	80 %
E_3	65 %

Tabell B.15: Sannsynlighet for effektutfall θ , P_θ .

Sannsynlighet	
P_1	25 %
P_2	60 %
P_3	15 %

Tabell B.16: Sannsynlighet for effektutfall θ for vaksinetype 2, $P_{\theta 2}$

Sannsynlighet	
P_{12}	60 %
P_{22}	40 %
P_{32}	0 %

Tabell B.17: Antall syke totalt i gruppe g før steg 2, $A_{g\omega}^{STOT}$, i modellen for effekt.

	Gruppe 1 (0-19 år)	Gruppe 2 (20-66 år)	Gruppe 3 (67+ år)
A_{g1}^{STOT}	141 553	95 255	4 518
A_{g2}^{STOT}	199 217	139 174	6 740
A_{g3}^{STOT}	272 278	199 343	9 875

Tabell B.18: Antall syke initielt i steg 2 i gruppe g , $A_{g\omega}^{S2}$, i modellen for effekt.

	Gruppe 1 (0-19 år)	Gruppe 2 (20-66 år)	Gruppe 3 (67+ år)
A_{g1}^{S2}	33 982	32 950	1 599
A_{g2}^{S2}	45 018	48 094	2 407
A_{g3}^{S2}	56 560	66 564	3 481

Respons som usikker parameter*Tabell B.19: Respons på vaksine ved responsutfall v i gruppe g , R_{gv} .*

	Gruppe 1 (0-19 år)	Gruppe 2 (20-66 år)	Gruppe 3 (67+ år)
R_{g1}	72 %	63 %	50 %
R_{g2}	80 %	70 %	55 %
R_{g3}	88 %	77 %	61 %

Tabell B.20: Sannsynlighet for responsutfall v , P_v .

Sannsynlighet	
P_1	20 %
P_2	55 %
P_3	25 %

Tabell B.21: Respons på vaksine for responsutfall v , R_v .

Respons i prosent	
R_1	64 %
R_2	71 %
R_3	78 %

Tabell B.22: Sannsynlighet for responsutfall v for gruppe g , P_{gv} .

	Gruppe 1 (0-19 år)	Gruppe 2 (20-66 år)	Gruppe 3 (67+ år)
P_{g1}	20 %	20 %	30 %
P_{g2}	50 %	55 %	50 %
P_{g3}	30 %	25 %	20 %

Tabell B.23: Antall syke totalt i gruppe g før steg 2, A_{gv}^{STOT} , i modellen for respons.

	Gruppe 1 (0-19 år)	Gruppe 2 (20-66 år)	Gruppe 3 (67+ år)
A_{g1}^{STOT}	178 401	128 541	6 139
A_{g2}^{STOT}	248 260	187 757	9 169
A_{g3}^{STOT}	335 241	266 213	13 390

Tabell B.24: Antall syke initielt i gruppe g steg 2, A_{gv}^{S2} , i modellen for respons.

	Gruppe 1 (0-19 år)	Gruppe 2 (20-66 år)	Gruppe 3 (67+ år)
A_{g1}^{S2}	35 786	33 225	1 612
A_{g2}^{S2}	47 510	48 491	2 425
A_{g3}^{S2}	60 832	66 740	3 508

Villighet som usikker parameter

Tabell B.25: Villighet til å ta vaksinen ved villighetsutfall ϵ for gruppe g , $W_{g\epsilon}$.

	Gruppe 1 (0-19 år)	Gruppe 2 (20-66 år)	Gruppe 3 (67+ år)
W_{g1}	0.5814	0.5814	0.6381
W_{g2}	0.6430	0.6430	0.7090
W_{g3}	0.7073	0.7073	0.7799

Tabell B.26: Sannsynligheten for villighetsutfall ϵ , P_ϵ .

Sannsynlighet	
P_1	25 %
P_2	55 %
P_3	20 %

Tabell B.27: *Initiell sannsynlighet for villighetsutfall ϵ for gruppe g , $P_{0g\epsilon}$.*

	Gruppe 1 (0-19 år)	Gruppe 2 (20-66 år)	Gruppe 3 (67+ år)
P_{0g1}	20 %	20 %	10 %
P_{0g2}	50 %	60 %	50 %
P_{0g3}	30 %	20 %	40 %

Tabell B.28: *Antall syke totalt i gruppe g før steg 2, $A_{g\epsilon}^{STOT}$, i modellen for villighet.*

	Gruppe 1 (0-19 år)	Gruppe 2 (20-66 år)	Gruppe 3 (67+ år)
A_{g1}^{STOT}	179 273	128 642	6 137
A_{g2}^{STOT}	249 485	187 904	9 177
A_{g3}^{STOT}	337 336	266 253	13 399

Tabell B.29: *Antall syke initielt i gruppe g steg 2, $A_{g\epsilon}^{S2}$, i modellen for villighet.*

	Gruppe 1 (0-19 år)	Gruppe 2 (20-66 år)	Gruppe 3 (67+ år)
A_{g1}^{S2}	33 760	26 156	1 254
A_{g2}^{S2}	48 273	48 611	2 431
A_{g3}^{S2}	62 284	66 741	3 516