

Når Bavarian Nordic skal planlægge fremstillingen af koppevaccine, anvender de DTU-udviklet matematisk modellering til at optimere produktionen.

Små vaccinefyldte hætteglas bevæger sig fremad på Bavarian Nordics produktionsbånd. Men inden vaccinen når så langt, er der foregået en kompliceret produktionsplanlægning. DTU's matematiske model sikrer, at planlægningsprocessen går hurtigt, og at Bavarian Nordic kan producere flere doser, end de ellers ville være i stand til.

VACCINEPRODUKTION PÅ MATEMATISK FORMEL

☰ Henrik Olsen

📍 Bax Lindhardt, Bavarian Nordic

Coronavirussens hærgen har gjort vaccineproduktion til et *hot* emne, som dagligt optræder i de danske medier. Hvor meget kan der produceres, og hvornår kan de eftertragtede hætteglas leveres? De samme spørgsmål stiller den danske vaccineproducent Bavarian Nordic sig, når de skal producere deres vaccine mod den meget smitsomme koppevirus på den nye vaccinefabrik i Kvistgård lidt uden for Helsingør.

For at besvare disse spørgsmål tyr Bavarian Nordic til matematisk modellering, så de kan producere så mange vaccinedoser som muligt, begrænse spildet og informere aftagerne så præcist som muligt om tidspunktet for leverancen. Det matematiske modelværktøj er udviklet i et samarbejde med DTU Management og blev taget i brug i slutningen af 2020.

Vaccine mod udryddet sygdom

Det sidste registrerede udbrud af kopper var i Somalia i 1977, og samme år stoppede vi koppevaccineprogrammet i Danmark. Tre år efter erklærede Verdenssundhedsorganisationen, WHO, sygdommen for udryddet globalt. Så hvorfor fortsætter Bavarian Nordic med at producere koppevaccine?

Det skyldes frygten for bioterror, hvor koppevirus bliver anvendt som et biologisk våben. Soldater, sygeplejersker og andet frontlinjepersonale får derfor stadig vaccinen, når de opererer i krigs- og konfliktzoner, hvor den slags terrorangreb er en realistisk trussel. Desuden opbygger nogle lande stadig lagre af koppevaccine som nødberedskab.



Kompleks produktionsplanlægning

Produktionen af koppevaccine er en kompliceret proces. Det hele starter med fremstilling af et råprodukt med stor koncentration af det aktive stof. Aktivstoffet er Bavarian Nordics egen patenterede virus, der er modificeret, så den ikke kan formere sig i menneske-celler.

Koncentrationen af aktivstoffet varierer, alt efter hvilket produktionsparti det stammer fra, bl.a. fordi det – ligesom andre lægemidler – gradvist nedbrydes. For at ramme den nøjagtige styrke i den færdige vaccine skal produktionsplanlæggeren derfor vælge den rette miks af produktionspartier fra lageret og desuden tilsætte fortyndervæske i den korrekte mængde. Og det skal ske på en måde, så der kommer flest mulige hætteglas ud af det. Derudover skal Bavarian Nordic tage hensyn til produktionskapaciteten på fyldefabrikken, hvor den færdige vaccine bliver fremstillet. Dette er blot nogle af de parametre, produktionsplanlæggeren skal forholde sig til.

”Førhen var det enormt kompliceret at udarbejde en produktionsplan, for at sikre at den var så effektiv som mulig. Men det foregik manuelt, og var derfor meget tidskrævende,” fortæller Michael Væver Jørgensen, produktionsplanlægger hos Bavarian Nordic.

Bavarian Nordic ønskede at undersøge mulighederne for at udvikle en metode til produktionsplanlægning, der sikrede den mest optimale og effektive produktion med mindst muligt uønsket spild. Derfor henvendte virksomheden sig til DTU Management for et par år siden, for det måtte da kunne gøres

bedre og nemmere. Det blev lektor Richard Martin Lusby, som fik til opgave at hjælpe Bavarian Nordic. Richard Martin Lusby uddyber problemstillingen:

”Hvis du skulle lave den optimale produktionsplan manuelt, var du nødt til at foretage flere hundrede tusind aktive valg. Det er simpelthen ikke muligt at gøre systematisk. Du er nødt til at have en matematisk model, der hjælper dig.”

Matematisk model

Richard Martin Lusby har derfor gennem de sidste par år udviklet en matematisk model, som er baseret på såkaldt heltalsprogrammering (læs mere i faktaboksen). Modellen er skrevet ind i et regneark, som Michael Væver Jørgensen kan lægge alle relevante data ind i. Når han så trykker på *beregn*-knappen, bliver de komplekse

beregninger foretaget i skyen. Typisk går der ikke mere end fem-ti minutter, før der foreligger et brugbart resultat.

”Resultatet er en produktionsplan, og planen kommer med en værdi, som fortæller, hvor god planen er,” forklarer Richard Martin Lusby, som fortsætter:

”Vores model tillader os at estimere den teoretisk optimale løsning, og hvis du lader modellen regne i ti minutter, vil du typisk ligge inden for 1 pct. af det teoretisk optimale.”

Den korte beregningstid giver helt nye muligheder for Bavarian Nordic.

”Det er en nem måde at få testet forskellige inputparametre af, så vi kan se, om det kan gøres på en mere optimal måde,” fortæller Lasse Bengtson, som er produktionsspecialist med et detaljeret kendskab til de fysiske-kemiske egenskaber, som ingredienserne i vaccinen besidder.

Michael Væver Jørgensen supplerer:

”Det er også blevet et beslutningsværktøj. Det synes jeg er en kæmpe fordel. Vi kan teste en række forskellige scenarier og præsentere dem for ledelsen, som så kan sige, hvad der er en god eller dårlig idé. Vel at mærke



uden at vi bruger en hel måned på at forberede det.”

Behov nu og i fremtiden

I foråret var der et særligt behov for at planlægge produktionen ved hjælp af det nye værktøj, forklarer Michael Væver Jørgensen:

”Vores fyldefabrik var helt ny. Vi havde oparbejdet et vist lager af aktivstoffet, inden fabrikken stod klar, og det var det lager, vi skulle finde den bedst mulige plan for at få brugt og få mest muligt ud af.”

Der var altså tale om partier af råproduktet, som var produceret over et langt tidsrum, og som derfor havde meget forskelligartet styrke på grund af den nedbrydning, som sker over tid. Det gjorde regnestykket særlig vanskeligt, for de enkelte partier kunne blandes på mere end en milliard forskellige måder – med vidt forskelligt udbytte.

Da først Bavarian Nordic var kommet over denne pukkel, var situationen en anden. Så ville fyldefabrikken løbende aftage partierne fra råproduktionen.

”Der vil være mindre materiale, vi kombinerer hele tiden. Så hvordan vi præcis kommer til at ’lege’ med modelværktøjet i fremtiden, er vi ikke helt skarpe på endnu,” fortæller Michael Væver Jørgensen.

Men én ting er sikkert. Bavarian Nordic vil bruge værktøjet til meget mere end koppevaccinen.

”Vi skal også producere rabiesvaccine og vaccine mod flåtbåren hjernebetændelse, og det kan meget vel være, at vi også skal bruge modelværktøjet på dem,” fastslår Lasse Bengtson, som også øjner muligheder for nogle af de andre vacciner, som i øjeblikket ligger i pipelinen – heriblandt en vaccine mod COVID-19.

Bavarian Nordic ser altså store muligheder i det matematiske planlægningsværktøj, og på spørgsmålet om, hvor tilfredse de er med det nye redskab i værktøjskassen, er svaret klart:

”På en skala fra et til ti, så er vi oppe på en tier,” fastslår Lasse Bengtson, og Michael Væver Jørgensen bakker op med et:

”Det er der ingen tvivl om.” Ω

@ Richard Martin Lusby, lektor, DTU Management, rmlu@dtu.dk

Lektor Richard Martin Lusby fra DTU Management (th.) og Michael Væver Jørgensen, produktionsplanlægger hos Bavarian Nordic (tv.), har samarbejdet om at effektivisere planlægningen af Bavarian Nordics vaccineproduktion.

FRAVÆR AF DEN MENNESKELIGE FAKTOR GIVER ROBUSTE MODELLER

I beregningen af den optimale produktionsplan for vacciner spiller menneskers adfærd ingen rolle, og det gør de matematiske modeller meget robuste.

≡ Henrik Olsen

Matematiske modelberegninger har ikke ligefrem haft medvind i den danske befolkning gennem coronapandemien, som har hærget os i mere end et år. Prognoserne for indlagte COVID-19-patienter på de danske hospitaler, som Statens Serum Institut (SSI) har foretaget på basis af matematiske modeller, har ramt helt ved siden af skiven. De meget omtalte 870 indlagte midt i april 2021, som prognosen angav som det mest sandsynlige, blev modsagt af bare 191 indlagte, da vi nåede frem til 15. april. Det er ikke bare lavere end det mest sandsynlige, det er også langt under det laveste estimat af det spænd på 400 til 1.300, som SSI angav under hensyntagen til den usikkerhed, de havde indregnet.

Så hvordan er det muligt at være langt mere præcis, når man foretager matematiske modelberegninger til produktionsplanlægning af koppevaccine? Svaret er den menneskelige faktor – eller rettere manglen på dette drilske element.

”Menneskers opførsel er meget ustruktureret og vanskelig at estimere. Det giver en større usikkerhed, og det er derfor vanskeligt at forudsige antallet af COVID-19-patienter. Når vi foretager modellering af vaccineproduktion, er interaktionen mellem mennesker ikke noget, vi skal tage hensyn til, så vaccineproduktion er en meget mere veldefineret proces. Derfor er vores modelberegninger meget mere nøjagtige,” forklarer lektor Richard Martin Lusby, DTU Management.

Så selvom de biologiske ingredienser i en koppevaccine også kan opføre sig lidt forskelligt fra gang til gang, så er det intet mod det virvar af uforudsigelige muligheder, der opstår, når menneskets frie vilje spiller ind. Ω

@ Richard Martin Lusby, lektor, DTU Management, rmlu@dtu.dk