



Kan en NAM erstatte dyremodellen?

En matematisk case om lægemiddeludvikling fra C- til A-niveau. I arbejder som et analysehold, der skal vurdere om en ny metode kan erstatte en forsøgsdyrsbaseret metode i udviklingen af et potentielt nyt lægemiddel. Målet er en poster og en kort mundtlig præsentation.

Hvad er en NAM?

NAM står for New Approach Methodology. I lægemiddeludvikling kan NAMs blandt andet være humane cellebaserede systemer, organoider, mikro-fysiologiske systemer eller computermodeller. De kan bruges til at erstatte, reducere eller forbedre brugen af forsøgsdyr, når metoden er tilstrækkeligt relevant og robust til det konkrete formål.

Et lægemiddelfirma udvikler stoffet **Nerovelin (NVL-217)**, som er designet til at dæmpe en overaktiv, fiktiv signalvej kaldet XN-17 i nerveceller. Før et stof går videre i udviklingen, skal forskerne kunne afgøre, om det påvirker signalvejen kraftigt nok.

Historisk har teamet brugt en dyrebaseret referencemetode, den kalder vi den gamle metode. Den giver et normaliseret effektindeks fra 0 til 100. Et højt effektindeks betyder, at et stof virker godt, og lavt betyder, det virker dårligt. Nu har teamet udviklet en NAM, der bruger humane nerveceller dyrket fra inducerede pluripotente stamceller (iPSC). Den nye metode giver også effektindeks fra 0 til 100.

I skal undersøge et afgrænset context of use: Kan den nye NAM erstatte den gamle metode, baseret på forsøgsdyr, til tidlig klassifikation og rangering af stoffer efter biologisk effekt?

Alle lægemiddelnavne, målproteiner, analysemetode og data i casen er fiktive. Den overordnede arbejdsgang er inspireret af lægemiddeludvikling og NAM-validering, men er forenklet til undervisningsbrug.

Hvor i lægemiddeludviklingen er vi?

Trin	Udviklingsaktivitet	Hvad betyder det?
1	Find biologisk mål	Hvilken mekanisme vil man påvirke?
2	Screen og sammenlign stoffer	NAM skal hjælpe med at rangere/klassificere stoffer.
3	Vælg kandidat	Fx Nerovelin (NVL-217).
4	Undersøg sikkerhed og eksponering	Flere modeller og datakilder bruges.
5	Kliniske studier	Effekt og sikkerhed undersøges i mennesker.



Sådan arbejder I

- Brug jeres normale digitale værktøjer (fx CAS, regneark eller GeoGebra), når det er relevant.

Niveaurute

C-niveau: spørgsmål 1-3, C-niveau Forskerudfordring og posteropgaven sidst i opgaven.

B-niveau: spørgsmål 1-6, B-niveau Forskerudfordring og posteropgaven sidst i opgaven.

A-niveau: spørgsmål 1-9, A-niveau Forskerudfordring og posteropgaven sidst i opgaven

Stemmer metoderne overens?

Teamet starter med at teste et panel af 12 gamle reference-stoffer, for at se hvordan den nye metode klarer sig ift. den gamle. Hvert stof er undersøgt med både den dyrebaserede reference-metode og den nye NAM. Jo højere effektindeks, desto større målt effekt på den biologiske respons.

Datasæt C. Effektindeks (0-100).

Reference-stof	Gammel metode	NAM
R-01 Alvex	12	9
R-02 Brinor	18	22
R-03 Celyra	25	21
R-04 Dovarin	31	35
R-05 Elyxon	38	37
R-06 Freniva	44	39
R-07 Galenor	52	56
R-08 Hylis	60	63
R-09 Ivarin	66	52
R-10 Jexora	73	78
R-11 Kelmor	81	76
R-12 Lyrenex	90	99



1 Forskelle mellem målingerne

For hvert stof i datasæt C beregnes forskellen

$$d = \text{NAM} - \text{gammel metode}$$

- 1) Beregn d for alle 12 stoffer.
- 2) Bestem middelværdien og medianen af forskellene.
- 3) Hvilket stof har den største absolutte forskel mellem metoderne?
- 4) Forklar, med ord, hvad det betyder, når d er henholdsvis positiv og negativ.

2 Undersøg data

- 1) Lav et koordinatsystem med den gamle metode på x-aksen og NAM på y-aksen. Indtegn de 12 stoffer.
- 2) Indtegn også linjen $y = x$.
- 3) Forklar, hvad det betyder, hvis et punkt ligger på, over eller under linjen $y = x$.
- 4) Forskerne kalder foreløbigt to målinger "tæt på hinanden", hvis den absolutte forskel højst er 10 effektpoint. Hvor stor en procentdel af stofferne opfylder dette?
- 5) Vurdér, ud fra figuren: Ser metoderne umiddelbart ud til at stemme godt overens? Er der noget, der bekymrer jer?

3 Regression og validering

- 1) Bestem ved lineær regression en model $N(x) = a \cdot x + b$, hvor x er resultatet fra den gamle metode, og $N(x)$ er det forventede NAM-resultat.
- 2) Angiv a og b . Sammenlign modellen med den ideelle sammenhæng $N(x) = x$.
- 3) Brug modellen til at estimere NAM-resultatet for et referencestof, der får effektindeks 70 med den gamle metode.

C Forskerudfordringen (kun for C-niveau)

I har nu fået de første resultater for lægemiddelkandidaten **Nerovelin (NVL-217)**:

Gammel metode: **55 effektpoint**

NAM: **51,0 effektpoint**

1. Placer Nerovelin i jeres figur sammen med referencestofferne. Hvordan passer resultatet med det mønster, I tidligere har fundet mellem de to metoder? Brug fx regressionsmodellen, forskellen mellem målingerne eller en anden beregning til at begrunde jeres svar.



2. Effektgrænsen er foreløbigt sat til 50. Begge metoder klassificerer derfor Nerovelin som et stof med effekt. Hvor sikre synes I, at forskerne bør være på den konklusion? Diskutér hvad jeres matematiske analyse kan fortælle – og hvad den ikke kan fortælle.
3. I må bestille én ny undersøgelse, før I beslutter, om Nerovelin skal gå videre i udviklingen. Design selv undersøgelsen. I kan fx ændre antallet af målinger, undersøge flere koncentrationer, måle på flere tidspunkter, sammenligne med andre referencestoffer eller finde på noget helt andet.

Hvis I vil gå længere: Vælg selv en ekstra matematisk metode til at undersøge, hvor usædvanligt Nerovelins resultat er i forhold til referencestofferne. Det kan fx være residualer, et mål for afvigelse eller en anden metode, I selv finder. Forklar både metoden og den ekstra viden, den giver.

Hvis I arbejder på C-niveau

Gå nu til posteropgaven. Jeres anbefaling skal bygge på spørgsmål 1-3. Brug forskerudfordringen herover som inspiration til feltet "Næste undersøgelse". Forskellige grupper må gerne vælge forskellige metoder og nye forsøg.

B - Kan NAM klassificere stoffer korrekt?

Forskerne har også testet den nye NAM på et uafhængigt panel med 40 andre referencestoffer. Et stof klassificeres som havende en effekt, hvis effektindekset er mindst 50. Den gamle metode bruges foreløbigt som reference.

Datasæt B. Klassifikation af 40 referencestoffer.

	NAM: effekt	NAM: ingen effekt	I alt
Gammel metode: effekt	18	2	20
Gammel metode: ingen effekt	3	17	20
I alt	21	19	40



4 Hvor ofte rammer metoden rigtigt?

Benyt datasæt B og beregn følgende tre mål:

sensitivitet = korrekt identificerede effektstoffer / alle effektstoffer

specificitet = korrekt identificerede ikke-effektstoffer / alle ikke-effektstoffer

samlet korrekt klassifikation = alle korrekte klassifikationer / alle stoffer

Et korrekt identificeret stof, er et stof, hvor NAM-klassifikationen stemmer overens med klassifikation fra den gamle metode.

1. Lad p betegne sandsynligheden for, at NAM klassificerer et tilfældigt reference-stof på samme måde som den gamle metode. Brug forsøget til at estimere p .
2. Hvis klassifikationerne antages uafhængige og med samme sandsynlighed p , hvordan kan antallet X af korrekte klassifikationer blandt 40 stoffer modelleres?

5 Hvad hvis vi gentog forsøget?

Antag foreløbigt, at jeres estimat for p er den sande sandsynlighed. Brug jeres model fra spørgsmål 4.2:

8. Bestem, middelværdien og standard afvigelse for X .
9. Beregn, sandsynligheden for, at et nyt forsøg med 40 stoffer giver mellem 32 og 38 korrekte klassifikationer (begge grænser medregnes).
10. Forklar, hvorfor to separate undersøgelser af den samme metode, f.eks. to forskellige undersøgelser af den nye NAM, ikke nødvendigvis giver præcis samme antal korrekte resultater.

6 Fra signifikans til en valideringsplan

Inden undersøgelsen har teamet besluttet, at en metode, der kun klassificerer 75% korrekt i forhold til den gamle metode, ikke er tilstrækkelig. Teamet ønsker evidens for, om sandsynligheden for, at NAM klassificerer et stof på samme måde som den gamle metode, afviger signifikant fra 75%.

$$H_0: CCR = 0,75 \quad H_1: CCR \neq 0,75$$

8. Gennemfør, en tosidet binomial hypotesetest med et signifikansniveau på 5%.
9. Bestem, det kritiske område. Forklar, hvad henholdsvis den nedre og den øvre del af det kritiske område betyder i denne sammenhæng.



10. På baggrund af resultaterne i 4.1, fører de observerede korrekte klassifikationer til forkastelse af H_0 ? Hvis H_0 forkastes, skal I undersøge **retningen på forskellen**: Tyder resultaterne på, at NAM klassificerer korrekt oftere eller sjældnere end 75%?

B Forskerudfordringen (kun for B-niveau)

Efter valideringen af NAM undersøger forskerteamet lægemiddelkandidaten **Nerovelin (NVL-217)**:

Gammel metode: **55 effektpoint** NAM: **51,0 effektpoint**

1. Brug resultaterne fra jeres validering til at diskutere, hvor stærk evidensen er for at stole på NAM-resultatet for Nerovelin. Inddrag relevante matematiske resultater, men skeln mellem det, data faktisk viser, og det, I ikke kan konkludere ud fra dem.
2. Nerovelins resultat på 51,0 ligger kun lige over beslutningsgrænsen. Beslut selv, hvilke yderligere data I ville kræve, før I anbefalede, at Nerovelin gik videre i udviklingen.
3. Design en opfølgende valideringsundersøgelse med Nerovelin som den centrale kandidat. Hvilke målinger eller nye stoffer I vil undersøge, hvilke kontroller eller gentagelser I vil bruge, hvilket matematisk eller statistisk mål I vil analysere, hvilket kriterium I vil fastlægge, **før** I ser resultaterne og hvilket resultat der ville få jer til henholdsvis at fortsætte eller stoppe arbejdet med Nerovelin.
4. Identificér mindst én antagelse i den binomialmodel eller hypotesetest, I har brugt, som måske ikke holder helt i virkeligheden. Forklar, hvorfor antagelsen kan have betydning netop for beslutningen om Nerovelin.

Hvis I vil gå længere: Kan man ud fra de korrekte klassifikationer, sensitiviteten og specificiteten beregne sandsynligheden for, at Nerovelin *virkelig* har effekt, når NAM siger "effekt"? Undersøg spørgsmålet. Hvis svaret er nej, så find ud af, hvilken ekstra information der mangler. I kan også gå videre med fx konfidensintervaller, simulation, teststyrke, stikprøvestørrelse eller en anden selvvalgt metode, hvis I kan forklare, hvilken ekstra viden den giver om beslutningen omkring Nerovelin.

Hvis I arbejder på B-niveau

Gå nu til posteropgaven. Jeres anbefaling skal mindst inddrage regressionen fra del 1 og hypotesetesten i spørgsmål 6 fra del 2. Brug forskerudfordringen herover som inspiration til feltet "Næste undersøgelse".



A - Måleusikkerhed, grænseværdi og tid

De gentagne NAM-målinger varierer biologisk og teknisk. For undervisningscasen antages fordelingen at være omtrent normal. For stoffer uden biologisk effekt antages middelværdien at være 32 og standardafvigelse 8. For stoffer med biologisk effekt antages middelværdien at være 68 og standard afvigelse 10. Et stof klassificeres foreløbigt som havende effekt, hvis NAM-resultatet er mindst 50.

7

Kan tilfældig variation give et forkert svar?

- Lad Y_0 være NAM-resultatet for et stof uden effekt: Y_0 er normalfordelt med middelværdi 32 og standard afvigelse 8. Beregn $P(Y_0 \geq 50)$.
- Lad Y_1 være NAM-resultatet for et stof med effekt: Y_1 er normalfordelt med middelværdi 68 og standard afvigelse 10. Beregn $P(Y_1 < 50)$.
- Fortolk, den første sandsynlighed som risiko for falsk positiv og den anden som risiko for falsk negativ.
- Hvis forskerne undersøger 100 kendte effekt-stoffer og 100 kendte ikke-effekt-stoffer, hvor mange fejl af hver type (falsk positive og falsk negative) forventer I da?

8

Hvor skal grænsen ligge?

Lad T være den grænse, hvor et stof klassificeres som havende effekt, hvis NAM-resultatet er mindst T . Teamet opstiller to krav:

- Højst 1% af stoffer uden effekt må klassificeres som effekt.
- Højst 5% af stoffer med effekt må klassificeres som uden effekt.
- Bestem, hvilke værdier af T der opfylder det første krav.
- Bestem, hvilke værdier af T der opfylder det andet krav.
- Findes der værdier af T , der opfylder begge krav? Vælg en grænse og begrund valget matematisk.
- Nerovelin (NVL-217) giver i en måling NAM-resultatet 51,0. Hvordan påvirker jeres valg af T , om kandidaten klassificeres som effekt eller ingen effekt? Hvad fortæller det om beslutninger tæt på en grænse?



9 Design en robust analysemetode

NAM-resultatet udvikler sig over tid efter tilsætning af et stof. For Nerovelin modelleres effektindekset $R(t)$, hvor t måles i timer, ved

$$R'(t) = 0,35 \cdot (80 - R(t)), \quad R(0) = 20$$

- Bestem, en løsning til differentialligningen, og plot grafen $R(t)$
- Bestem, det tidspunkt hvor effektindekset første gang bliver 50.

A Forskerudfordringen

Nerovelin (NVL-217) har i den cellebaserede NAM fået et effektindeks på **51,0**, altså kun lige over den foreløbige beslutningsgrænse. Samtidig viser tidsmodellen, at det målte effektindeks afhænger af, hvornår forsøget aflæses.

1. Vælg et standardiseret aflæsningstidspunkt for Nerovelin ved hjælp af tidsmodellen og jeres valgte threshold fra spørgsmål 8. Begrund valget matematisk og videnskabeligt. Diskutér også, hvor følsom klassifikationen af Nerovelin er over for mindre ændringer i aflæsningstidspunktet.
2. Nerovelins resultat ligger tæt på beslutningsgrænsen. Er det videnskabeligt rimeligt at træffe en ja/nej-beslutning om Nerovelin ud fra én grænseværdi og én måling? Brug resultater fra jeres tidligere analyser til at begrunde svaret.
3. Identificér mindst to antagelser i jeres modeller eller forsøgsdesign, som kan være afgørende for konklusionen om Nerovelin. Det kan fx være antagelser om målevariation, tidsudvikling, forskelle mellem stoffer, valget af threshold eller hvor godt reference-stofferne repræsenterer Nerovelin.
4. Udvid selv analysen på én måde, der gør beslutningen om Nerovelin mere robust. I vælger selv metoden. I kan fx undersøge følsomheden over for ændringer i modelparametre, sammenligne flere mulige thresholds eller aflæsningstidspunkter, inddrage gentagne målinger og målevariation, sammenligne Nerovelin med relevante reference-stoffer, foreslå en alternativ tidsmodel eller kombinere flere kriterier i stedet for én enkelt grænseværdi.
5. Vis mindst ét konkret matematisk resultat fra jeres udvidelse, og forklar, om det gør jer mere eller mindre sikre på at gå videre med Nerovelin.
6. Design til sidst det næste forsøg med Nerovelin, som I ville gennemføre, før I traf en endelig beslutning. Angiv hvad I vil variere eller måle, hvilke kontroller og gentagelser I vil bruge, hvilken matematisk analyse I vil planlægge på forhånd, og hvilke resultater der ville få jer til henholdsvis at fortsætte eller stoppe udviklingen.

Hvis I vil gå længere end A-pensum: I kan fx arbejde med parameterestimation, følsomhedsanalyse, simulation, usikkerhedspropagation eller en probabilistisk beslutningsmodel. Det afgørende er ikke, hvor avanceret metoden er, men om I kan forklare, hvilket videnskabeligt spørgsmål den hjælper jer med at besvare om Nerovelin.



Posteropgaven

I afleverer ikke en rapport. I afleverer én poster pr. gruppe og præsenterer den kort ved en postersession. Posterens skal vise de matematiske resultater, der understøtter jeres argument. Vi vil rigtig gerne se jeres posterpræsentation uanset om I har svaret på alle dele af opgaven eller ej.

Jeres beslutning

Vælg én anbefaling for det afgrænsede context of use:

X	NAM kan erstatte den gamle dyrebaserede metode til denne tidlige klassifikation/rangering.
Y	NAM er lovende og kan reducere brugen af den gamle metode, men der er endnu brug for begge.
Z	Der er endnu ikke tilstrækkelig evidens til at ændre metode.

Standardfelter på posteren

Felt på posteren	Hvad skal stå her?
1. Problem og context of use	Hvilken konkret beslutning undersøger I? Her: om NAM kan erstatte den dyrebaserede metode i tidlig klassifikation/rangering af stoffer.
2. Data	Vis de vigtigste data - ikke alle mellemregninger. Brug en eller to tabeller/figurer, som læseren kan forstå hurtigt.
3. Matematik	Vis de modeller, beregninger eller tests, der bærer jeres argument. Skriv centrale formler og resultater med enheder/procenter.
4. Resultater	Fremhæv 2-4 nøgleresultater. Gør det tydeligt, hvad tallene betyder for NAM-metoden.
5. Usikkerhed og begrænsninger	Hvad kan jeres analyse ikke afgøre? Hvilke antagelser har I gjort? Hvad kan være biologisk eller statistisk usikkert?
6. Anbefaling	Vælg A, B eller C og begrund valget med matematiske resultater.
7. Næste undersøgelse	Hvilke nye data ville gøre jer mere sikre? Formulér ét konkret forslag.



Kort præsentation ved postersessionen

1. Start med jeres anbefaling: A, B eller C.
2. Vis det matematiske resultat, I mener er vigtigst for beslutningen.
3. Forklar den vigtigste usikkerhed eller begrænsning.
4. Slut med: Hvilke nye data ville ændre eller styrke jeres konklusion?
5. Sigt efter 2-3 minutters præsentation. Der vil derefter blive stillet spørgsmål til jeres arbejde.

Poster-checkliste

1. Kan en person forstå problemstillingen på 20 sekunder?
2. Er alle akser, enheder og sandsynligheder tydeligt forklaret?
3. Har I valgt få, stærke resultater frem for at vise alle beregninger?
4. Skelner I mellem "data viser" og "vi antager"?
5. Har I skrevet, hvad analysen ikke kan fortælle?
6. Er anbefalingen tydelig og koblet direkte til matematikken?

Til eleverne

Som forsker må man leve med, at der ikke findes endegyldige og korrekte svar. Man må opsøge viden, som andre har skabt eller ved at lave sine egne forsøg. Og så må man med åbent sind holde den viden op imod sin egen videnskabelige hypotese, som derved be- eller afkræftes – eller som oftest kræver yderligere viden for at kunne drage en konklusion. Det kan være en lang og frustrerende proces selv for garvede forskere. Derfor forventer vi selvfølgelig ikke endegyldige løsninger fra jer, men gode forslag hvor der er tænkt over usikkerheder og begrænsninger.

Til finaldagen vil bedømmelseskriterierne være 1/3 formidling og 2/3 faglighed. Det betyder, at det ikke gælder om at have så meget tekst som muligt, men at der skal være et naturligt flow i fortællingen, så læseren/tilhøreren kan forstå jeres vigtigste pointer. Omvendt er det selvfølgelig heller ikke nok at have en superflot poster, hvis man ikke har svaret på spørgsmålene. Husk at til den mundtlige præsentation behøver I ikke at gennemgå posteren slavisk. Her skal I fokusere på at fremhæve de pointer, som er særligt vigtige for jeres besvarelse. Dommerne har læst posteren på forhånd, men gemmer den endelige bedømmelse til de har set jeres præsentation, hvor de både vil inddrage jeres evne til at fortælle en sammenhængende historie og jeres besvarelse af opfølgende faglige spørgsmål.

Posteren skal ikke nødvendigvis være opdelt således, at I skal gennemgå alle spørgsmål, men kan også være et udvalg af de figurer, tabeller og analyser, I har lavet.



Den skriftlige vurdering er selvfølgelig kun lavet på baggrund af posteren og skal ses som en kort tilbagemelding, ikke en dybtgående analyse af jeres poster.

Rent praktisk skal posteren indsendes som **pdf i størrelsen 142x83 cm landskabsformat**.

Se kalenderen nedenfor.

Kalender for Drughunters 2027

2026			2027			
Oktober	November	December	Januar	Februar	Marts	April
26. okt			31. jan		Tilmelding til Drughunters	
26. okt		20. dec		Tilmelding til forskerbesøg (max. 20)		
			Forskerbesøg efter aftale		2. feb31. mar	
26. okt					2. aprOpgave- besvarelse	
					FINALEDAG29. apr	

Med venlig hilsen
Drughunters 2027

Kort kilde- og begrebsnote

NAM-begrebet og ideen om et afgrænset "context of use" er inspireret af European Medicines Agency (EMA). Matematikniveauerne er tilrettelagt med udgangspunkt i de gældende STX-læreplaner. Casen er fiktiv og er ikke en beskrivelse af en bestemt virksomheds lægemidler eller forsøgsprogrammer.

- Undervisningsministeriet: Matematik C, B og A - stx, august 2024.
- Undervisningsministeriet: Bioteknologi A - stx, august 2017 (fortsat gældende læreplan; vejledning opdateret 2025).
- European Medicines Agency: Regulatory acceptance of new approach methodologies (NAMs) to reduce animal use testing.
- European Medicines Agency: Ethical use of animals in medicine testing.