Hej,

Tack för ditt välformulerade och genomtänkta email. Det skapar en bra grund för mig att svara på bästa sätt, vilket är viktigt eftersom det finns saker som jag förstår att du verkligen inte håller med om i det som skrivits från min intervju, och som du tycker är så viktiga att du har bemödat dig att skriva detta email. Jag vill därför göra mig vinn om att svara på bästa sätt nedan, och gör det i bitar för att kunna bemöta alla dina olika delargument. (din text i *kursiv*, min i vanlig text)

*Jag har just sett intervjun i Östgöta Correspondenten, och jag måsta säga att innehållet gjorde mig mycket förvånad. Jag tycker inte att det du säger i artikeln lever upp till de krav på saklighet och korrekthet som allmänheten med rätta ställer på forskare. Men kanske har du på något sätt blivit felciterad?*

Jag hade korrekturläst hela texten i artikeln, men efteråt lades titeln och figurtexterna till, och de hade jag inte korrekturläst (jag tror att de ofta skrivs på väldigt sent stadium). På det du skriver nedan tolkar jag det dock som att det inte är titeln eller figurtexterna specifikt som du vänder dig mot, utan att vi kan fokusera på det som står i själva artikeln. Där hade jag godkänt allting, och har även nu ikväll efter en ny genomläsning inte kommit fram till att där står något som jag inte kan stå bakom, eller som jag tycker uppfyller de krav på saklighet och korrekthet som du mycket riktigt påpekar som viktiga att uppbära som representant för forskarsamfundet. Om du vill, efter att du läst mitt svar nedan, skulle vi kunna gå igenom texten rad för rad, och se om det – också efter att du läst det allmänna svaret nedan – finns saker du mer specifikt vill ta upp i den texten.

*Det exempel du använder med insulinpumpen är mycket kortfattat beskrivet i artikeln och det är därför inte helt lätt att sätta sig in i vad det faktiskt är man gjort.*

Det stämmer såklart, men det är ofrånkomligt i en kortfattad populärvetenskaplig artikel i en dagstidning. Jag känner dock själv väl till detta specifika exempel, bl a för att jag har jobbat med vidareutvecklingen av denna modell i ca 10 år, har personliga kontakter med båda de forskargrupper som ligger bakom denna modell, och har detaljerad och up-to-date information från FDA om hur detta godkännande gjordes, och nu också har generaliserats till mer allmänna frågor, angående ersättning av djurförsök i stort (mer om detta nedan). Alla dessa processer, modeller, och godkännanden är dessutom publicerade i publika dokument, som alla kan ta del av (referenser nedan o i attachement).

*Men en insulinpump är en tekniskt avancerad apparat. De ingenjörer som konstruerar den har god kännedom om varje ingående komponent, och deras elektriska och mekaniska egenskaper är väl karaktäriserade. Därför går det att bygga en bra matematisk modell som sparar mycket pengar åt den som konstruerar den, och man kan också spara en hel del testning i djur. Men detta exempel har begränsad relevans för en debatt om djurförsök i stort.*

*Kroppen är ju förstås oändligt mycket mer komplicerad än en insulinpump,*

Redan här finns det ett missförstånd som behöver klaras upp. Den matematiska modellen beskriver i detta fall inte i första hand insulin-pumpen, utan kroppen som den sätts i, och de mekanismer i kroppen som pumpen interagerar med. Det är kvaliteten på den aspekten av modellen som varit avgörande för FDA-godkännandet, inte den relativt enkla beskrivningen av hur själva pumpen och glukossensorn fungerar (detaljerna kring pumpen och sensorn behöver ju också utvecklas specifikt för varje ny pump, så där kan man inte på samma sätt göra ett allmänt godkännande). Med andra ord, modellen beskriver samspelet mellan insulin och glukos i kroppen. Detta samspel har gradvis, över >30 år, blivit mer och mer realistiskt beskrivet och testat angående de olika organ som bidrar till dessa processer - levern, bukspottskörteln, musklerna, osv – och hur de samspelar i olika scenarios som en människa kan tänkas vara i. För ett par år sedan hade sedan en av dessa glukoshomeostas-modeller blivit så realistisk, och baserad på så högkvalitativa mänskliga data, att FDA i USA formellt godkände att den modellen kunde användas istället för djurförsök när nya pumpar skulle certifieras (Kovatchev BP, et al, 2008, Food and Drug Administration Master File MAF 1521).

Mer specifikt om hur detta går till, och vad FDAs godkännande egentligen innebär. Vid typ 1 diabetes har betacellerna skadats, så att insulin behöver ges utifrån. Man kan göra detta genom en insulin-pump. Man kan dock inte ge insulin hur som helst, då för lite insulin inte botar diabetes-symptomen som kommer från hyperglykemi (för hög sockernivå), och för mycket insulin kan leda till allvarliga hjärnskador och till med dödsfall, pga hypoglykemi (för låg sockernivå). Därför är det helt nödvändigt att rätt dos och timing räknas ut av insulinpumpen. Det är huvudsakligen denna dos- och tajming-strategi som behöver certifieras. Tidigare har denna certifiering först gjorts i flera steg, där det viktigaste prekliniska stadiet har varit experiment på hundar. Man har då tagit sönder hundarnas bukspottskörtel, så att de får en artificiellt inducerad typ 1 diabetes, man har kalibrerat om insulinpumparna från människor till hundar, och sen sett ifall det omkalibrerade dos- och tajming-schemat (handvarianten av insulinpumpen) verkar fungera på hundar. Om det gjort det, har man därefter kalibrerat tillbaka insulinpumpen, och också testat den på människor, i kliniska certifieringsstudier. FDAs godkännande innebär att man numera kan byta ut steget med testandet på hundar och istället testa samma dos- och tajming-schema på den FDA-godkända matematiska modellen, mha datorsimuleringar. Eftersom man sparar enorma mängder både pengar (~ 1 Miljard) och tid (4-6 år) genom att göra detta byte, så är det mig veterligen inget företag som längre gör certifieringen med hundar. Det är däremot ~10 olika pumpar av olika företag som nu testas i kliniska studier, som har förcertifierats mha den matematiska modellen, och den första slutcertifierade pumpen är väntad att finnas på marknaden under nästa år (2017).

*och vi har dålig kännedom om många av de parametrar som krävs för att bygga en modell av ett så komplext system.*

Det stämmer att många parametrar som finns i modeller är osäkra, och ibland väldigt osäkra. Här har dock mycket hänt senaste åren. Dels har olika typer av avancerade mätmetoder gjort att mer parametrar kan bestämmas noggrant. Ännu viktigare är dock att forskningsfältet (däribland inkluderande en del av mina bidrag) har insett hur man kan bestämma osäkerheten hos en matematisk modell och dess prediktioner utan att känna till alla exakta parametervärden. Detta görs genom att bestämma alla parameterkombinationer som kan beskriva de tillgängliga data, och genom att sedan karakterisera alla tänkbara prediktioner för dessa godkända parameterkombinationer. Om en prediktion är välbestämd (har liten spridning) för alla dessa godkända parametrar, så är prediktionen välbestämd i denna bemärkelse, trots att en, flera, eller till och med alla, av modellens enskilda parametrar kan vara obestämda. Detta innebär att den invändningen du tar upp är viktig att beakta och hantera korrekt, men att det finns sätt på vilket just denna aspekt av modellosäkerhet kan hanteras.

Märk dock att det finns fler källor till modellosäkerhet, och att dessa olika källor behöver hanteras på olika sätt. Mer om detta nedan.

*Det gör att en modell i bästa fall blir en approximation av en begränsad del av hela systemet – annars är det omöjligt att bygga en fungerande modell.*

Om detta påstående är vi helt eniga.

*Det gör modellen till ett värdefullt redskap för att förklara experimentella data. Om vi går utanför de förutsättningar som modellen är konstruerad för krävs nya experiment för att försäkra sig om att man ligger någorlunda rätt till.*

Det är helt korrekt att modellen får mindre och mindre pålitlighet, desto längre vi rör oss bort från de områden där modellen har blivit testad. Detta är en annan aspekt av modellosäkerhet, som också är viktig att ta i beaktande. Detta beaktande innebär dock inte att man måste komma fram till att alla prediktioner är lika långt ifrån de områden där den blivit testad, och alltid är så långt bort att modellprediktionerna inte har någon grad av konfidens. En prediktion som rör något som är mer eller mindre exakt vad modellen redan blivit testad för har såklart samma konfidens som de ursprungliga data. En liten variation från dessa förutsättningar (t ex med en dos som är några procent större än den som användes i ursprungsexperimentet) är förmodligen någonting som modellen fortfarande kan beskriva ungefär lika väl (i alla fall om modellen är baserad på data som tidigare har kunnat beskriva hur prediktionerna varierar med dos, under andra förutsättningar). När man sedan rör sig längre och längre bort från de förutsättningar där modellen testats blir såklart modellens prediktioner mer och mer opålitliga, och speciellt när man rör sig bortom de grundantaganden som gjorts när modellen konstruerats.

Dessa och alla andra (relevanta) typer av osäkerhet är något som det numera finns officiella policies för hos FDA, vid nya användanden av matematiska modeller vid certifieringar, inte bara för insulinpumpar, utan för certifiering i stort. Dessa dokument har i ett par år varit publika men inofficiella, men det första dokumentet blev officiellt den 21:a september i år, 2016, och det andra och sista allmänna dokumentet kring dessa guidelines finns redan i draftform online, och beräknas att bli officiellt spikat under 2017. Denna information finns också i enkla och sammanfattande slides som också är officiellt godkända och utgivna av FDA, och jag skickar med några av de slidesen som attachement till detta email. Märk att det står att deras två dokument gäller för certifiering av medicintekniska produkter, men FDA har sagt vid förfrågningar att samma principer kommer gälla även för certifiering av läkemedel (principerna kommer faktiskt i mångt och mycket från NASA, där matematiska modeller används mycket under lång tid, och sunda principer har behövts tas fram).

De första två slidesen är framsidorna till de två officiella dokumenten, med lite bakgrundsdata. Nästa slide visar de 5 osäkerhetskriterier som de säger att man ska ta i beaktande vid användande av matematiska modeller. Den första osäkerheten du nämner ovan, den om okända parametervärden och dess inverkan på prediktioner, kallas ”Uncertainty quantification”. I denna osäkerhet finns de två däröver ovanstående osäkerhetsfaktorerna inbyggda, de angående osäkra data och osäkra simuleringar. Den första av dessa (”Verification”) är rent matematisk och ofta försumbar, men den om data (”Validation”) beror såklart helt och hållet på vilka data man har tillgängliga och vilken grad av noggrant experimentet är gjort med. De sista två typerna av osäkerhet i FDAs lista (”Applicability” och ”Credibility”) har att göra med det vi pratar om i stycket ovan: att man alltid måste bedöma modellen genom att titta på relationen mellan de förutsättningar under vilken den har blivit testad/validerad, och de förutsättningar som finns under ”Context of use”, för vilken prediktionen görs. Denna bedömning illustreras också i den sista sliden från FDA, som visar olika cirklar där prediktioner kan göras (gröna punkter), i relation till de områden där modellen redan testats med avseende på oberoende valideringsdata (röda prickar, symboliserande data som modellen inte tränats på, utan lyckats förutsäga ändå, utan att ändra några parametrar).

Sammanfattningsvis: att modellen är osäker är inte ett argument mot användande av modeller – man kan på olika sätt skatta denna osäkerhet, och detta skattande är en del av FDAs officiella policy, inte bara för insulinpumpar, utan för användande av matematiska modeller vid certifiering rent allmänt. Det är också så att djurmodeller har en osäkerhet för hur bra de är på att förutsäga vad som händer i människor; denna osäkerhet är å andra sidan svårare att skatta, och dessutom svårare att minska genom utveckling av djurmodellen.

*I många fall kan vi bara få sådana data genom djurförsök.*

Detta påstående är ur vissa aspekter mycket tveksamt, och vittnar om att vi pratar om olika typer av modeller, och/eller olika användande av dem. Den typ av modeller som jag pratar om i artikeln är sådana som är tänkta att ersätta djurförsök. Detta gör man typiskt – men inte alltid – genom att bygga en modell för ett specifikt system, för att sedan göra virtuella experiment på dessa modeller i datorn, datorsimuleringar, ibland också kallade för ”in silico”-experiment. En sådan modell är framtagen under en lång process – ofta många år, kanske till och med decennier – där man systematiskt testar de olika delkomponenterna i en modell. Detta testande går till så att man samlar in data som är kompatibelt med sig själv, dvs som är insamlade under samma grundläggande betingelser (detta är en av grundantagandena i modellen, dvs den yttre cirkeln i den sista sliden). Ett krav är därefter att modellen ska beskriva alla dessa data samtidigt, annars förkastas den. Om det finns någon del av data som den inte kan beskriva, så drar man normalt slutsatsen att det är fel i modellen, och att någon grundläggande mekanism saknas från modellen. Detta tillvägagångssätt är helt avhängigt av att data är just kompatibelt med sig självt, dvs är insamlat på samma sätt, eller med variationer som kan beskrivas av parametrar i modellen. Om det istället finns data som modellen inte kan beskriva, och data kommer från olika källor, så kan man inte dra samma slutsats, utan då kan anledningen till att modellen inte kan beskriva data istället vara att det finns skillnader i hur experimenten är gjorda i de olika delarna av datamängden.

Med andra ord, vill man utveckla en modell som kan förutsäga vad som kan hända hos människor, så kan man bara använda data från människor. Data som beskriver hur något djur svarar på samma experiment är inte något som kan användas för att skapa en modell för en människa. Dessa data kan man bara använda om man vill skapa en matematisk modell för hur det djuret fungerar. Att skapa en modell för ett system (t ex en människa), är därför att likna vid att lägga ett pussel: för att få ihop det, och kunna testa hypoteser kring hur de olika pusselbitarna (olika data och mekanistiska hypoteser) passar ihop, så måste alla pusselbitar komma från samma pussel. Har man en modell för en människa, så kan den inte förutsäga data (eller ens använda sig av data) rörande vad som händer hos ett specifikt djur. På samma sätt, har man en matematisk modell för ett specifikt djur så kan den inte förutsäga data, eller ens använda data, för hur en människa svarar. Dessa data från andra system än modellen är utvecklad för kommer från ett annat pussel, eller ligger utanför cirkeln i den sista FDA-sliden. Det enda undantaget till detta är om skapar en modell som beskriver både djur och människor samtidigt, och hur de är olika, men då har man först skapat en modell bara för människor, sedan en modell bara för djur, och sedan beskrivit hur man switchar mellan dem. Med andra ord, inte ens sådana modeller undkommer det långa initiala behovet av att bara arbeta med mänskliga experiment.

*Jag blir mycket förvånad över att du i intervjun verkar föreslå att modeller kan ”leva sitt eget liv”, frikopplade från experiment.*

En modell lever inte sitt eget liv oberoende av data, utan tvärtom är helt uppbyggd och driven av data. Däremot kan den användas för att göra prediktioner om vad som skulle hända i experiment som den inte har sett resultatet för. Om man gör ett sådant experiment, och sedan gör ett experimentellt test av dens prediktioner, som visar sig hålla, så kallas det att den har klarat att förutsäga ett valideringsexperiment. En modell anses ofta bara intressant ifall den har lyckats förutsäga åtminstone ett valideringsexperiment.

*Eftersom modellens parametrar i många fall är omöjliga att bestämma hos människa krävs att vi gör djurförsök för att verifiera modellerna.*

Igen, om man vill utveckla en modell för en människa (vilket är det man oftast vill om man vill ersätta djurförsök – varför göra en modell av en modell?), så kan man inte använda data från djurförsök. En mänsklig modell kan bara testas och utvecklas mha data från människor.

Märk dock – detta kanske gör att det finns prediktioner som modellen inte kan göra, för att sådana prediktioner skulle kräva att man behöver göra experiment som inte kan göras hos människor, men bara hos djur (det finns såklart en hel del sådana experiment+prediktioner). Men, sådana prediktioner skulle aldrig användas i något officiellt sammanhang (t ex av FDA), eftersom dessa prediktioner ligger för långt ifrån de data som man har fått fram som mänskliga valideringsdata (de röda prickarna i sista sliden). Så denna modellbegränsning är inte ett problem i praktiken. Om en modell är accepterad som användbar i ett visst sammanhang (t ex för användande istället för djurförsök), så är det för att det finns tillräckligt mycket konfidens (inkl närliggande mänsklig data), för att lita på just de prediktionerna i just det sammanhanget.

*Ditt uttalande om att djurförsökens vara eller inte vara skulle vara en politisk fråga är också märkligt. Vi kan ju i experimentsyfte fatta ett beslut i Sveriges Riksdag som innebär att matematiska modeller från och med nu fungerar, per definition.*

Det är inte ett sådant politiskt uttalande som de (ansvarig minister) delvis har gjort i Nederländerna. Deras uttalade politiska ambition är att att sätta ett sista-datum när djurförsök får göras överhuvudtaget. Detta skulle i så fall vara ett rent politiskt beslut och sådana beslut har redan fattats, t ex angående användande av djurförsök vid kosmetika-testning.

Precis som du säger kan man dock givetvis inte fatta ett politiskt beslut om fakta.

*Men det kommer ju inte att ändra fakta – att djurförsök både nu och i framtiden kommer vara nödvändiga för att verifiera modellernas förutsättningar.*

Detta är inte fakta! (se ovan)

*Till sist är det givetvis så att modeller bara kan inkludera det man just nu känner till. Det vi inte känner till kan modellen bara spekulera omkring,*

Denna formulering är att våldföra sig på ordet spekulera, åtminstone i en teknisk bemärkelse. En modell gör inte en spekulation om vad som skulle hända i ett nytt experiment – den gör en prediktion. En prediktion gjord av en state-of-the-art modell (som görs enligt konstens alla regler och har baserats på alla relevanta tillgängliga data), är en sammanfattning av allt man vet om detta system, och sen den mest sofistikerade gissning som denna sammanställda kunskap kan göra om utfallet av experimentet. Denna sammanställning och prediktion är något som är väldigt långt från (det gängse användandet av uttrycket) ”att spekulera”. Skulle du kalla det att spekulera om vi räknar ut var månen befinner sig om 24h? I modelltekniska sammanhang kallas ett sådant uttalande en prediktion, som har en osäkerhet, och den osäkerheten kan man uppskatta. Detta gäller alla modellprediktioner.

*och dessa spekulationer måste bedömas genom nya experiment, annars är de bara spekulationer. I många fall kan de experiment som är nödvändiga inte genomföras hos människa.*

Detta kommer tillbaka till samma sak igen. En modellprediktion är inte en spekulation. Om man inte kan göra de experiment som krävs för att ge tillräcklig konfidens hos en specifik modellprediktion mha mänskliga data, så går den prediktionen inte att göra - dvs då har den prediktionen för stor osäkerhet för att användas i praktiken. Detta betyder dock inte att alla prediktioner är av den karaktären, utan olika prediktioner har olika osäkerhet. Detta är nu FDAs (snart helt antagna och redan) officiella policy i frågan.

*Jag tycker att du borde be tidningen att korrigera artikeln. Flera av de synpunkter du ger uttryck för är ensidiga, och jag tycker det vore allvarligt om tidningens läsekrets fick för sig att detta är vad som gäller.*

På vad du skrivit ovan så förstår jag att du tycker det, eller åtminstone tyckte det. Det finns dock inget i det du skrivit som fått mig att ändra uppfattning i något avseende (annat än att ännu mera inse att detta är ett laddat ämne). Det jag beskriver ovan, och där våra åsikter skiljer sig åt, är dock till största omfattning bara FDAs officiella policy i frågan. Du kan såklart välja att ha en annan åsikt, men om det är något som ”gäller”, och som tidningens läsare borde ”få för sig”, så är det min mening att FDAs policy har en balanserad syn på frågan, och att denna syn är av allmänt intresse – det är trots allt de som bestämmer hur certifieringar går till! (i USA, visserligen, men liknande policys tas fram också i Europa) Med det sagt, så vill jag dock också säga att det kan vara så att jag missförstått något av det du skrivit, eller att det finns andra argument jag inte tänkt på som ändrar på dessa eller andra relaterade frågor. I så fall är jag såklart villig att göra en rättelse av artikeln.

Slutligen. Ovanstående svar blev ganska långt, och jag skulle därför tro att det är relevant läsning också för andra. Därför, för att spara tid, kommer jag lägga upp dessa svar på min grupp-blogg (isbgroup.eu). Jag kommer där givetvis att ta bort ditt namn, och inte säga till någon att det är just du som skrivit synpunkterna, om du inte ger mig explicit tillåtelse att göra detta.

Med vänliga hälsningar.

Gunnar Cedersund

P.S. Jag tror som sagt att detta är en fråga som många har starka åsikter om, och relativt olika grad av kunskap och föreställningar om (bl a för att väldigt få biologer har träning i matematisk modellering, och för att även inom fältet finns det olika ”skolor”, som snabbt förändras eftersom fältet och metoderna inom det utvecklas). På grund av detta, är det ganska troligt att jag kommer göra en öppen föreläsning med efterföljande diskussion i frågan inom kort, för att också på detta sätt kunna bemöta olika argument. Detta kommer isf att utlysas bl a på institutionernas email-listor. Förutom det, kan vi också träffas bara du och jag, och prata vidare om detta, om du vill. D.S.