

Evalueren van mogelijk gebruik van wiskundige modellen voor de voorspelling van maagdarmtoxiciteit van kandidaat-geneesmiddelen



Janssen

Contactpersoon: Piet Dierckx

Doel van de actie

Met deze actie zal Janssen evalueren of het gebruik van wiskundige modellen, specifiek 'Quantitative Systems Toxicology' (QST), kan worden toegepast binnen onderzoeksprojecten van Janssen om de maagdarmtoxiciteit van kandidaat-geneesmiddelen te voorspellen.

Als het mogelijk is aan te tonen dat de wiskundige modellen betrouwbare voorspellingen kunnen maken van schadelijke maagdarmtoxiciteit van kandidaat-geneesmiddelen, waarvoor informatie wordt bekomen via methoden zonder dierproeven en (in mindere mate) via eerdere dierstudies, kunnen deze methoden worden ingezet ter voorbereiding van wettelijk verplichte dierproeven. De modellen kunnen helpen om:

- Te voorkomen dat er in wettelijk verplichte dierproeven dosissen ingesloten worden die resulteren in ernstige maagdarmtoxiciteit;
- Voorbereidende dierproeven om de geschikte dosissen te bepalen voor de wettelijk verplichte dierstudies te vervangen.

Achtergrond van de actie

Een bedrijf dat een nieuw geneesmiddel op de markt brengt heeft een ethische en wettelijke plicht om potentiële veiligheidsrisico's van het nieuwe kandidaat-geneesmiddel in kaart te brengen. Dat is noodzakelijk om uit te sluiten dat de gezondheid van mensen die aan het geneesmiddel zullen worden blootgesteld geschaad zou kunnen worden.

Het veiligheidsprofiel van kandidaat-geneesmiddelen wordt bekomen met behulp van computermodellen, bacterieculturen, cel-gebaseerde en andere methoden die al van in de vroege fase helpen om de meest beloftevolle kandidaat geneesmiddelen te selecteren en verder te ontwikkelen. Veel van de huidige alternatieve methoden slagen er al goed in om specifieke toxiciteit te voorspellen, zoals bijvoorbeeld het vermogen om huidirritatie op te wekken of het risico dat het geneesmiddel gen mutaties zou kunnen veroorzaken.

Echter is het tot op heden nog niet mogelijk om enkel op basis van evaluatiemethoden, zonder levende dieren, aan te tonen dat een geneesmiddel veilig is voor toediening bij de mens. Om die redenen zijn op dit moment in het merendeel van de gevallen alsnog zogenaamde wettelijk verplichte dierproeven noodzakelijk, waarbij verschillende dosissen van het kandidaat geneesmiddel aan dieren worden toegediend.

Een uitdaging bij het opzetten van wettelijk verplichte dierproeven is om correct te bepalen welke dosissen moeten worden ingesloten. Dat gebeurt nu veelal door middel van een aparte dierproef waarbij een oplopende dosis van het kandidaat geneesmiddel wordt toegediend om de hoogste dosis te bepalen waarbij het geneesmiddel nog getolereerd wordt. Het is immers vereist om in deze wettelijk verplichte dierproeven ook een toxische dosis in te sluiten waarbij het de Betrachtung is om geen onnodig ernstige toxiciteit uit te lokken.

Omschrijving van de actie

In relatie tot deze veiligheidstesten, specifiek voor het toetsen van maagdarmtoxiciteit, engageert Janssen zich aan een evaluatie van de mogelijkheid om met behulp van mathematische modellen, die werden ontwikkeld in het kader van een publiek-private samenwerking (IMI-project TransQST | IMI Innovative Medicines Initiative):

- De maagdarmtoxiciteit in de mens te kunnen voorspellen voor nieuwe kandidaat-geneesmiddelen op basis van gegevens bekomen uit methoden zonder proefdieren en (in mindere mate) op basis van data van eerdere dierproeven die in een ander kader werden uitgevoerd;
- De meest geschikte dosissen te bepalen voor wettelijk verplichte dierproeven.

In een later stadium zal bij een vervolgactie kunnen worden ingezet op een vergelijking van de met mathematische modellen gegenereerde voorspellingen van nevenwerkingen met de data die al werd bekomen uit dierproeven en klinische studies. Indien Janssen erin slaagt om op basis van mathematische modellen goede

voorspellingen te maken, zal deze informatie in de toekomst gebruikt kunnen worden in dialoog met regelgevende instanties om de relevantie van bepaalde wettelijk verplichte studies in dieren te revalueren.

Resultaten van de actie

Allereerst wordt een evaluatie gestart van een weinig complex mathematisch model, waarvan de uitkomsten worden vergeleken met data van een eerder uitgevoerde dierproef waarin maagdarmtoxiciteit werd waargenomen. Naar verwachting zal deze evaluatie afronden tegen eind 2023.

Als het eenvoudige mathematische model een goede voorspelling geeft van de maagdarmtoxiciteit overweegt Janssen om:

- Het eenvoudige model te gebruiken voor relevante projecten in de ontdekking- en ontwikkelingsfasen van geneesmiddelen binnen Janssen;
- Meer complexe modellen te evalueren en vergelijken met intern beschikbare data.