

## NETECHNICKÉ SHRnutí PROJEKTU POKUSŮ

### Název projektu pokusů

Systémová toxicita po implantaci do podkoží - 22/2019

Doba trvání projektu pokusů

Červenec 2019 - leden 2021

Klíčová slova - maximálně 5

zdravotnický prostředek (kontrola hemostázy), systémová toxicita, implantace do podkoží, potkan

### Účel projektu pokusů - označte jej křížkem (x) do prázdného políčka

☐ základní výzkum

☐ translační nebo aplikovaný výzkum

☒ vývoj, výroba nebo zkoušení kvality, účinnosti a nezávadnosti léčiv, potravin, krmiv a jiných látek nebo výrobků

☐ ochrana přírodního prostředí v zájmu zdraví a dobrých životních podmínek lidí nebo zvířat

☐ zachování druhů

☐ vyšší vzdělávání nebo odborná příprava

☐ trestní řízení a jiné soudní řízení

### Cíle projektu pokusů (např. řešené vědecké neznámé nebo vědecké či klinické potřeby)

Jde o zahájení dlouhodobé stabilitní studie, součástí které je také systémová toxicita po implantaci do podkoží.

Dlouhodobá stabilitní studie byla požadována z důvodu testování různých forem těchto materiálů. Obecným cílem plánovaného pokusu je tedy ověření nezávadnosti těchto forem zdravotnických prostředků pro použití ve zdravotnictví.

Účelem těchto stabilitních studií obecně je prokázat, jak se mění kvalita zdravotnického prostředku s časem vlivem různých faktorů prostředí (např. teplota), stanovit podmínky skladování a dobu použitelnosti zdravotnického prostředku.

Dlouhodobá stabilitní studie prokáže vhodnost těchto forem a sleduje případné změny kvality zdravotnického prostředku při dlouhodobém skladování za doporučených podmínek. Pro účely dlouhodobé stabilitní studie je doporučenou teplotou 25 °C. Sledování stability je důležité k zajištění kvalitního a bezpečného zdravotnického prostředku po celou dobu jeho použitelnosti. Konkrétním očekávaným přínosem bude vyloučení systémové toxicity (tzn. reakce celého organismu, která může být důsledkem absorpce, distribuce a metabolismu vyluhovatelných látek ze zdravotnického prostředku do ostatních částí těla) implantovaného testovaného materiálu po použití různých forem zdravotnického prostředku.

Tyto nové testované materiály jsou klasifikovány jako zdravotnické prostředky třídy III (podle čl. 8, přílohy IX směrnice Rady ES 93/42/EHS ze 14. června 1993, revize 2007/47/ES, o zdravotnických prostředcích).

### Pravděpodobné potenciální přínosy projektu pokusů (jak by mohlo být dosaženo pokroku ve vašem vědním oboru nebo jaký přínos by z něj člověk či zvířata mohli mít)

Obecným cílem plánovaného pokusu je tedy ověření nezávadnosti těchto forem zdravotnických prostředků pro použití ve zdravotnictví. Konkrétním očekávaným přínosem bude vyloučení systémové toxicity (tzn. reakce celého organismu, která může být důsledkem absorpce, distribuce a metabolismu vyluhovatelných látek ze zdravotnického prostředku do ostatních částí těla) implantovaného testovaného materiálu po použití různých forem zdravotnického prostředku.

### Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá

Norma (viz bod 9) určuje pro tento typ pokusu laboratorního potkana.

Počet použitých zvířat pro každou zkoušku odpovídá metodice pro systémovou toxicitu a počty zkoušek a tedy použitých zvířat vycházejí z požadavků SÚKL a certifikačního orgánu ITC.

Pro jednu zkoušku (formu zdravotnického materiálu) bude použito 10 dospělých potkanů kmene Wistar: 5 samců pro testovanou skupinu, 5 samců pro kontrolní skupinu a 2 samci pro mikrobiologickou kontrolu prostředí.

V roce 2019 bude systémová toxicita pro každý typ materiálu provedena jednou (tj. 6 typů materiálů x 10 potkanů + 2 potkani pro mikrobiologickou kontrolu prostředí), bude tedy použito maximálně 60 potkanů + 12 potkanů pro mikrobiologickou kontrolu prostředí. Pokud to bude časově možné, provede se několik zkoušek najednou, kontrolní skupina a zvířata pro mikrobiologickou kontrolu prostředí budou společná pro tyto zkoušky a celkový počet zvířat tedy nižší.

V roce 2020 bude systémová toxicita pro každý typ materiálu provedena jednou (tj. 10 typů materiálů x 10 potkanů + 2 potkani pro mikrobiologickou kontrolu prostředí), bude tedy použito maximálně 100 potkanů + 20 potkanů pro mikrobiologickou kontrolu prostředí. Pokud to bude časově možné, provede se několik zkoušek najednou, kontrolní skupina a zvířata pro mikrobiologickou kontrolu prostředí budou společná pro tyto zkoušky a celkový počet zvířat tedy nižší.

Jaké jsou očekávané nežádoucí účinky u zvířat? Jaká je navrhovaná míra závažnosti? Jak bude se zvířaty naloženo po skončení pokusu?

Nepředpokládá se, že by aplikace zkoušeného zdravotnického materiálu do podkoží mohla zvířatům způsobit výraznou bolest, strach nebo utrpení. Navrhovaná míra závažnosti: mírná. Po skončení pokusu bude provedena eutanazie zvířat a pitva s odběrem tkání pro provedení histologického vyšetření.

### Uplatňování 3R (replacement, reduction, refinement)

Nahrazení používání zvířat: Uveďte, proč je nutné použít zvířata a proč nemohou být využity alternativy bez použití zvířat.

Nezbytnost pokusu je dána směrnicí Rady ES 93/42/EHS ze 14. června 1993, revize 2007/47/ES, o zdravotnických prostředcích a zákonem č. 268/2014 Sb., o zdravotnických prostředcích v platném znění. Dle pokynu SÚKL „Požadavky na stabilitní studie v registrační dokumentaci“ je u zdravotnického prostředku nutné při změně vstupní suroviny ověřit

jeho stabilitu během celé doby použitelnosti.

Metoda je součástí normy ČSN EN ISO 10993-11: Biologické hodnocení zdravotnických prostředků - část 11: Zkoušky na systémovou toxicitu, bod 6: Systémová toxicita subkutní. Implantace se bude provádět podle normy ČSN EN ISO 10993-6: Biologické hodnocení zdravotnických prostředků - část 6: Zkoušky lokálních účinků po implantaci, příloha B: Metody zkoušek pro implantaci do podkožní tkáně.

Testování systémové toxicity po implantaci do podkoží na zvířatech nelze nahradit alternativní metodou *in vitro*. Metoda *in vitro* pro sledování reakce celého organismu po subkutánní implantaci zdravotnického prostředku zatím nebyla vědecky validována a není prakticky dostupná.

Omezení používání zvířat: Vysvětlete, jak lze zajistit použití co nejmenšího počtu zvířat.

Bude použit počet zvířat požadovaný výše uvedenou metodikou.

Šetrné zacházení se zvířaty: Vysvětlete volbu druhu zvířat a proč se v případě tohoto zvířecího modelu jedná o nejšetrnější použití z hlediska vědeckých cílů.

Vysvětlete obecná opatření, která budou přijata za účelem snížení újmy způsobené zvířatům na minimum.

Druh zvířat byl zvolen podle metodiky. Se zvířaty bude pracovat kvalifikovaný a zkušený personál, budou dodržovány zásady humánního zacházení se zvířaty v souladu s platnými národními předpisy v oblasti ochrany pokusných zvířat a v souladu s interními předpisy pracoviště pro manipulaci s pokusnými zvířaty. Bude minimalizován stres a diskomfort zvířat během studie – zvířata budou chována v podmínkách odpovídajících požadavkům použitého živočišného druhu. Minimálně 1x denně bude kontrolován zdravotní stav zvířat a všechny pozorované změny budou zaznamenány a konzultovány s osobou zodpovědnou za péči o zvířata. Zvířata, která v jakékoli fázi zkoušky budou vykazovat přetrvávající příznaky značného utrpení a/nebo bolesti, budou humánně utracena.