

NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ**Název projektu pokusů****Studie bezpečnosti vakcíny proti tuberkulóze u makaka jávského (*Macaca fascicularis*).**

Doba trvání projektu pokusů	Délka aklimatizace zvířat bude minimálně 14 dní. Samotné provedení studie bude v délce 16 týdnů, následné období rekonvalescence pak v délce 4 týdnů. Provedení studie je plánováno do 31.07. 2020 nebo do vydání rozhodnutí o udělení oprávnění k použití pokusných zvířat, v případě udělení oprávnění by byl pokus do 28.02.2021.
-----------------------------	--

Klíčová slova - maximálně 5	Tuberkulóza, makak jávský, vakcinace, bezpečnost
-----------------------------	--

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

	☐ základní výzkum
	☐ translační nebo aplikovaný výzkum
x	☒ 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)

Cílem studie je získat informace o bezpečnostním profilu rekombinantního proteinu ID93, použitého adjuvans GLA-SE a jejich kombinace u nově vyvíjené vakcíny vůči tuberkulóze u lidí. Testovanou látkou je nově vyvíjena vakcína tuberkulózy, jejíž součástí je rekombinantní antigen ID93 a nový typ adjuvans GLA-SE (glucopyranosyl lipid) v podobě o/v emulze, díky kterým dochází k signifikantnímu zvýšení imunitní reakce. Nově vyvíjená vakcína by měla sloužit k prevenci a léčbě tuberkulózy u lidí.

Testování bude probíhat v souladu se směrnicemi ICH (International Conference on Harmonisation) M3(R2), CPMP/SWP/1042/99 pro preklinické hodnocení farmaceutik, CPMP/SWP/465/95, WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines a WHO Technical Report Series, No. 927, 2005 pro preklinický vývoj a bezpečnostní hodnocení vakcín z důvodu podkladů pro pokročilé klinické testování a registraci nově vyvíjené vakcíny.

Imunogenní účinnost testované vakcíny byla zkoušena na myších, morčatech a makaku jávském, kde prokázala svůj imunogenní potenciál, viz literatura.

Cha SB a kol. Pulmonary immunity and durable protection induced by the ID93/GLA-SE vaccine candidate against the hyper-virulent Korean Beijing *Mycobacterium tuberculosis* strain K. VACCINE. 12 March 2016; 1-9.

Baldwin SL a kol. Protection and long-lived immunity induced by the ID93/GLA-SE vaccine candidate 1 against a clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolate. CLINICAL AND VACCINE IMMUNOL. December 2015; 1-28.

Coler RN a kol. Therapeutic Immunization against *Mycobacterium tuberculosis* Is an Effective Adjunct to Antibiotic Treatment. JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES. August 13, 2012; 1-11.

Baldwin SL a kol. The importance of adjuvant formulation in the development of a TB vaccine. THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY. 2012 March 1; 188(5): 2189–2197.

Bertholet S a kol. A Defined Tuberculosis Vaccine Candidate Boosts BCG and Protects Against Multidrug Resistant *Mycobacterium tuberculosis*. SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE. 13 October 2010; 2(53).

Nově vyvíjená vakcína již prošla fází I. klinického testování. Vakcína byla dobře tolerována, nebyly zaznamenány žádné závažné nežádoucí účinky. Mírná reakce v místě vpichu a febrilní reakce byla zaznamenána pouze u lidí s tuberkulózním onemocněním, viz literatura.

Nicholson AP a kol. Safety and immunogenicity of the novel tuberculosis vaccine ID93 + GLA-SE in BCG-vaccinated healthy adults in South Africa: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase I trial. THE LANCET RESPIRATORY MEDICINE. 2018; 6: 287–98.

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)

Registrace vakcíny vůči tuberkulóze pro prevenci onemocnění u lidí.

Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá

Makak jávský, 32 (16 samců; 16 samic) ve věku 2-4 roky

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

Vzhledem k plánovanému použití anestezie při EKG monitoringu a měření krevního tlaku a vzhledem k použitému druhu zvířete je stanovena závažnost pro zvířata jako střední. Zvířata budou na konci pokusu utracena i.v. aplikací pentobarbitalu (Exagon), patologicky vyšetřena a bude proveden odběr orgánů a tkání pro histopatologické hodnocení.

Uplatňování 3R (replacement, reduction, refinement)

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

K dosažení stanovených výsledků je nezbytné použití laboratorních zvířat. Alternativní metoda, která by zastoupila sledování bezpečnosti vyvíjené vakcíny, neexistuje, viz použité zdroje.

Použité zdroje:

ČSN EN ISO 10993-6

<http://www.ich.org/products/guidelines/safety/article/safety-guidelines.html>

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000083.jsp&mid=WC0b01ac0580027548

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

Studie je prováděna na dostatečném počtu zvířat, tak aby získané výsledky poskytly informace o bezpečnosti nově vyvíjené vakcíny po intramuskulárním podání.

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.

Veškeré úkony (aplikace, odběry krve, EKG vyšetření, monitoring krevního tlaku apod.) jsou prováděny obdobně, jak je tomu běžné v humánní či veterinární praxi. V rámci měření EKG a krevního tlaku neinvazivní metodou budou zvířata v lehké anestezii (Medetomidin, Midazolam, Ketamin) pod dohledem veterinárního lékaře.