

Додаток 30

до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення (пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про клінічне випробування №1

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Бактек-MV130
2. Заявник	ІНМУНОТЕК, С.Л.
3. Виробник	ІНМУНОТЕК, С.Л.
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<input checked="" type="checkbox"/> Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) <input checked="" type="checkbox"/> медичний імунобіологічний препарат <input checked="" type="checkbox"/> Нова діюча речовина (ДР)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, паралельне, багаточентрове клінічне дослідження сублінгвальної бактеріальної вакцини у дітей з рецидивуючим бронхоспазмом (напади свистячого дихання) для оцінки ефективності, безпеки та клінічного впливу Code: MV130-SLG-002 V04 EudraCT No.: 2012-002450-24
6. Фаза клінічного випробування	Фаза: III
7. Період проведення клінічного випробування	10.2012-06.2016
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Іспанія: 1. Університет і політехнічна лікарня Ла-Фе С/ Vulevar s/n (Валенсія) 2. Лікарня Av. Generalitat Valenciana, (Манісес)
9. Кількість досліджуваних	Кількість запланованих пацієнтів для участі у дослідженні становила 120 осіб. Кількість пацієнтів, які були включені в дослідження, становила 121. Кількість пацієнтів, які отримали лікування, становила 120 осіб, тих, хто закінчив – 113. Проаналізовано пацієнтів: 120.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Для оцінки ефективності бактеріальної вакцини, що вводиться щодня на під'язикову слизову оболонку для запобігання епізодам бронхоспазму (напади свистячого дихання -WA-

) у пацієнтів з епізодами бронхоспазму через інфекції дихальних шляхів, порівняно з плацебо.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване, паралельне, багатоцентрове клінічне дослідження
12. Основні критерії включення	Пацієнти, батьки/законні представники яких дали письмову інформовану згоду. <ul style="list-style-type: none"> • Обидві статі • Пацієнти віком до 36 місяців. • Пацієнти з рецидивуючими бронхоспазмами (напади свистячого дихання); 3 і більше загострень за останні 12 місяців.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Бактек Staphylococcus aureus (15%), Staphylococcus epidermidis (15%), Streptococcus pneumoniae (60%), Klebsiella pneumoniae (4%), Moraxella catarrhalis (3%) і Haemophilus influenzae (3%). Дозування: 2 розпилення Шлях введення: Сублінгвальний
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо (гліцерин 50%, ананасова есенція s.q. 1 мл, хлорид натрію 9 мг/мл і фізіологічний сольовий розчин s.q. 1 мл). Дозування: 2 розпилення в день Шлях введення: Сублінгвальний
15. Супутня терапія	Згідно протоколу дослідження
16. Критерії оцінки ефективності	Основні показники оцінки ефективності: <ul style="list-style-type: none"> • Рецидивуючий бронхоспазм (напади свистячого дихання) протягом 12 місяців після початку лікування. Порівнювали кількість епізодів бронхоспазму (нападів хрипів) між контрольною групою та групою плацебо. Вимірювання вторинних результатів: <ul style="list-style-type: none"> • Оцінка симптомів і лікування і поєднання • Оцінка симптомів і лікування і поєднання обох протягом усього дослідження • Витрати ресурсів охорони здоров'я. На одного пацієнта враховувалися позапланові візити до медичного центру, візити швидкої допомоги, дні госпіталізації та їх вартість, додаткові аналізи, телефонні дзвінки до лікаря чи педіатра. • Соціальні ресурси. Оцінювали відсутність відвідування ясел (дитячого садочку), потребу у вихователях для дитини вдома та під час госпіталізації. • Оцінка модифікованого композитного індексу тяжкості астми (5 доменів) і візуальної шкали.
17. Критерії оцінки безпеки	Усі побічні явища були зафіксовані. Усі вони були оцінені окремо, щоб оцінити тяжкість і класифікувати їх як ймовірно пов'язані чи не пов'язані з досліджуваним препаратом.
18. Статистичні методи	Відділ досліджень та клінічної епідеміології відділу превентивної медицини лікарні

університету Сан-Карлос (Мадрид, Іспанія) та медичний відділ INMUNOTEK S.L. здійснив статистичний аналіз.

Використовували електронну таблицю Excel (Microsoft, Inc. США) з надбудовою XIStat (Addinsoft, Франція), програмне забезпечення SPSS 20 (IBM Corp., США) і STATAs 12.0 (StataCorp, США). Усі результати, крім ваги та зросту, мали ненормальний розподіл. Тому для аналізу використовували параметричні або непараметричні тести. Оцінка Ходжеса-Лемана була використана для вимірювання розміру ефекту відмінностей між двома групами. Кількість, необхідне для лікування було розраховано на основі кількості пацієнтів, яких необхідно лікувати для запобігання один випадок повторного свистячого дихання (під час дослідження. Для порівняння часу до появи першого свистячого дихання після початку лікування та після припинення лікування через 6 місяців використовували оцінювач Каплана-Мейєра. Модель Кокса була скоригована для оцінки реального ефекту, вираженого як коефіцієнт ризику та його 95% довірчий інтервал (95% ДІ). У всіх контрастах нульова гіпотеза відхилена з $p < 0,05$.

До результатів були застосовані такі процедури статистичного тестування:

- Описова статистика: середнє значення, стандартне відхилення, 95% довірчий інтервал середнього значення, медіана (95% ДІ), перший і третій інтерквартиль медіани (міжквартильний діапазон –IQR-) і співвідношення результатів на початку та в кінці. .

Порівняльна статистика. Порівняння між групами:

- Шапіро-Вілка було проведено, щоб оцінити, чи відповідав розподіл результатів нормальному розподілу чи ні.
- Міжгрупове порівняння: тест Манна-Уїтні для результатів, які слідуєть за ненормальним розподілом. Т-критерії Стьюдента (непарні дані) для тих результатів, які відповідають нормальному розподілу.
- Оцінка Ходжеса-Лемана (з 95% нижньою та верхньою межами довіри -CL-) була використана для вимірювання величини ефекту відмінностей між двома групами. Цей тест проводили згідно з Хельселем і Хіршем; і Кіршнер (1, 2).
- Внутрішньогрупове порівняння: тест Фрейдмана (з процедурою Немені для попарних порівнянь) використовувався для порівняння

	<p>результатів, отриманих у кожній групі та в кожній точці оцінювання.</p> <ul style="list-style-type: none"> Усі тести були повторені з урахуванням «найгіршої ситуації». Це враховує, що всі пацієнти, які вибули з дослідження, продовжували його до кінця і не мали жодного покращення чи погіршення після вакцинації, маючи однаковий результат на початку та в кінці.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Пацієнти віком до 36 місяців.
20. Результати ефективності	<p>Кількість випадків свистячого дихання становила 176 в активній групі та 299 у плацебо, з медіаною 3 і 5 відповідно ($p < 0,001$), 40% покращення MV130 порівняно з плацебо. Дні з випадками свистячого дихання (19 проти 42) і середня тривалість цих випадків свистячого дихання (6,0 проти 7,7) були значно нижчими в активній групі, а також нападів повторних нападів під час випадків свистячого дихання. Пацієнти без нових випадків свистячого дихання були 6 в активній групі та 0 у групі плацебо ($p = 0,029$); дітей, які продовжували мати рецидивуючі хрипи (\geq три напади свистячого дихання/рік), було 36 (58%) в активній групі та 45 (80%) у групі плацебо ($p = 0,009$). ЧНВ для запобігання одному випадку повторного свистячого дихання становив 5 (95% ДІ: 2,6–16,1).</p> <p>Були значні відмінності в кількості днів до появи першого випадку свистячого дихання після початку лікування в активній групі порівняно з плацебо (41,0 проти 5,0 днів відповідно). Подібним чином спостерігалися відмінності в однакових результатах (180,0 проти 44,5 днів відповідно) протягом періоду спостереження після лікування.</p> <p>Спостерігалось значне зниження випадків свистячого дихання в обох групах порівняно з базовим рівнем. Медіана місячної випадків свистячого дихання до дослідження становила 0,67 і 0,75 для активної групи та групи плацебо відповідно ($p = 0,053$). Наприкінці дослідження показники становили 0,25 і 0,42 ($p < 0,001$), що означає внутрішньогрупове покращення на 63% і 44% відповідно.</p> <p>Оцінка симптомів і лікування та їх комбінація, що розглядалися протягом усього періоду дослідження, також були значно нижчими в активній групі для майже всіх змінних, з відмінностями понад 38% при розгляді глобальних комбінацій.</p>

	<p>При оцінці «найгіршого сценарію» відбулося невелике зниження статистичних оцінок, у яких активна група все ще демонструвала значну різницю в аналізованих результатах.</p> <p>Відбулося суттєве скорочення телефонних дзвінків до педіатра, кількості прогулів у школах і кількості днів вихователя, але не в решті медичних і соціальних ресурсів.</p> <p>Оцінка модифікованого комплексного індексу тяжкості астми (5 доменів) і візуальної шкали продемонструвала, що на початковому етапі не було різниці між обома групами. Від візиту 2 до кінця дослідження (решта візитів) відмінності між обома групами були значними. Оцінка подальшого спостереження в кожній групі показала, що покращення в обох групах було значним.</p>
21. Результати безпеки	<p>Побічних реакцій не зафіксовано. Загалом було зареєстровано 166 побічних явищ, жодна з яких не була пов'язана з досліджуваним лікарським засобом, 81 у активній групі та 85 у групі плацебо. Різниця між обома групами не вважалася статистично значущою. Ці побічні явища є поширеними патологіями у немовлят: 155 були класифіковані як легкі, 10 як помірні та 1 як важкі (в одного пацієнта з групи плацебо виник судомний криз, і його батьки вирішили припинити дослідження).</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Імуноterapia за допомогою сублінгвального бактеріального препарату, розробленого з певним складом інактивованих теплом цільноклітинних бактерій, є безпечною та запобігає епізодам хрипів у маленьких дітей.</p> <p>Дата звіту: 2019-03-28</p>

Від імені Заявника :

**Довірена особа ІММУНОТЕК, С.Л.Іспанія
з питань реєстрації Директор
ПП«ФАРМФРЕНД»**



О. Дупліхін

Додаток 30

до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення (пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про клінічне випробування №2

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Бактек-MV130
2. Заявник	ІНМУНОТЕК, С.Л.
3. Виробник	ІНМУНОТЕК, С.Л.
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<input checked="" type="checkbox"/> Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) <input checked="" type="checkbox"/> медичний імунобіологічний препарат <input checked="" type="checkbox"/> Нова діюча речовина (ДР)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Сублінгвальна терапевтична імунізація полівалентним бактеріальним препаратом у пацієнтів з рецидивуючими респіраторними інфекціями: імуномодулюючий вплив на антигенспецифічну пам'ять CD4+ Т-клітини та вплив на клінічні результати.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза: III
7. Період проведення клінічного випробування	10.2012-06.2016
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Іспанія: Відділення клінічної імунології, імунологія Відділення загальної університетської лікарні Грегоріо Мараньон, Департамент Мікробіологія I, Університет Комплутенсе Мадрид, Іспанія
9. Кількість досліджуваних	Кількість пацієнтів, які були включені в дослідження, становила 17.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Для оцінки чи може сублінгвальна імунізація полівалентною бактеріальною вакциною надавати імуномодулюючий ефект на антигенспецифічний імунологічну відповідь та впливають на клінічний результат.
11. Дизайн клінічного випробування	Проспективне відкрите пілотне дослідження
12. Основні критерії включення	Пацієнти, які дали письмову інформовану згоду. <ul style="list-style-type: none"> • Обидві статі • Пацієнти віком 21-77 років.

	<ul style="list-style-type: none"> • 3 або більше епізодів риніту, фарингіту та тонзиліту за попередні 12 місяців (за даними амбулаторної клініки) • 2 або більше нових інфекцій вуха та/або пазух та/або бронхіт протягом 1 року при відсутності алергії; • 1 епізод пневмонії на рік більше 1 року; • стійке хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) загострення внаслідок РЗІ; • рецидивуючі вірусні інфекції (застуда і герпес); • повторна потреба в курсах перорального та/або внутрішньовенного введення антибіотиків та/або госпіталізації для усунення інфекцій протягом попередніх 12 місяців.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Бактек Staphylococcus aureus (15%), Staphylococcus epidermidis (15%), Streptococcus pneumoniae (60%), Klebsiella pneumoniae (4%), Moraxella catarrhalis (3%) і Haemophilus influenzae (3%).</p> <p>Дозування: 2 або 3 краплі щодня</p> <p>Шлях введення: Сублінгвальний</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовувався
15. Супутня терапія	Згідно протоколу дослідження
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Значне зниження частоти респіраторних інфекцій, використання антибіотиків і позапланових амбулаторних візитів у пацієнтів із загальним варіабельним імунодефіцитом після лікування MV130</p> <p>Вплив на імунний профіль</p> <p>Оцінка якості життя покращилася у пацієнтів із загальним варіабельним імунодефіцитом після лікування MV130</p> <p>Фармакоеконімічний вплив</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка побічних явищ та реакції.
18. Статистичні методи	<p>Описову статистику для всіх результатів in vitro виражали як медіану з першим і третім інтерквартильними діапазонами. Для порівняльної статистики використовувався критерій Вілкоксона. Оцінювач Ходжеса–Лемана (з 95% нижньою та верхньою межами довіри) використовувався для вимірювання розміру ефекту відмінностей між визначеннями в двох точках часу</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Пацієнти жінки або чоловіки у віці 21-77 років
20. Результати ефективності	Значне зниження частоти респіраторних інфекцій, використання антибіотиків і

позапланових амбулаторних візитів у пацієнтів із загальним варіабельним імунodefіцитом після лікування MV130:

Усі пацієнти, які страждають на рецидивуючі інфекції дихальних шляхів, завершили щоденне лікування MV130 протягом 3 місяців і спостерігалися протягом 12 місяців. Група пацієнтів, яка отримувала лікування TіbV MV130, значно знизила медіану (діапазон min-max) частоти інфікування з 3,00 (1–7) до 0,00 (0–2) (p = 0,006) після лікування. Усі пацієнти мали знижений рівень інфікування протягом середнього періоду спостереження 12 місяців. Тридцять відсотків підтримували інфекції верхніх дихальних шляхів. Споживання антибіотиків значно зменшилося з 5,00 циклів (3–7) до 1,00 (0–1) циклу (p = 0,005); кількість інфекційних позапланових амбулаторних звернень достовірно знизилася з 5,00 (2–6) до 1,00 (0–3) (p = 0,002); і відсутність роботи зменшилася з 2,00 (0–3) до 0,00 (0–2) днів (p = 0,005) протягом 12 місяців після початку введення MV130.

Імунний профіль:

Як попередній підхід, щоб оцінити, чи викликає сублінгвальна імунотерапія MV130 також системну гуморальну відповідь, зразки крові аналізували на специфічні IgG та IgA на початковому рівні та через 12 місяців після початку лікування MV130. Значне підвищення як анти-S. pneumoniae та сироваткових антитіл анти-MV130 IgA (p = 0,039), але не IgG (p = 0,094) після імунізації MV130. Оскільки S. pneumoniae є основним грампозитивним компонентом MV130, ці результати вказують на індукцію гуморальної специфічної відповіді на бактеріальну імунотерапію.

Оцінка якості життя покращилася у пацієнтів із загальним варіабельним імунodefіцитом після лікування MV130:

Самооцінка якості життя кожного пацієнта групи рецидивуючими інфекціями дихальних шляхів на початковому етапі та через 12 місяців після отримання профілактики за допомогою MV130 була оцінена на основі адаптованого опитувальника CVID-QoL.

Спостерігалось загальне значуще зниження оцінки (медіана (діапазон) загальної оцінки зменшилася з 47,0 (27–86) до 39,5 (13–86), p < 0,05), що відображає покращення якості життя пацієнтів. Середній відсоток покращення CVID-QoL до та після MV130 становив 16,87% (діапазон від 0% до 51,85%). Лише один пункт, «Закінчилися ліки», продемонстрував

	<p>підвищення сприйняття після лікування, тоді як пункт, який найбільше знизився, був «Труднощі у звичній діяльності».</p> <p><i>Фармакоекономічний вплив</i></p> <p>Економічний вплив цього профілактичного підходу (до/після імунізації MV130) оцінювали з точки зору прямих витрат, які склалися з медичних і немедичних прямих витрат. Оцінка непрямих витрат включала витрати, отримані від призупинення роботи через хворобу.</p> <p>Що стосується прямих витрат, то загальна середня вартість амбулаторної допомоги пацієнтам із рецидивуючими інфекціями дихальних шляхів становить 1656 євро/пацієнта, згідно з офіційним звітом Міністерства охорони здоров'я, захисту прав споживачів і соціального забезпечення Іспанії за 2017 рік. Ця сума може зрости до 3962 євро/пацієнта, якщо потрібна госпіталізація. Розрахункова реальна медіана річних прямих витрат становить приблизно 18 600 євро на пацієнта в групі рецидивуючими інфекціями дихальних шляхів.</p> <p>Враховуючи вартість втручання, наші результати показали, що реальна річна медіана прямих витрат зменшується до 4 разів на пацієнта з профілактичним втручанням T1bV MV130 (з 18 600 євро до 4 500 євро, $p < 0,005$).</p>
21. Результати безпеки	<p>Жоден із пацієнтів не повідомив про будь-які побічні ефекти щодо MV130, локальні у місці введення або системні, і жодних побічних ефектів не було відзначено протягом 12-місячного періоду спостереження.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Сублінгвальна імунізація полівалентною бактеріальною вакциною значно знижує частоту інфекційних захворювань верхніх і нижніх дихальних шляхів епізодів у когорті пацієнтів із рецидивуючими інфекціями дихальних шляхів, які отримували лікування 6 місяців Бактек.</p>

Від імені Заявника :

Довірена особа ІНМУНОТЕК, С.Л.Іспанія
з питань реєстрації Директор
ПП«ФАРМФРЕНД»



О. Дупліхін

Додаток 30

до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення (пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про клінічне випробування №3

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Бактек-MV130
2. Заявник	ІНМУНОТЕК, С.Л.
3. Виробник	ІНМУНОТЕК, С.Л.
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<input checked="" type="checkbox"/> Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) <input checked="" type="checkbox"/> медичний імунобіологічний препарат <input checked="" type="checkbox"/> Нова діюча речовина (ДР)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Ретроспективне обсерваційне пілотне дослідження застосування вакцини MV130 у пацієнтів з В-клітинними гематологічними злоякісними пухлинами, при повторних інфекціях.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза: III
7. Період проведення клінічного випробування	2015-2017
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Іспанія: Лікарня Клініко Сан-Карлос, Мадрид
9. Кількість досліджуваних	Кількість пацієнтів, які були включені в дослідження, становила 15.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Для оцінки чи може сублінгвальна імунізація полівалентною бактеріальною вакциною надавати імуномодуючий ефект на антиген-специфічний імунологічну відповідь та впливають на клінічний результат.
11. Дизайн клінічного випробування	Ретроспективне обсерваційне пілотне дослідження.
12. Основні критерії включення	Пацієнти, які дали письмову інформовану згоду. <ul style="list-style-type: none"> • Обидві статі • Пацієнти віком 21-88 років. • Пацієнти з гематологічними злоякісними новоутвореннями
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	MV130 (Bactek®, Immunotek, Іспанія) — це суспензія термоактивованих цільноклітинних бактерій (90% за Грамом +ve [V101 Staphylococcus epidermidis, V102 S. aureus, V104

	<p>Streptococcus pneumoniae] і 10% за Грамом [V103 Haemophilus influenzae, 105 Moraxella catarrhalis, V113 Klebsiella pneumoniae]) при 300 одиницях каламутності формазину (FTU)/мл (~ 10⁹ бактерій/мл).</p> <p>Дозування: 2 вприскування під язик щодня (100 мл) протягом 3х місяців</p> <p>Шлях введення: Сублінгвальний</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовувався
15. Супутня терапія	Згідно протоколу дослідження
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Частота інфекційних епізодів за 12 місяців до та 12 місяців після лікування MV130</p> <p>Оцінка безпеки, пов'язана з інфекцією позаплановим прийомом лікаря загальної практики або невідкладної допомоги відвідування палати, госпіталізація через інфекції, кількість циклів призначення антибіотиків та специфічних сироваток IgA та IgG титри до і після імунотерапії MV130.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка побічних явищ та реакції.
18. Статистичні методи	<p>Нормальний розподіл оцінювали за допомогою Шапіро-Вілка. Описові дані представлені як середнє ± стандартне відхилення або медіанні значення (діапазон, max - min), відповідно до нормальний або ненормальний розподіл даних відповідно. Дані були проаналізовані парним тестом Вілкоксона зі знаком рангу з використанням Електронна таблиця Excel (Microsoft, Inc., Редмонд, Вашингтон, США) і Програмне забезпечення GraphPad Prism (GraphPad Software, La Jolla, CA, США версія 8). Відмінності враховували статистично достовірні при $p < 0,05$.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Пацієнти жінки або чоловіки у віці 21-88 років
20. Результати ефективності	<p>Застосування MV130 знизило частоту інфекції у хворих з гематологічним злжкісним і вторинним імунодефіцитом.</p> <p>Клінічне поліпшення оцінювалось за зниженням швидкості інфекції було підтверджено у всіх пацієнтів, які проходили лікування з MV130. Медіана (діапазон, min-max) кількість інфекцій дихальних шляхів у когорті з 15 пацієнтів знизилася з 4,0 (8,0– 3,0) до MV130 до 2,0 (4,0– 0,0) протягом наступних 12 місяців початок лікування MV130 ($p < 0,001$).</p> <p>Дані подальшого спостереження засвідчили явне покращення у 53% (n = 8) пацієнтів, часткове покращення у 40% (n = 6) пацієнтів і низький покращення у 7% (n = 1) пацієнтів. Слід</p>

	<p>вказати, що у п'ятьох із шести (83,3%) пацієнтів з базальними бронхоектазами спостерігалось зменшення кількості інфекційних епізодів від 50 до 100%.</p> <p>У одного пацієнта з діагнозом моноклональна гаммопатія невизначеного значення спостерігалось слабе покращення після MV130 і дуже підозріло бути основним імунодефіцитом (лінфангіоматоз легень, бронхоектатична хвороба, CD4+ Т-клітинна лімфоцитопенія), наразі очікує підтвердження генетичні результати та лікування IgRT.</p> <p>Серед вторинних результатів, які були оцінені, антибіотик-рецепти, позапланові візити до лікаря загальної практики та невідкладної допомоги та були включені госпіталізації. Значне зниження в спостерігаються інфекції дихальних шляхів, що корелює зі зниженням споживання антибіотиків. Кількість циклів антибіотиків (середнє [діапазон, min-max]) було зменшено з 3,0 (8,0-1,0) 12 міс. перед бактеріальною імунотерапією до 1,0 (2,0-0,0) (p = 0,002) протягом 12 місяців після початку лікування. Також кількість відвідувань лікаря загальної практики та невідкладної допомоги, пов'язаних з інфекційними захворюваннями знизився з 4,0 (8,0-2,0) до 2,0 (3,0-0,0) (p<0,001). Не дивно, що значне зменшення лікарняних госпіталізації також було продемонстровано після лікування MV130(p = 0,032).</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Що стосується безпеки, жоден із пацієнтів не повідомив про будь-які побічні ефекти чи реакції, пов'язані з лікуванням MV130, або місцеві чи скарги з боку слизової ротової порожнини протягом 12-місячного періоду моніторингу.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Відмічено сприятливий вплив MV130, слизової оболонки полібактеріальний препарат, у невеликій когорті хворих на гематологічні злоякісні новоутворення як ад'ювантна або монотерапія для профілактики рецидивів респіраторні інфекції. Результати дослідження показують значне зниження частоти рецидивуючих інфекцій дихальних шляхів протягом наступних 12 місяців після початку вакцинації. Крім того, троє пацієнтів, які страждали одночасно від рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів не виявлено жодних ознак сечова інфекція протягом 12-місячного періоду спостереження, підкреслюючи широкий спектр захисту, що надається MV130.</p>

	MV130 може збільшити клінічну користь, зменшуючи рівень інфекцій та посилюючи гуморальні імунні відповіді у цих уразливих пацієнтів.
--	--

Від імені Заявника :

**Довірена особа ІМУНОТЕК, С.Л.Іспанія
з питань реєстрації Директор
ПП«ФАРМФРЕНД»**



О. Дупліхін

Додаток 30

до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення (пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про клінічне випробування №4

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Бактек-MV130
2. Заявник	ІНМУНОТЕК, С.Л.
3. Виробник	ІНМУНОТЕК, С.Л.
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<input checked="" type="checkbox"/> Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) <input checked="" type="checkbox"/> медичний імунобіологічний препарат <input checked="" type="checkbox"/> Нова діюча речовина (ДР)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Обсерваційне дослідження у пацієнтів із системними аутоімуними захворюваннями із рецидивуючими інфекціями дихальних шляхів та/або рецидивуючими інфекціями сечовивідних шляхів.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза: III
7. Період проведення клінічного випробування	06.2014-08.2016
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Іспанія, Відділення ревматології до клінічної імунології Відділення клініко Сан-Карлос
9. Кількість досліджуваних	Кількість пацієнтів, які були включені в дослідження 55, з них 41 завершили клінічне дослідження
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити клінічну користь сублінгвальних полібактеріальних вакцин (MV130 і MV140), що використовується для запобігання повторним інфекціям дихальних шляхів і сечовивідних шляхів у пацієнтів з системними аутоімуними захворюваннями та вторинними рецидивуючими інфекціями після звичайних або біологічних DMARDs (протиревматичних препаратів).
11. Дизайн клінічного випробування	Ретроспективне обсерваційне пілотне дослідження.
12. Основні критерії включення	Пацієнти, які дали письмову інформовану згоду. • Обидві статі

	<ul style="list-style-type: none"> • Пацієнти, які мають рецидивуючі інфекції дихальних шляхів (≥ 3 епізоди верхніх інфекція дихальних шляхів або інфекції нижніх дихальних шляхів, щонайменше 1 епізод пневмонії на рік) або/або рецидивуючі інфекції сечовивідних шляхів (≥ 3 /рік).
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Бактек (MV130): 90% Грам+ (V101 Staphylococcus epidermidis, V102 S. aureus, V104 Streptococcus pneumoniae) і 10% Грам - (V103 Haemophilus influenzae, V105 Moraxella catarrhalis, V113 Klebsiella pneumoniae) бактерії; Уромуне (MV140): 25% Грам+ (V125 Enterococcus faecalis) і 75% Грам- (V113 K. pneumoniae, Escherichia coli V121 і Proteus vulgaris).</p> <p>І MV130 і MV140 містять гліцерин, штучний ананас ароматизатор, натрію хлорид і вода для ін'єкцій, та допоміжні речовини.</p> <p>Дозування: 2 вприскування під язик щодня (100 мл) протягом 3 місяців.</p> <p>Шлях введення: Сублінгвальний</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Не застосовувався</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Згідно протоколу дослідження</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Зниження частоти та кількості інфекційних епізодів.</p> <p>Оцінка призначення антибіотиків за антибіотик-рецептами, позапланових візитів до лікаря загальної практики та невідкладної допомоги та були включені госпіталізації.</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Оцінка побічних явищ та реакції.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Нормальний розподіл даних аналізували за допомогою Шапіро-Тест Вілка. Безперервні змінні виражаються як середнє значення \pm стандартне відхилення або медіана [міжквартильний діапазон], залежить від нормального розподілу, тоді як частота (%) використовується для категоріальних даних. Для об'єктивних параметрів інфекцій» контроль, пацієнти слугували власним контролем, а парні дані були проаналізовані за допомогою парного t-критерію для значень до та після 1 року.</p> <p>Для клінічних змінних, включаючи інфекції, антибіотики, позапланові медичні огляди та госпіталізації, аналіз був виконується за допомогою тесту Вілкоксона зі знаком рангу, оскільки ці змінні не дотримувалися нормального розподілу, і порівняння було проводиться між двома наборами балів, отриманих від одного і того ж учасник. Статистична значущість для даних після вакцинації (IgA і відповіді IgG) розраховували за допомогою t-тесту одного</p>

	<p>зразка з 1 як теоретичне середнє значення. SPSS V 15 i GraphPad Prism програмне забезпечення (GraphPad Software, La Jolla, CA, США версія 8) були використані. Розглядалося двостороннє р-значення <0,05 статистично значущі. Оцінювана сукупність для ефективності включав будь-яких набраних суб'єктів, які пройшли повне дослідження період (лікування та спостереження) з повною інформацією про первинний результат. Оцінювана популяція безпеки включена суб'єктів, які розпочали призначене лікування. Ніяких додаткових фактори були враховані в аналізі.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<p>Пацієнти жінки або чоловіки у віці 21-88 років</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Застосування MV130 знизило частоту інфекції у хворих з гематологічним злоякісним і вторинним імунодефіцитом.</p> <p>Клінічне поліпшення оцінювалось за зниженням швидкості інфекції було підтверджено у всіх пацієнтів, які проходили лікування з MV130. Медіана (діапазон, min-max) кількість інфекцій дихальних шляхів у когорті з 15 пацієнтів знизилася з 4,0 (8,0– 3,0) до MV130 до 2,0 (4,0– 0,0) протягом наступних 12 місяців початок лікування MV130 (p<0,001).</p> <p>Дані подальшого спостереження засвідчили явне покращення у 53% (n = 8) пацієнтів, часткове покращення у 40% (n = 6) пацієнтів і низький покращення у 7% (n = 1) пацієнтів. Слід зазначити, що у п'ятьох із шести (83,3%) пацієнтів з базальними бронхоектазами спостерігалось зменшення кількості інфекційних епізодів від 50 до 100%.</p> <p>У одного пацієнта з діагнозом моноклональна гаммопатія невизначеного значення спостерігалось слабке покращення після MV130 і дуже підозріло бути основним імунодефіцитом (лінфангіоматоз легень, бронхоектатична хвороба, CD4+ Т-клітинна лімфоцитопенія), наразі очікує підтвердження генетичні результати та лікування IgRT.</p> <p>Серед вторинних результатів, які були оцінені, антибіотик-рецепти, позапланові візити до лікаря загальної практики та невідкладної допомоги та були включені госпіталізації. Значне зниження в спостерігаються інфекції дихальних шляхів, що корелює зі зниженням споживання антибіотиків. Кількість циклів антибіотиків (середнє [діапазон, min-max]) було зменшено з 3,0 (8,0–1,0) 12 міс. перед бактеріальною імунотерапією до 1,0 (2,0–0,0) (p</p>

	<p>= 0,002) протягом 12 місяців після початку лікування. Також кількість відвідувань лікаря загальної практики та невідкладної допомоги, пов'язаних з інфекційними захворюваннями знизився з 4,0 (8,0–2,0) до 2,0 (3,0–0,0) ($p < 0,001$). Не дивно, що значне зменшення лікарняних госпіталізацій також було продемонстровано після лікування MV130 ($p = 0,032$).</p>
21. Результати безпеки	<p>Що стосується безпеки, побічних ефектів або рецидивів системних аутоімунних захворювань не було відзначено протягом 1-річного періоду спостереження з моменту початку лікування MV130 або імунотерапія MV140. Таким чином, ні локального, ні системного повідомлялося про побічні реакції, пов'язані з MV130/MV140.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Відповідно до результатів дослідження сублінгвальна вакцинація MV130 або MV140 є безпечною та значно знижує рівень інфікування, застосування антибіотиків та використання ресурсів охорони здоров'я при активній імунодепресії у хворих системними аутоімунними захворюваннями з рецидивуючими інфекціями.</p>

Від імені Заявника :

**Довірена особа ІНМУНОТЕК, С.Л.Іспанія
з питань реєстрації Директор
ПП«ФАРМФРЕНД»**



О. Дупліхін

Додаток 29

до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення (пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Бактек-MV130
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<input checked="" type="checkbox"/> Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) <input checked="" type="checkbox"/> медичний імунобіологічний препарат <input checked="" type="checkbox"/> Нова діюча речовина (ДР)
2) проведені дослідження	
2. Фармакологія:	Так Фармакологічні дослідження наведені нижче
1) первинна фармакодинаміка	<p>1. Аналіз здатності MV130 активувати лінію моноцитарних клітин THP1-Xblue™ (in vitro).</p> <p>Ланцюжок THP1-XBlue™ отриманий шляхом трансфекції (плазмідна, введена в цитоплазму клітин) клітинної лінії THP1 плазмідною, що експресує ген секретованої ембріональної лужної фосфатази під контролем факторів індукційної транскрипції NF-κB і AP-1. TLR – це рецептори, які розпізнають молекулярні моделі, що експресуються широким спектром мікроорганізмів, активуючи різноманітні запальні реакції, включаючи фактори транскрипції NF-κB і AP-1. IL-8 є прозапальним цитокіном, який синтезується клітинами вродженої імунної системи, включаючи дендритні клітини та інші антигенпрезентуючі клітини після активації імунної системи. Активація клітин THP1-XBlue™ за допомогою MV130 у різних концентраціях та протягом різних періодів часу вказує на те, що доза 3 FTU/мл протягом 24 годин забезпечує максимальну активацію. MV130 і грам-бактерії, що входять до складу MV130, є основними факторами активації NF-κB/AP-1 і виробництва IL-8.</p> <p>2. Аналіз здатності MV130 сприяти активації та дозріванню дендритних клітин, що отримані з моноцитів людини hmoDC (in vitro).</p>

Основною функцією дендритних клітин є обробка антигенів і представлення їх Т-клітинам. Т-лімфоцити після розпізнавання антигенів, представлених дендритними клітинами, активуються і проліферують. У свою чергу Т-клітини активують В-лімфоцити, які виробляють антитіла. У цьому сенсі дендритні клітини діють як сполучна ланка між вродженою та адаптивною імунними системами.

Щоб оцінити здатність MV130 імуномодулювати дендритні клітини, були вивчені різні маркери активації дендритних клітин після стимуляції MV130: CD83 є маркером зрілих ДК, а також він експресується в активованих Т- і В-клітинах, CD83 модулює імунну відповідь шляхом активації дендритних клітин і доставки коstimуляторних сигналів для стимуляції MV-130 наївні Т-клітини та пам'ять відповідно; CD86 — це білок, що експресується на дендритних клітинах та інших антигенпрезентуючих клітинах, які забезпечують коstimулюючі сигнали, необхідні для активації та виживання Т-клітин, і працюють у тандемі з CD80 на Т-клітинах, а HLA-DR — це поверхневий рецептор клітини МНС класу II, який зв'язується з антигенами на поверхні В-клітин і стимулює проліферацію В-клітин.

Дендритні клітини, отримані з моноцитів людини (hmoDC) (1×10^6 клітин/мл) стимулювали за допомогою MV130 (3 FTU/мл) або Gram+ бактеріями: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae* або за допомогою Gram- бактерій *K. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae* або з розчинником. Після стимуляції поверхню клітин фарбували наступними антитілами: анти-CD83, анти-CD86 і анти-HLA-DR, а популяції аналізували за допомогою проточної цитометрії. Відсоток позитивних клітин для HLA-DR і CD86+ був однаковим для всіх умов. Що стосується CD83+, спостерігалось збільшення відсотка позитивних клітин для цього маркера, коли hmoDC стимулювали бактеріями Gram+. Таким чином, ця активація була викликана компонентами Gram+ і Gram-. Ці дані показують здатність MV130 активувати дендритні клітини і забезпечувати коstimулюючий сигнал.

3. Аналіз здатності MV130 функціонально активувати дендритні клітини, що отримані з моноцитів людини hmoDC (in vitro).

hmoDC (1×10^6 клітин/мл) стимулювали MV130 (3 FTU/мл, що еквівалентно 10^7 бактерій/мл) або іншими стимулами, включаючи бактерії Gram+: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, або Gram-

бактерії: *K. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae* або розчинник. hmoDCs були отримані від здорових суб'єктів і пацієнтів з рецидивуючими інфекціями дихальних шляхів і порівнювали рівень продукції цитокінів за дії MV130 (IL-23, IL-1b, IL-6, IL-12p70 та IL-10) у культуральному середовищі за допомогою ELISA. HmoDCs, які оброблені MV130, порівняно з контролем, спричиняли значне підвищення прозапальних цитокінів Th1 (IL12p70 і TNF- α) і Th17 (IL-6, IL-1 β , IL-23), а також високі рівні IL-10 без значних відмінностей між дендритними клітинами від здорових суб'єктів і пацієнтів з рецидивуючими інфекціями дихальних шляхів.

Отже, можна зробити висновок, що стимуляція hmoDC за допомогою MV130 викликає збільшення виробництва прозапальних цитокінів (IL-12, IL-1 β , IL-6 та IL-23) та IL-10.

4. Аналіз здатності активованих MV130 дендритних клітин (отримані з моноцитів людини hmoDC) активувати та поляризувати відповідь Т-клітин (in vitro).

Одна з головних функцій дендритних клітин — бути антигенпрезентуючою клітиною. Завдяки виробленню цитокінів дендритні клітини мають здатність модулювати імунну відповідь шляхом активації різних типів Т-хелперів (Th). Для вимірювання продукції цитокінів у культурі HmoDC культивували спільно з алогенними наївними Т-клітинами (1:5) і обробляли MV130 (3 FTU/мл, що еквівалентно 10⁷ бактерій/мл). Після періоду інкубації супернатанти збирали для визначення рівні цитокінів людини (IFN- γ , IL-5, IL-17 та IL-10) у культуральному середовищі за допомогою ELISA. HmoDC, активовані MV130, індукують більшу проліферацію клітин CD4+, ніж HmoDC, стимульовані розчинником. Крім того, клітини hmoDC, стимульовані MV130, здатні поляризувати CD4+Т-клітини в клітини Th1 (продукують IFN- γ) і Th17 (продуценти IL-17) і сприяти утворенню клітин, що продукують IL-10.

5. Аналіз молекулярних механізмів, задіяних в імуномодуляції дендритних клітин, що отримані з моноцитів людини (hmoDC), індукованих MV130 (in vitro).

Toll-подібний рецептор (TLR) – це тип рецепторів розпізнавання патернів, які розпізнають висококонсервативні структури, що

широко використовуються мікроорганізмами, і називаються патогенно-асоційованими молекулярними патернами.

Набір ендосомальних TLR, що включає TLR3, TLR7, TLR8 і TLR9, розпізнає нуклеїнові кислоти, отримані з вірусів, і ендогенні нуклеїнові кислоти в контексті патогенних подій. Активація цих рецепторів призводить до вироблення запальних цитокінів, а також інтерферонів типу I, які допомагають боротися з вірусною інфекцією. Коли вони активуються, TLR рекрутують молекули-адаптори всередині цитоплазми клітин, щоб поширити сигнал.

Передача сигналів TLR поділяється на два різні сигнальні шляхи: MyD88-залежний і TRIF-залежний шлях. MyD88-залежна передача сигналів відбувається в димеризації рецептора TLR і використовується усіма TLR, крім TLR3. Його основна дія полягає в активації NF- κ B і мітоген-активованого протеїну кінази. Зв'язування ліганду та конформаційна зміна, що відбувається в приймачі, рекрутує адаптерний білок MyD88, член родини TIR. MyD88, мобілізує кінази, потім фосфорилує та активує низку молекул. Результатом усього цього каскаду є фосфорилування IKK- β , що спричиняє деградацію та дозволяє NF- κ B, з'єднаному до цього моменту з IKK- β , дифундувати в клітинне ядро та активувати транскрипцію та подальшу індукцію запальних цитокінів.

Глобальний транскрипційний аналіз порівняння мікрочіпів ДНК.

Зокрема, використовували hmoDC 4 здорових донорів, які отримували плацебо або MV130. Початковий аналіз дозволив чітко диференціювати зразки на два кластери: hmoDCs, стимульовані MV130, та hmoDCs, інкубовані з контролем, припускаючи, що MV130 здатний індукувати чітку диференціальну регуляцію генів у hmoDCs. Було проведено два типи статистичного аналізу 20 000 генів: парний t-тест і непарний t-тест, обидва з $FC > 2$ і $p < 0,05$ із застосуванням корекції Бенджаміні-Хешберга.

Парний t-тест показав, що з 132 генів 97 мають активну регуляцію за дії MV130, а 35 – знижену. Деякі з цих генів пов'язані з імунomodуляцією дендритних клітин. Наприклад: цитокіни: IL-1A, IL-1B, IL-6, IL-15RA, IL-2RA, IL-2RB, IL-21R; хемокіни: CXCL2, CXCR7, CXCL5, CXCL1, CCL13, CXCL3; кластер диференціювання: CD300E, CD83, CD14, CD38, CD163; Toll-подібні рецептори: TLR1, TLR2, TLR8 та інші гени; Irak2, MAPK9, STAT3, OSM, PRKAA1,

PKN3, SOCS3, RARRES1, PTPN1, PTPN2, JAK3, TRAF6, JAK3, NFKBIZ, NFKBIA.

Аналіз за допомогою непарного t-критерію ($FC > 2$ і $p < 0,05$) отримав 1312 генів, що диференційовано експресуються при стимуляції MV130 порівняно з контролем. Крім того, було проаналізовано ці 1312 генів, отримані шляхом аналізу програми шляхів KEGG. Це дозволило ідентифікувати 10 імунорегуляторних шляхів, що диференціально активуються в hmoDCs, оброблених MV130. Прогнозована мережа припустила, що MV130 запускає TLR і нуклеотид-зв'язувальні доменоподібні рецептори олігомеризації (NLR).

Для перевірки ідентифікованих шляхів були проведені інгібіторні експерименти.

– Аналізи інгібування MyD88 та RIPK2

Щоб перевірити внесок шляхів TLR і NLR, тести на інгібування були проведені з Repinh-MYD (внутрішньоклітинний пептид, який блокує опосередковані MyD88 сигнальні шляхи, з'єднані з TLR) і Gefitinib (селективний фармакологічний інгібітор RIPK2, білка-адаптера для NOD1/ NOD2-опосередкований сигнальний шлях). Обидва інгібітори додавали до попередньо диференційованого hmoDC протягом 6 годин і стимулювали MV130 (3 FTU/мл) або розчинником (контроль) протягом 24 годин. Супернатант зберігали для вимірювання цитокінів, вироблених за допомогою ELISA.

– Виявлення активації NF-kB шляхом стимуляції MV130.

Тест на активацію NF-kB проводили на лінії дендритних клітин людини.

Результати показують, що MV130 активує NF-kB у дендритних клітинах людини одночасним інгібуванням з repinh-MYD і Gefitinib.

– Визначення рівня розчинного людського інтерлейкіну IL-6, TNF-α, IL-10, IL-23, IL-1β та IL-12.

Для вимірювання розчинних цитокінів людини в культурі, hmoDC інкубували з 50 мкМ Repinh-Control або Repinh-MYD протягом 6 годин або протягом 30 хвилин з Gefitinib, як зазначено вище, і оброблені MV130 (3 FTU/мл, що еквівалентно 10^7 бактеріям/мл) і розчинником.

Супернатанти збирали для визначення рівнів цитокінів (IL-6, TNF-α, IL-10, IL-23, IL-1β та IL-12) методом ELISA.

Виробництво IL-6, TNF-α, IL-10, IL-23, IL-1β MV130-активовані hmoDC були значно

порушені за умови попередньої інкубації з rapin-MDY та Gefitinib.

Ці результати вказують на те, що MV130 має здатність імуномодулювати людські дендритні клітини як потенційні антиген-незалежні механізми, що сприяє клінічним перевагам, які спостерігаються у пацієнтів. MV130 імпринтує людські дендритні клітини зі здатністю генерувати Т-клітини, що продукують Th1, Th17 та IL-10, через сигнальні шляхи, опосередковані RIPK2 та MyD88.

6. Дослідження впливу MV130 на оральні епітеліальні клітини (in vitro).

Епітеліальні клітини слизової оболонки є важливими регуляторами вроджених і адаптивних імунних реакцій. Слизова оболонка порожнини рота є першою лінією захисту від патогенів. Крім того, вона відіграє важливу толерогенну роль для харчових алергенів і резидентних бактерій. Внесок оральних епітеліальних клітин у визначення орального імунітету недостатньо вивчений. Була оцінена здатність двох ліній епітеліальних клітин порожнини рота, отриманих із плоскоклітинних карцином ротової порожнини людини (H413 і TR146), і первинних епітеліальних клітин ротової порожнини модулювати імунну відповідь на MV130.

Виявлено, що MV130 діють на оральні епітеліальні клітини, запобігаючи дозріванню дендритних клітин, зменшуючи експресію наступних молекул: MHC II, CD80 і CD86. Вони також пригнічують секрецію IL-10, IL-12 і TNF- α . Дендритні клітини, культивовані спільно з оральними епітеліальними клітинами, не змогли індукувати диференціацію CD4⁺ Т-клітин (Th1), що продукують IFN- γ , залежно від контакту.

7. Дослідження впливу MV130 на індукцію набутого імунітету у моноцитах людини (in vitro).

Щоб перевірити, чи може MV130 також індукувати набутий імунітет у моноцитах людини, були оцінені різні ознаки набутого імунітету, такі як посилене виробництво цитокінів, епігенетичне перепрограмування та метаболічне переналаштування.

Попередня обробка людських моноцитів MV130 посилювала їх продукцію TNF- α та IL-6 (типіві цитокіни імунітету, що тренуються).

5'-дезоксис-5'(метилтіо) аденозин (MTA), інгібітор метилтрансферази, який перешкоджає тренуванню, скасував збільшення продукції цитокінів, на відміну від паргіліну, інгібітора деметилази, який не впливав на процес

тренування. Ці дані вказують на те, що попередня обробка моноцитів людини MV130 призводить до збільшення виробництва запальних цитокінів, що залежить від епігенетичної перебудови. Набутий імунітет також характеризується перемиканням клітинного метаболізму з окисного фосфорилування на гліколіз, що призводить до більш високого виробництва лактату. Відповідно, моноцити людини, оброблені MV130, збільшували вироблення лактату на 1-й день і на 7-й день після лікування MV130, що відображає перехід у бік гліколітичного метаболізму.

Підсумовуючи, MV130 модулює функцію моноцитів людини, що призводить до метаболічного зсуву та збільшення виробництва цитокінів після повторної стимуляції, що залежить від специфічних епігенетичних змін. Отже, можна зробити висновок, що MV130 індукує набутий імунітет

8. Аналіз імунної відповіді in vivo у мишей, опосередкованої сублінгвальною імунізацією MV130 (in vivo).

Щоб оцінити in vivo релевантність наведених вище результатів, мишей сублінгвально імунізували MV130 або допоміжними речовинами. Системну імунну відповідь вивчали після in vitro стимуляції спленоцитів, зібраних у мишей, імунізованих MV130 або допоміжними речовинами. CD4+ Т-клітини мишей, імунізованих MV130, продемонстрували значно вищі швидкості проліферації порівняно з клітинами контрольної групи після рестимуляції MV130 in vitro. Крім того, миші, сублінгвально імунізовані MV130, демонструють сильні системні відповіді Th1/Th17 та IL-10.

Щоб оцінити здатність MV130 посилювати системні імунні відповіді також проти неспоріднених антигенів, мишей, сублінгвально імунізованих MV130 або допоміжними речовинами, заражали in vivo OVA та зібрали спленоцити для оцінки in vitro OVA-специфічних імунних відповідей. Спленоцити мишей, які були сублінгвально імунізовані MV130 і згодом заражені OVA, продемонстрували значно вищі швидкості проліферації після in vitro стимуляції OVA, ніж у мишей, сублінгвально імунізованих експліцентом (контроль). Крім того, OVA-специфічні Т-клітини мишей, сублінгвально імунізованих MV130, виробляли значно вищі рівні IFN- γ , IL-17 та IL-10, ніж ті з групи

допоміжних речовин, що вказує на те, що імунізація SL MV130 значно посилює Th1, Th17 та IL 10 імунних відповідей проти неспорідненого антигену OVA .

Таким чином, дані *in vivo* показують, що сублінгвально (SL)-імунізація мишей сприяє системним відповідям Th1/Th17 та IL-10 проти споріднених і неспоріднених антигенів, таких як OVA, що свідчить про MV-130. Потенційна здатність MV130 забезпечувати захист не лише від компонентів, що входять до MV130, але й від широкого спектру різних потенційних патогенів.

9. Дослідження впливу MV130 на захист від неспоріднених патогенів (вірусної та грибової інфекції) (*in vivo*)

Показано, що профілактика за допомогою MV130 знижує захворюваність, а також запобігає рецидивам інфекцій дихальних шляхів різної етіології. Однак механізм, що лежить в основі цього захисту після інфікування, не був повністю зрозумілий. Щоб оцінити, чи може MV130 забезпечити захист в експериментальних моделях респіраторної вірусної інфекції та системної грибової інфекції, були проведені дослідження на самках мишей C57BL/6, яким інтраназально (внутрішньо) вводили MV130 (300 FTU/мл) протягом 3 тижнів, 3 рази на тиждень, а згодом були інтраназально інфіковані вакциною (західний резервний штаб) або грипом (штам PR8). Вірусне навантаження в легенях оцінювали через 3 дні після інфікування вакциною. В інших експериментах миші з дефіцитом C57BL/6 і RAG1 отримали дві інтраназальні імунізації MV130 (300 FTU/мл), а потім внутрішньовенно заражені *Candida albicans*. Подальші експерименти проводили на мишах K18-hACE2, імунізованих інтраназально MV130 і згодом заражених SARS-CoV-2.

Введення MV130 на слизову оболонку захищало від вакцини, грипу та респіраторного експериментального зараження SARS-CoV-2. Крім того, лише 2 введення MV130 на слизову оболонку забезпечили захист від інфекції *S. albicans*. Цей останній ефект також спостерігався у мишей з дефіцитом RAG1, у яких відсутні функціональні T- і B-лімфоцити, підкреслюючи головну роль клітин вродженого імунітету та набутого імунітету в гетерологічному захисті від неспоріднених патогенів. Ці результати підтверджують роль MV130 як вакцини на основі тренованого імунітету (TbV) і пояснюють механістично, як MV130 може захищати від широкого спектру патогенів різної етіології.

Крім того, було також продемонстровано, що профілактичне введення MV130 на слизову оболонку покращує імуногенність двох різних кандидатів на вакцину проти COVID-19, які націлені на спайковий білок (S) SARS-CoV-2, посилюючи S-специфічні відповіді, включаючи активацію Т-клітин CD8+ і вироблення S-специфічних антитіл IgA слизової.

10. Дослідження функціональної активності імунних клітин легень після імунізації слизової MV130 (in vivo).

Дослідження захисту in vivo продемонстрували, що імунізація слизової MV130 шляхом сублінгвального введення захищає від експериментальної респіраторної вірусної інфекції. Для подальшого вивчення впливу MV130 на легені було охарактеризовано відділ імунних клітин у легенях.

Популяція міелоїдних і лімфоїдних клітин зросла на 1 день і навіть на 7 день після останньої дози MV130. Зокрема, нейтрофіли, макрофаги та CD11b+ і CD103+ DC були розширені в міелоїдному відділі. Подібним чином спостерігалось значне збільшення загальної кількості CD4+ Т-клітин, включаючи незначну підгрупу FOXP3+ регуляторних CD4+ Т-клітин, тоді як кількість CD8+ Т-клітин не змінилася. Величина цих змін на 7-й день, тобто була меншою, ніж на 1-й день, що вказує на повернення до базальних рівнів. Ці результати показали, що MV130 здатний сприяти тимчасовому притоку вибраних імунних клітин до легенів.

11. Дослідження впливу MV130 на індукцію перепрограмування у кістковому мозку (ознака набутого імунітету) (in vivo).

Оскільки MV130 забезпечує гетерологічний захист від вірусної інфекції, індукція навчання вроджених імунних клітин була оцінена як потенційний механізм дії.

Макрофаги кісткового мозку, отримані від мишей, які отримували MV130, виробляли вищі рівні TNF-α, ніж макрофаги, отримані від контрольних мишей, які отримували допоміжну речовину. Ці дані свідчать про те, що і.н. лікування MV130 діє системно, забезпечуючи міелоїдні клітини-попередники здатністю генерувати набуті макрофаги.

12. Залучення мезенхімальних стовбурових клітин до імунотерапії слизової оболонки MV130 (in vitro та in vivo)

Мезенхімальні стовбурові клітини (MSC) є ключовим компонентом клітини, який сприяє підтримці тканинного гомеостазу та виконує як імуностимулюючу, так і імуносупресивну функції. Було оцінено функціональний вплив MV130 на мезенхімальні стовбурові клітини людини як потенційний механізм, що сприяє його клінічній користі. Крім того, вплив імунізації MV130 SL у мишей вивчали на резидентних мезенхімальних стовбурових клітинах слизової оболонки порожнини рота. Мезенхімальні стовбурові клітини, оброблені *in vitro* MV130, демонструють підвищену життєздатність, не впливаючи на їхній потенціал диференціювання. У короткостроковій перспективі лікування мезенхімальних стовбурових клітин MV130 індукує більшу рекрутацію лейкоцитів і експансію Т-клітин. Навпаки, як тільки активація Т-клітин ініціюється, стимуляція MV130 індукує підвищену експресію імуносупресорних факторів у мезенхімальних стовбурових клітинах. Відповідно, праймовані мезенхімальні стовбурові клітини MV130 зменшують проліферацію Т-лімфоцитів, індукують диференціацію дендритних клітин з імуносупресивними властивостями, таким чином врівноважуючи імунну відповідь. Крім того, мезенхімальні стовбурові клітини, під впливом MV130, зазнають функціональних змін, посилюючи їхню імуномодулюючу відповідь на вторинний стимул. Крім того, мезенхімальні стовбурові клітини здатні поглинати, обробляти та утримувати резервуар лігандів TLR, отриманих у результаті перетравлення MV130, які згодом можуть передавати дендритним клітинам функцію, пов'язану з тренуванням імунітетом. Нарешті, під час сублінгвальної імунізації мишей MV130 резидентні мезенхімальні стовбурові клітини слизової оболонки порожнини рота можуть ефективно поглинати компоненти MV130 *in vivo*, залишаючи відносну кількість MSC і Т-клітин у слизовій оболонці порожнини рота незмінними; навпаки, спостерігається значне рекрутування гранулоцитів із позаслизових тканин. Таким чином, резидентні мезенхімальні стовбурові клітини слизової оболонки порожнини рота здатні поглинати, обробляти та утримувати ліганди TLR, отримані з MV130. Обробка мезенхімальних стовбурових клітин MV130 покращує імуномодулюючі властивості мезенхімальних стовбурових клітин. На ранній стадії запалення мезенхімальних стовбурових

	<p>клітин, праймовані MV130, сприяють рекрутуванню лейкоцитів і активації Т-клітин за рахунок посиленого виробництва хемокінів. Після впливу достатнього рівня прозапальних цитокінів MV130-праймовані мезенхімальні стовбурові клітини реагують на імуносупресивний фенотип, щоб послабити запалення та уникнути пошкодження тканин. MV130-праймовані мезенхімальні стовбурові клітини демонструють ознаки, пов'язані з тренуваним імунітетом. Загалом, мезенхімальні стовбурові клітини можуть брати участь у клінічних перевагах, які надає MV130.</p>
2) вторинна фармакодинаміка	<p>Ні Дослідження вторинної фармакодинаміки MV130 не проводились. Відповідно до EMEA/CPMP/VWP/164653/2005, фармакокінетика лікування терапевтичними вакцинами відповідає дії на імунну систему. Ці дослідження зазвичай не проводяться для вакцин, оскільки кінетичні властивості антигенів не дають корисної інформації для визначення рекомендованих доз. Такі дослідження можуть бути застосовані, коли використовуються нові системи доставки або коли вакцина містить нові ад'юванти або допоміжні речовини, чого не стосується MV130. Ці дослідження зазвичай не проводяться для вакцин згідно з настановою Health-Canada, Harmonized Requirements for the Licensing of Vaccines and Guidelines for the Preparation of an Application. 2016. Враховуючи природу активних компонентів, вторинної фармакодинамічної активності не очікується. Це питання базується на значному клінічному досвіді.</p>
3) фармакологія безпеки	<p>Ні Метою фармакологічного дослідження безпеки є вивчення впливу вакцини-кандидата на життєво важливі функції, але це зазвичай не вимагається для вакцин. Дані доклінічних та клінічних досліджень на людях не свідчать про те, що сублінгвальне введення MV140 може впливати на фізіологічні функції. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, конкретна оцінка вторинної фармакодинаміки та фармакології безпеки може бути включена в дизайн токсичності та клінічних досліджень для нових вакцин. У даному випадку, доклінічні дослідження токсичності на статевозрілих та ювенільних тваринах, а також значний клінічний досвід свідчать про відсутність негативного</p>

	<p>впливу MV140 на життєво важливі функції організму. Спеціальні дослідження фармакології безпеки MV140 не проводилися.</p>
<p>4) фармакодинамічні взаємодії</p>	<p>Ні Взаємодія препарату з іншими лікарськими засобами не описана. Спеціальних досліджень не проводилося.</p>
<p>3. Фармакокінетика: Ні Відповідно до рекомендацій WHO, WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO Technical Report Series 2005. 927(Annex I) фармакокінетичні дослідження MV130 не проводились. Фармакокінетичні дослідження не можна проводити з бактеріальними продуктами і, як правило, не є необхідними для вакцин, оскільки кінетичні властивості антигенів не надають корисної інформації для визначення рекомендацій щодо дозування. Такі дослідження можуть бути застосовані, коли використовуються нові системи доставки або коли вакцина містить нові ад'юванти або допоміжні речовини, чого не стосується MV130.</p>	
<p>1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації</p>	<p>Ні Відповідно до рекомендацій WHO, WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO Technical Report Series 2005. 927(Annex I) фармакокінетичні дослідження MV130 не проводились. Фармакокінетичні дослідження не можна проводити з бактеріальними продуктами і, як правило, не є необхідними для вакцин, оскільки кінетичні властивості антигенів не надають корисної інформації для визначення рекомендацій щодо дозування. Такі дослідження можуть бути застосовані, коли використовуються нові системи доставки або коли вакцина містить нові ад'юванти або допоміжні речовини, чого не стосується MV130.</p>
<p>2) всмоктування</p>	<p>Ні Відповідно до рекомендацій WHO, WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO Technical Report Series 2005. 927(Annex I) фармакокінетичні дослідження MV130 не проводились. Фармакокінетичні дослідження не можна проводити з бактеріальними продуктами і, як правило, не є необхідними для вакцин, оскільки кінетичні властивості антигенів не надають корисної інформації для визначення рекомендацій щодо дозування. Такі дослідження можуть бути застосовані, коли використовуються нові системи доставки або коли вакцина містить нові ад'юванти або допоміжні речовини, чого не стосується MV130.</p>
<p>3) розподіл</p>	<p>Ні Відповідно до рекомендацій WHO, WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO Technical Report Series 2005. 927(Annex I) фармакокінетичні дослідження MV130 не</p>

	<p>проводились. Фармакокінетичні дослідження не можна проводити з бактеріальними продуктами і, як правило, не є необхідними для вакцин, оскільки кінетичні властивості антигенів не надають корисної інформації для визначення рекомендацій щодо дозування. Такі дослідження можуть бути застосовані, коли використовуються нові системи доставки або коли вакцина містить нові ад'юванти або допоміжні речовини, чого не стосується MV130.</p>
4) метаболізм	<p>Ні Відповідно до рекомендацій WHO, WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO Technical Report Series 2005. 927(Annex I) фармакокінетичні дослідження MV130 не проводились. Фармакокінетичні дослідження не можна проводити з бактеріальними продуктами і, як правило, не є необхідними для вакцин, оскільки кінетичні властивості антигенів не надають корисної інформації для визначення рекомендацій щодо дозування. Такі дослідження можуть бути застосовані, коли використовуються нові системи доставки або коли вакцина містить нові ад'юванти або допоміжні речовини, чого не стосується MV130.</p>
5) виведення	<p>Ні Відповідно до рекомендацій WHO, WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO Technical Report Series 2005. 927(Annex I) фармакокінетичні дослідження MV130 не проводились. Фармакокінетичні дослідження не можна проводити з бактеріальними продуктами і, як правило, не є необхідними для вакцин, оскільки кінетичні властивості антигенів не надають корисної інформації для визначення рекомендацій щодо дозування. Такі дослідження можуть бути застосовані, коли використовуються нові системи доставки або коли вакцина містить нові ад'юванти або допоміжні речовини, чого не стосується MV130.</p>
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	<p>Ні Відповідно до рекомендацій WHO, WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO Technical Report Series 2005. 927(Annex I) фармакокінетичні дослідження MV130 не проводились. Фармакокінетичні дослідження не можна проводити з бактеріальними продуктами і, як правило, не є необхідними для вакцин, оскільки кінетичні властивості антигенів не надають корисної інформації для визначення рекомендацій щодо дозування. Такі дослідження можуть бути застосовані, коли використовуються нові системи доставки або</p>

	коли вакцина містить нові ад'юванти або допоміжні речовини, чого не стосується MV130.
7) інші фармакокінетичні дослідження	Ні Відповідно до рекомендацій WHO, WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO Technical Report Series 2005. 927(Annex I) фармакокінетичні дослідження MV130 не проводились. Фармакокінетичні дослідження не можна проводити з бактеріальними продуктами і, як правило, не є необхідними для вакцин, оскільки кінетичні властивості антигенів не надають корисної інформації для визначення рекомендацій щодо дозування. Такі дослідження можуть бути застосовані, коли використовуються нові системи доставки або коли вакцина містить нові ад'юванти або допоміжні речовини, чого не стосується MV130.
4. Токсикологія:	
Так	
1) токсичність у разі одноразового введення	Ні Як зазначено в рекомендаціях BOO3 щодо доклінічної оцінки вакцин WHO, WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO Technical Report Series 2005. 927(Annex I), гострі наслідки введення вакцини також можна відстежувати в дослідженнях токсичності повторних доз.
2) токсичність у разі повторних введень	Тридцять дві миші BALB/c статевозрілого віку (16 самців і 16 самок) були анестезовані та сублінгвально імунізовані 10 мкл MV130, максимально можливим об'ємом шляхом, у різних концентраціях (3000 FTU/мл $\sim 10^{10}$ бактерій/мл; 300 FTU/мл. мл $\sim 10^9$ бактерій/мл, призначений для продажу; 30 FTU/мл $\sim 10^8$ бактерій/мл) або 10 мкл носія (допоміжні речовини без бактерій) один раз на тиждень протягом чотирьох тижнів. Для оцінки токсичності тварин спостерігали через 30 хвилин, 1 годину та 2 години після лікування, а також щодня під час лікування. Оцінювали клінічні симптоми токсичності, такі як зміни шкіри та шерсті, очей та слизових оболонок, стану дихальної та опорно-рухової системи, активності та поведінки, наявності/відсутності судом, діареї та млявості. Через 7 днів після останнього введення, мишей умертвляли, проводили загальний аналіз крові, зразки селезінки аналізували на визначення Т-клітинної відповіді (фармакодинаміка), а зразки тканин, включаючи слизову оболонку порожнини рота, бронхів і сечового міхура, обробляли та досліджували гістопатологічно.

	<p>У результаті не було повідомлено про клінічні симптоми токсичності або втрати ваги. Токсичний вплив на органи, в тому числі пов'язані з імунною системою, такі як селезінка, лімфатичні вузли, не спостерігався. Жодних змін у гематологічному аналізі не спостерігалось. Гістологічне дослідження зразків під'язикової слизової оболонки порожнини рота та слизової оболонки бронхів не виявило патологічних змін.</p>
3) генотоксичність: in vitro	<p>Ні Дослідження генотоксичності зазвичай не вимагаються для вакцин. Як біологічна сполука та на основі ICH S6 (Комітет з лікарських засобів для використання людиною (СНМР)) і рекомендацій ВООЗ щодо доклінічної оцінки вакцин (Організація 2005), дослідження генотоксичності MV130 не є виправданими.</p>
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	<p>Ні Дослідження генотоксичності зазвичай не вимагаються для вакцин. Як біологічна сполука та на основі ICH S6 (Комітет з лікарських засобів для використання людиною (СНМР)) і рекомендацій ВООЗ щодо доклінічної оцінки вакцин (Організація 2005), дослідження генотоксичності MV130 не є виправданими.</p>
4) канцерогенність:	<p>Ні Дослідження канцерогенності зазвичай не вимагають для вакцин. Оскільки MV130 є біологічною сполукою та ґрунтується на рекомендаціях ICH S6 (Комітет з лікарських засобів для використання людиною (СНМР)) і ВООЗ щодо доклінічної оцінки вакцин (Організація 2005), дослідження канцерогенності не є виправданими.</p>
довгострокові дослідження	<p>Ні Не проводились, оскільки MV130 є біологічною сполукою</p>
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	<p>Ні Не проводились, оскільки MV130 є біологічною сполукою</p>
додаткові дослідження	<p>Ні Не проводились, оскільки MV130 є біологічною сполукою</p>
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	<p>Ні Як описано раніше, MV130 складається з інактивованих теплом (мертвих) цільноклітинних бактерій, і їхні активні компоненти не потрапляють у кров, тому не можна очікувати впливу на репродуктивні функції або ембріони вагітних жінок. У цьому сенсі доклінічні дослідження токсичності для розвитку MV130 не проводилися.</p>

	<p>Існує великий клінічний досвід з певними вакцинами, де вакцинація матері рекомендована для передачі імунітету, запобігання та боротьби з інфекціями плода та новонародженого.</p> <p>На основі накопиченого досвіду та відсутності справжнього ризику, виявленого після імунізації вагітних жінок інактивованими бактеріальними вакцинами, дослідження токсичності ембріона/плода та перинатального розвитку не проводились.</p> <p>MV130 складається з цілісних клітин, інактивованих теплом (мертвих) бактерій, тому не очікується інфікування плода, що призведе до вад розвитку або абортів у жінок.</p> <p>Занепокоєння продуктів вакцини щодо репродукції пов'язане з імуностимулюючим ефектом або впливом на розвиток і дозрівання імунної системи ембріона, а не через системний вплив антигену.</p> <p>З іншого боку, MV130 не призначався вагітним жінкам під час клінічних досліджень і випробувань. Таким чином, жоден ембріон або плід не піддавався впливу вакцини під час розвитку. Крім того, жінок, які завагітніли і, отже, вилучили під час випробувань, відстежували, щоб визначити результат вагітності та статус новонародженого протягом восьми тижнів після пологів, без жодних повідомлень щодо безпеки. На основі накопиченого досвіду та відсутності реального ризику, виявленого після імунізації вагітних жінок інактивованими бактеріальними вакцинами, дослідження токсичності ембріона/плода та перинатального розвитку не проводилися.</p>
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	<p>Ні</p> <p>Немає даних щодо репродуктивної токсичності; проте широкий сучасний клінічний досвід свідчить про малу ймовірність виникнення репродуктивної токсичності та негативного впливу на потомство</p>
ембріотоксичність	<p>Ні</p> <p>Немає даних щодо репродуктивної токсичності; проте широкий сучасний клінічний досвід свідчить про малу ймовірність виникнення репродуктивної токсичності та негативного впливу на потомство</p>
пренатальна і постнатальна токсичність	<p>Ні</p> <p>Немає даних щодо пренатальної і постнатальної токсичності, проте широкий сучасний клінічний досвід свідчить про малу ймовірність виникнення репродуктивної</p>

	токсичності та негативного впливу на потомство
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Ні Не проводились
б) місцева переносимість	Гістопатологічні результати дослідження токсичності, що оцінює слизову оболонку порожнини рота, не виявили жодних значних пошкоджень, коли дорослим та ювенільним тваринам вводили сублінгвально протягом 4 тижнів вакцину MV140. Під'язикова слизова оболонка ротової порожнини мала характеристики, типові для цієї області у всіх тварин, у деяких тварин спостерігався незначний запальний інфільтрат у власній пластинці та епітелії слизової. Враховуючи це та великий досвід застосування вакцини на людях, додаткові дослідження місцевої толерантності слизової оболонки у тварин не є виправданими.
7) ювенільна токсичність	Тридцять дві миші BALB/c ювенільного віку (16 самців і 16 самок) були анестезовані та сублінгвально імунізовані 10 мкл MV130, максимально можливим об'ємом шляхом, у різних концентраціях (3000 FTU/мл $\sim 10^{10}$ бактерій/мл; 300 FTU/мл). мл $\sim 10^9$ бактерій/мл, призначений для продажу; 30 FTU/мл $\sim 10^8$ бактерій/мл) або 10 мкл носія (допоміжні речовини без бактерій) один раз на тиждень протягом чотирьох тижнів. Для оцінки токсичності тварин спостерігали через 30 хвилин, 1 годину та 2 години після лікування, а також щодня під час лікування. Оцінювали клінічні симптоми токсичності, такі як зміни шкіри та шерсті, очей та слизових оболонок, стану дихальної та опорно-рухової системи, активності та поведінки, наявності/відсутності судом, діареї та млявості. Через 7 днів після останнього введення, мишей умертвляли, проводили загальний аналіз крові, зразки селезінки аналізували на визначення Т-клітинної відповіді (фармакодинаміка), а зразки тканин, включаючи слизову оболонку порожнини рота, бронхів і сечового міхура, обробляли та досліджували гістопатологічно. У результаті не було повідомлено про клінічні симптоми токсичності або втрати ваги. Токсичний вплив на органи, в тому числі пов'язані з імунною системою, такі як селезінка, лімфатичні вузли, не спостерігався. Жодних змін у гематологічному аналізі не спостерігалось. Гістологічне дослідження зразків під'язикової

	слизової оболонки порожнини рота та слизової оболонки бронхів не виявило патологічних змін.
8) додаткові дослідження токсичності:	Ні Жодних специфічних або автономних досліджень імунотоксичності чи інших досліджень MV130 не проводилося. Вплив на органи, пов'язані з імунною системою, такі як селезінка та лімфатичні вузли, контролюються під час попереднього дослідження токсичності при повторних дозах, а також зміна гематологічних параметрів.
антигенність (утворення антитіл)	Ні Не проводився тест на антигенність (утворення антитіл) згідно з рекомендаціями ЕМЕА
імунотоксичність	Ні Не проводилось дослідження на імунотоксичність згідно з рекомендаціями ЕМЕА
дослідження механізмів дії	Ні Не проводилось дослідження механізмів дії згідно з рекомендаціями ЕМЕА
лікарська залежність	Ні Не проводилось дослідження щодо токсичності метаболітів згідно з рекомендаціями ЕМЕА
токсичність метаболітів	Ні Не проводилось дослідження щодо токсичності метаболітів згідно з рекомендаціями ЕМЕА
токсичність домішок	Ні Не проводилось дослідження щодо токсичності домішок згідно з рекомендаціями ЕМЕА
Інше	Ні Не проводилось згідно з рекомендаціями ЕМЕА
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>MV130 — це бактеріальна слизова вакцина, призначена для профілактики рецидивуючих інфекцій дихальних шляхів у дорослих сублінгвальним шляхом.</p> <p>Окремі компоненти MV130 є повністю інактивованими цільноклітинними бактеріями, які зазвичай присутні у флорі людини, і немає системного впливу активних інгредієнтів (інактивованих бактерій) під час сублінгвального введення.</p> <p>Результати доклінічного вивчення на моделях <i>in vitro</i>, <i>in vivo</i> свідчать, що сублінгвальна вакцинація MV130 індукує стійкий системний імунітет і клітинний імунітет слизової оболонки та не спричиняє токсичних системних ефектів та має добру місцеву переносимість.</p> <p>Дослідницькі/обсерваційні клінічні дослідження, рандомізоване плацебо-</p>

	<p>контрольоване клінічне випробування та постмаркетинговий досвід не забезпечили додаткових токсичних ефектів або проблем з безпекою навіть протягом 12 місяців прийому препарату.</p> <p>Таким чином, спосіб введення, а також клінічні дослідження та звичайна клінічна практика підтверджують ефективність та безпеку MV130.</p>
--	--

Від імені Заявника :

**Довірена особа ІНМУНОТЕК, С.Л.Іспанія
з питань реєстрації Директор
ПП«ФАРМФРЕНД»**



О. Дупліхін