

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):	Уромуне -MV140
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><b>1. Дія на клітини вродженого імунітету: активація сигналізації рецепторів розпізнавання образів і внесок бактерій, що містять MV140 (in vitro)</b></p> <p><i>Аналіз активації TLR(tool -подібних рецепторах) /NF-κB(нуклеариний фактор капа B)/(активуючий білок)AP-1</i></p> <p>Аналіз активації NF-κB/AP-1 проводили з використанням лінії моноцитарних клітин THP1-XBlueTM. THP1-XBlueTM — це комерційно доступна лінія міелоїдних клітин, отримана шляхом трансфекції лінії моноцитарних клітин людини THP1 плазмідом, що експресує ген секретованої ембріональної лужної фосфатази (SEAP) під контролем NF-κB і AP-1. Завдяки стимуляції TLR клітини THP1-XBlue активують фактори транскрипції та транскрипцію SEAP, що легко виявляється за допомогою колориметричного аналізу, оскільки середовище стає синім у присутності SEAP. Клітини в концентрації <math>2 \times 10^6</math> клітин/мл стимулювали протягом 18-24 годин MV140 або кожним окремим видом бактерій у <math>3 \text{ FTU/мл}</math> (<math>10^7</math> бактерій/мл). Рівні SEAP визначали на спектрофотометрі при довжині хвилі 620 нм (оптична густина, OD)</p>

2

Результати вказують на те, що стимуляція клітин THP-1 XBlue™ за допомогою MV140 індукує сильну активацію факторів транскрипції NF-κB/AP-1.

Порівнюючи стимуляцію MV140 кожним окремим видом бактерій, усі грамнегативні бактерії (*K. pneumoniae*, *E. coli* та *P. vulgaris*) викликали порівнянну активацію. Це було не так для єдиного виду грампозитивних бактерій (*E. faecalis*). Таким чином, активація клітин THP-1 в основному була викликана грамнегативними бактеріями, що містять MV140, що свідчить про основну роль TLR4 у сигнальному шляху MV140 для активації NF-κB/AP-1.

#### *Аналіз експресії генів*

Аналіз експресії генів проводили з використанням звичайної моноцитарної клітинної лінії людини THP1. Клітини THP-1 ( $4 \times 10^6$  клітин/мл) стимулювали MV140 та окремими видами бактерій, усі при  $10^7$  бактерій/мл, протягом 18 годин. Експресію генів оцінювали за допомогою платформи геномних мікрочипів після виділення РНК. Диференційно експресовані гени були піддані онтологічному аналізу шляхом KEGG (Киотська енциклопедія генів і геномів), який є мережевою діаграмою молекулярної взаємодії/реакцій, представленою в термінах груп онтології KEGG.

За результатами, клітини THP-1, стимульовані MV140, викликали зміни в експресії понад 600 генів порівняно з нестимульованими контрольними клітинами THP-1. Ці гени, в основному надмірно експресовані, належали до ключових сигнальних шляхів протимікробної стійкості та імунної відповіді. Ці клітинні відповіді включали виробництво цитокінів і хемокінів, а також сигнальні шляхи рецепторів розпізнавання патогенів, включаючи Toll-подібні, NOD-подібні або цитозольні рецептори ДНК.

Багато MV140-індукованих генів також були індуковані стимуляцією клітин THP-1 окремими видами бактерій, але повний імунний профіль, викликаний MV140, не міг бути досягнутий з жодним із окремих видів бактерій.

Таким чином, частина профілю експресії генів була виключно індукована MV140, що свідчить про синергічний ефект між бактеріальними компонентами суміші. Функціональний аналіз може ідентифікувати різні імунні сигнальні шляхи, які

активуються або підсилюються лише сумішшю MV140, включаючи шляхи, залучені в імунну відповідь на інфекцію; продукція цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлин (TNF); і сигнальні шляхи рецепторів розпізнавання патогенів, такі як TLR і C-подібні лектинові рецептори (CLR). Висновки: грамнегативні види бактерій, що містяться в MV140, головним чином відповідають за активацію TLR/NF-κB через передачу сигналів TLR4. На рівні експресії генів значна частина транскриптомного профілю, індукованого MV140, була досягнута лише всією бактеріальною сумішшю.

## **2. Дія на клітини вродженого імунітету II: активація дендритних клітин людини/ HmoDC (in vitro)**

HmoDC ( $1 \times 10^6$  клітин/мл) стимулювали MV140 ( $10^7$  бактерій/мл) або кожною окремою бактерією, що містить MV140 (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis* або *P. vulgaris*). Після стимуляції клітини фарбували специфічними міченими флюоресцеїном антитілами (анти-CD83, анти-CD86 і анти-HLA-DR) і аналізували за допомогою проточної цитометрії. Цитокіни вимірювали в 18-годинних культуральних супернатантах з використанням комерційно доступних наборів для твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA).

За результатами, стимуляція дендритних клітин MV140 або кожною з бактерій, що містять MV140, збільшила експресію CD86 і CD83, але не HLA-DR.

Висновки: MV140 сприяє дозріванню дендритних клітин людини, що відображається у значно підвищеній експресії коstimулюючих молекул порівняно з контролем. Кожен вид бактерій бере участь у цьому процесі дозрівання, необхідному для активації Т-клітин.

Крім того, MV140-активовані дендритні клітини людини виробляють структуру цитокінів, які підтримують поляризацію наївних Т-клітин до клітин Th1, Th17 і Tregs, але не Th2. Внесок кожного виду бактерій у структуру цитокінів, індукованих MV140, чітко відрізнявся між грампозитивними та грамнегативними бактеріями, що вказує на потребу всіх з них для кінцевого результату.

## **3. Аналіз сигнальних шляхів, викликаних MV140 у дендритних клітинах/ HmoDCs (in vitro)**

Експерименти зі стимуляцією hmoDCs, описані вище, проводили в присутності різних інгібіторів: піцеатаннолу (інгібітор Syc, ключовий медіатор у передачі сигналів CLR) і pepinh-MYD (пептид, що блокує Myd88, ключовий медіатор у передачі сигналів TLR). Були оцінені варіації цитокінового профілю.

За результатами, вироблення Th17-керованих цитокінів IL-1 $\beta$  та IL-23, а також IL-6, MV140-активованими hmoDCs, було значно порушено, коли клітини одночасно попередньо інкубували з піцеатаннолом та pepinh-MYD, інгібіторами TLR та CLR сигналізації відповідно. Цікаво, що піцеатаннол також значною мірою блокував виробництво IL-10 і pepinh-MYD певною мірою.

Результати дослідження вказують на те, що Syc-пов'язані CLR є основними рушійними силами Th17-відповідей, індукованих MV140-активованими людськими дендритними клітинами у співпраці з MyD88-пов'язаними TLR. Хоча Syc-зв'язані CLR також є основними факторами виробництва IL-10, у виробництві TNF- $\alpha$  беруть участь додаткові шляхи.

**4. Дослідження здатності MV140 активувати загальні дендритні клітини крові (in vitro)**

Повністю диференційовані дендритні клітини людини, отримані з периферичної крові, стимульованої MV140, мають рівень продукції цитокінів, подібний до того, що спостерігався в попередніх дослідженнях з hmoDC, диференційованими in vitro. Таким чином, MV140 індукує продукцію IL-1 $\beta$ , IL-6 та IL-23 (поляризаційних цитокінів Th17), TNF- $\alpha$  (поляризаційних цитокінів Th1) і протизапального цитокіну IL-10.

**5. MV140 як тренувальний індуктор клітин вродженого імунітету (in vitro)**

Було продемонстровано, що деякі цільноклітинні бактеріальні препарати індукують набутий імунітет слизової оболонки. Набутий імунітет закріплює властивості, подібні до пам'яті у вроджених імунних клітинах, за допомогою механізмів, що включають імунологічне, метаболічне та епігенетичне перепрограмування. Цей імунітет посилює тривалу неспецифічну відповідь цих клітин, як правило, шляхом збільшення виробництва цитокінів, що

5

забезпечує широкий захист від різних патогенів. Крім того, було виявлено, що в конкретному випадку натренованих дендритних клітин вони схильні сильно стимулювати відповіді Th1/Th17.

Мета цього дослідження полягала в тому, щоб оцінити здатність MV140 індукувати метаболічну перебудову в DC і збільшувати виробництво цитокінів за ознаками, пов'язаними з тренуваним імунітетом.

1) hmoDC ( $1 \times 10^6$  клітин/мл) стимулювали MV140 ( $10^7$  бактерій/мл) або розчинником. Метаболічні зміни оцінювали в надосадових рідинах шляхом вимірювання рівнів глюкози (Glucose GO Assay Kit). Епігенетичне перепрограмування оцінювали за впливом епігенетичних інгібіторів на продукцію цитокінів, таким чином, hmoDC попередньо інкубували протягом 1 години з 5'-метилтіоаденозином (МТА, 0,5 мМ) або паргіліном (3 мМ) перед стимуляцією. Супернатанти збирали для визначення вибраних цитокінів (IL-23, TNF- $\alpha$ , IL-10), активованих при стимуляції MV140 за допомогою ELISA.

2) моноцити людини ( $5 \times 10^4$  клітин/лунку) стимулювали в день 0 за допомогою MV140 (0,03 FTU/мл) або ексципієнта протягом 24 годин, промивали свіжим середовищем і інкубували ще 6 днів. На 7-й день клітини знову промивали та додатково стимулювали 0,25 мкг/мл LPS протягом 24 годин. Після інкубації супернатанти збирали для кількісного визначення цитокінів.

Результати дослідження показали, що стимуляція hmoDC за допомогою MV140 значно підвищила споживання глюкози з культурального середовища і, отже, швидкість метаболізму порівняно з допоміжними речовинами/розчинником.

Метаболічне перепрограмування у вроджених тренуваних клітинах було пов'язане зі змінами в епігенетичній регуляції через метилювання та ацетилювання гістонів. Щоб оцінити, чи може MV140 індукувати епігенетичне перепрограмування в hmoDCs, були проведені експерименти з інгібування за використанням гістонметилтрансферази та вродженого інгібітора навчання МТА та інгібітора гістондеметилази паргіліну в якості контролю. У цьому відношенні продукція TNF- $\alpha$ , IL-23 та IL-10 була значно порушена в присутності МТА, але зберігалася в присутності паргіліну після стимуляції

hmoDC за допомогою MV140, підтверджуючи те, що епігенетичні модифікації залучені до збільшення продукції аналізованих цитокінів. Епігенетичні зміни у виробленні цитокінів можуть сприяти розвитку навченого вродженого імунітету. Цей імунітет повинен забезпечити підвищений захист від неспецифічних подразників. Щоб перевірити це, моноцити були виділені та попередньо оброблені MV140 протягом 24 годин. Клітини промивали і після 6 днів відпочинку обробляли LPS 0,5 мкг/мл. Моноцити, попередньо оброблені MV140, збільшують виробництво IL-6 і TNF-α у відповідь на подразник LPS порівняно з середовищем. Значне виробництво TNF-α було виявлено в ізольованих клітинах сечового міхура мишей MV140 порівняно з контрольною групою після стимуляції MV140 *in vitro* без явного виробництва IL-17, IFN-γ або IL-10 або проліферації лімфоцитів. Обмежена відповідь на TNF-α після бактеріальної стимуляції клітинами сечового міхура мишей, імунізованих сублінгвальним MV140, підтримує індукцію тренованого імунітету та його відображення в слизовій оболонці сечового міхура. Отже, MV140 сприяє метаболічному та епігенетичному перепрограмуванню в DC і моноцитах людини, які є ключовими молекулярними механізмами, задіяними в індукції тренованого імунітету. MV140-праймовані DC і моноцити помітно посилюють свою відповідь IL-6 і TNF-α на другий стимул через 7 днів, що є ознакою тренованого імунітету. Ці результати вказують на здатність MV140 як тренованого індуктора імунітету.

**6. Дослідження впливу MV140 на індукцію адаптивних Т-клітинних відповідей (*in vitro*)**

Визначення поляризаційної здатності Т-клітин за допомогою MV140-активованих дендритних клітин шляхом аналізу цитокінового профілю Т-клітин, індукованого спільними культурами. hmoDC або загальні збагачені дендритні клітини крові культивували спільно з алогенними найвними Т-клітинами (1:5) і обробляли MV140 (10<sup>7</sup> бактерій/мл), бактеріями, що містить MV140, або розчинником (контроль) протягом 3 днів при 37° С і 5% CO<sub>2</sub>. Супернатанти культури збирали для

визначення рівнів вибраних цитокінів Т-клітин людини (IFN- $\gamma$ , IL-5, IL-17 та IL-10) за допомогою комерційних наборів ELISA.

За результатами, підвищені рівні цитокінів IFN- $\gamma$  (Th1), IL-17 (Th17) та IL-10 (Treg) були виявлені в надосадовій рідині hmoDCs, культивованих спільно з наївними CD4+ Т-клітинами після стимуляції MV140 по відношенню до контрольних клітин. Навпаки, IL-5 (Th2) значно пригнічувався. Це вказує на те, що MV140-активовані DC сприяють поляризації CD4+ Т-клітин до клітин Th1, Th17 і Treg, але не до клітин Th2, які фактично пригнічуються.

Щоб оцінити внесок кожного виду бактерій у MV140 у генерацію цих Т-клітинних відповідей, з кожним із них проводили однакові експерименти. Грамнегативні бактерії самі по собі (V113, V121 або V127) також генерували відповідь Т-клітин, що продукують IL-17A, IFN- $\gamma$  та IL-10; однак їхні рівні були нижчими, ніж ті, що виробляються Т-клітинами, стимульованими активованими MV140 дендритними клітинами. Для IL-10 вищу продукцію було виявлено, коли дендритні клітини активували лише грамнегативними бактеріями V113 і V121 або MV140 порівняно з V125. Навпаки, Т-клітини, стимульовані V125-активованими дендритними клітинами, виробляли значно вищі рівні IFN- $\gamma$ , ніж з іншими видами бактерій, хоча не з MV140. Загалом ці результати вказують на синергічний ефект, досягнутий комбінованими бактеріями в суміші MV140.

Такі ж результати були отримані при використанні загальних дендритних клітин крові замість дендритних клітин, отриманих з моноцитів.

Отже, дендритні клітини людини, активовані MV140, поляризують наївні Т-клітини CD4+ до клітин Th1 (IFN- $\gamma$ ), Th17 (IL-17) і Tregs (IL-10), одночасно пригнічуючи відповіді Th2 (IL-5). Внесок грамположитивних і грамнегативних бактерій у це завдання різний, і в цілому результати, отримані при використанні повної суміші (MV140), демонструють найкращі результати.

**7. Дослідження індукція системних Т-клітинних відповідей MV140 при сублінгвальному введенні (in vivo)**

Визначали, наскільки бактеріальна концентрація MV140 залежала від Т-клітинних відповідей, отриманих у селезінці

мишей, імунізованих MV140, після сублінгвального введення.

MV140 вводили сублінгвально мишам BALB/c у 3 різних концентраціях (доза 1, 3000 FTU/мл ( $\sim 10^{10}$  бактерій/мл); доза 2, 300 FTU/мл ( $\sim 10^9$  бактерій/мл); доза 3, 30 FTU/мл ( $\sim 10^8$  бактерій/мл) або допоміжні речовини (плацебо) один раз на тиждень протягом 4 тижнів. Імунізацію проводили в лабораторіях BIOLAB SL згідно з належною лабораторною практикою (GLP).

Імунну відповідь оцінювали через 5 днів після останньої дози, використовуючи спленоцити як клітини-респонденти. Вироблення цитокінів аналізували за допомогою масивів цитометричних кульок після стимуляції *in vitro* MV140 ( $10^6$  бактерій/мл) (специфічна відповідь), культуральним середовищем (негативний контроль) або фітогемаглютиніном (PHA, позитивний контроль).

За результатами, клітини селезінки мишей, імунізованих MV140 і стимульованих *in vitro* MV140, показали значну відповідь IFN- $\gamma$  на MV140 порівняно з клітинами селезінки неімунізованих мишей. Така відповідь спостерігалася з трьома MV140 концентраціями, що використовуються для вакцинації. У випадку IL-10 його виробництво також було значним у мишей, імунізованих MV140, порівняно з неімунізованими мишами, але з використанням двох найвищих концентрацій MV140 (دوزи 1 і 2 – 3000 і 300 FTU/мл відповідно).

Висновки: Сублінгвальне введення MV140 у дозі 30, 300 або 3000 FTU/мл індукує системну відповідь клітин Th1 у селезінці мишей, імунізованих MV140, що відображається у виробленні специфічного IFN- $\gamma$ . Відповіді Treg-клітин (IL-10) вимагають концентрацій вище 30 FTU/мл, оскільки продукція IL-10 досягається лише при імунізації 300 та 3000 FTU/мл.

#### **8. Оцінка системної відповіді Th1/Th17/Treg і місцевої (сечовий міхур) відповіді TNF- $\alpha$ шляхом сублінгвальної імунізації MV140 (*in vivo*)**

Вакцинували мишей MV140 (300 FTU/мл) і проводили експерименти *ex vivo* з їх лімфоцитами з селезінки та пахових лімфатичних вузлів. Проліферацію Т-клітин оцінювали за допомогою проточної



цитометрії з використанням клітин, попередньо мічених барвником карбоксифлуоресцеїну сукцинімідолового ефіру (CFSE). Продукцію цитокінів оцінювали методом ELISA. Як проліферацію, так і продукцію цитокінів аналізували при *in vitro* стимуляції MV140.

За результатами, значну проліферативну реакцію було виявлено в Т-клітинах селезінки мишей, сублінгвально вакцинованих MV140. Клітини селезінки і клітини лімфатичних вузлів мишей, вакцинованих MV140, виробляли IFN- $\gamma$  та IL-10 у відповідь на стимуляцію MV140, таким чином підтверджуючи попередні результати. Це також стосувалося IL-17A в селезінці. Подібна тенденція спостерігалася під час тестування клітин лімфатичних вузлів, відповідь яких була незначною через високу кількість IL-17A, індукованого MV140, навіть у контрольних лімфатичних вузлах мишей. Слід зазначити, що значне виробництво TNF- $\alpha$  чітко спостерігалось в ізольованих клітинах сечового міхура мишей MV140 порівняно з контрольною групою після стимуляції MV140 без явного виробництва IL-17 або IFN- $\gamma$ . Хоча це вказує на протидію місцевій відповіді Th1/Th17, таке виробництво TNF- $\alpha$  значною мірою підтримує відповідь тренованих мієлоїдних клітин, індуковану MV140. Це підтверджує те, що сублінгвальна вакцинація MV140 індукує не лише адаптивну системну Т-клітинну відповідь, але й відповідь TNF- $\alpha$  у потенційному місці інфекції, яка, як було показано, має вирішальне значення для бактеріального очищення. У зв'язку з цим рання запальна відповідь вважається необхідною для рекрутування клітин Th17 з регіонарних лімфатичних вузлів до органу-мішені.

Висновки: сублінгвальна вакцинація MV140 сприяє індукції специфічних системних відповідей Th17 (клітини, що продукують IL-17A), Th1 (клітини, що продукують IFN- $\gamma$ ) і Treg (клітини, що продукують IL-10). Обмежена відповідь на TNF- $\alpha$  після бактеріальної стимуляції клітинами сечового міхура мишей, імунізованих сублінгвальним MV140, підтримує індукцію системного тренованого імунітету.

**9. Визначення відповіді Th1/Th17/Treg на бактерії, що містяться в MV140, і на екзогенний уропатогенний штам**

20

**E. coli (UTI89) у мишей,  
імунізованих MV140 (in vivo)**

Самок мишей C57BL/6 імунізували інтраназально з MV140 тричі на тиждень протягом 2 тижнів і потім утримували протягом одного тижня. Імунну відповідь оцінювали в селезінках вакцинованих порівняно з контрольними мишами після ex vivo стимуляції спленоцитів MV140 або термоінактивованим уропатогенним штамом E. coli UTI89 у клітинних культурах. Клітинну відповідь оцінювали за продукцією цитокінів у супернатантах культури за допомогою мультиплексного аналізу. Результати: клітини селезінки мишей, імунізованих MV140, виробляли значно вищі рівні IFN- $\gamma$ , IL-17 та IL-10 порівняно з контрольними мишами після стимуляції ex vivo MV140 або UTI89 відповідно до попередніх результатів. Рівні цитокінів були порівнянними незалежно від стимуляції MV140 або UTI89, що вказує на те, що імунізація MV140 викликає широку відповідь проти штамів E. coli, яких немає в MV140. Примітно, що та сама тенденція інгібування відповідей Th2 (IL-4) спостерігалася у мишей, імунізованих MV140, як стимулюючи бактеріями MV140, так і ITU89.

Висновок: вакцинація слизової оболонки MV140 індукує системну Т-клітинну відповідь, включаючи відповіді клітин Th1 (утворення IFN- $\gamma$ ), Th17 (утворення IL-17A) і Tregs (утворення IL-10) проти бактерій у MV140, а також проти E. coli (UTI89), відсутні в його рецептурі. Навпаки, проти жодної з них не індукується відповідь клітин Th2.

**10. Індукція гуморальних імунних  
відповідей у мишей, імунізованих  
вакциною MV140 (in vivo)**

Мишей вакцинували розчинником або MV140, а зразки крові збирали через сім днів або 1 місяць після введення останньої дози. Сироваткові специфічні IgG та IgA вимірювали методом ELISA.

За результатами, сублінгвальна імунізація MV140 призвела до 6-8-кратного підвищення рівня специфічних IgA та IgG у сироватці порівняно з початковим рівнем (до вакцинації) через місяць після останньої дози. Подібні результати були отримані, коли реакцію антитіл оцінювали лише проти штаму E. coli (V121), що міститься в E. coli з MV140 (25% складу). Антитіла IgG та IgA

вже були підвищені проти кишкової палички (V121) та *E. faecalis* (V125) через 1 тиждень після вакцинації, менший рівень індукції був отриманий для інших бактерій, такі як *K. pneumoniae* (V113) і *P. vulgaris* (V127)

#### **11. Вивчення індукції антитіл проти уропатогенного штаму *E. coli*, не включеного в MV140 (in vivo)**

Мишей вакцинували інтраназально і зразки крові збирали через сім днів після останньої дози. Сироваткові специфічні IgG антитіла вимірювали методом ELISA.

За результатами, миші, що були імунізовані MV140, показали значно вищі рівні сироваткового IgG проти бактерій, що містяться в MV140, і проти *E. Coli* штаму (V121), що міститься в MV140 (25% його складу). Рівень антитіл IgG також підвищився проти *E. Coli* штаму UTI89, не включений до складу MV140. Це свідчить про те, що антитіла, індуковані у мишей, імунізованих MV140, можуть розпізнавати штами *E. coli*, відсутні в композиції MV140, як зазначено аналогічно з індукованими Т-клітинними відповідями.

Висновки: рівень антитіл IgA та IgG проти MV140 і проти кожного з його компонентів у сироватці крові збільшуються у мишей, імунізованих MV140. Антитіла IgG до *E. coli* реагують зі штамами *E. coli*, які не входять до групи MV140.

#### **12. Дослідження рівня захисту слизової оболонки після вакцинації MV140 (in vivo)**

Самки мишей C57BL/6 були вакциновані MV140. Через тиждень після останньої дози мишам інтраміхурово (трансуретральний шлях) вводили життєздатні бактерії уропатогенного штаму *E. coli* (UTI89), щоб зрештою викликати гостре інфекційне запалення. Захист оцінювали за бактеріальним навантаженням, вимірним у сечі та сечовому міхурі в різні моменти часу. Викликану місцеву імунну відповідь оцінювали в клітинах інфільтрату у сечовому міхурі та сечі за допомогою проточної цитометрії. Цей імунний профіль включав вроджені (моноцити, макрофаги, нейтрофіли) і адаптовані (CD4+ і CD8+ Т-клітини) імунні клітини.

За результатами, миші, вакциновані MV140, мали нижчі колонієутворюючі одиниці (КУО)/мл як у сечі, так і в тканині сечового міхура, ніж контрольні миші через 24 години

	<p>після інфікування. Жодних відмінностей не спостерігалось на 3-й день після зараження, оскільки більшість мишей на той час вже позбулися інфекції.</p> <p>Через 24 години після інфікування у мишей, вакцинованих MV140, спостерігалася більша кількість CD45+ імунних клітин в сечі порівняно з контролем, головним чином нейтрофіли та моноцити. Збільшення CD4+ Т-клітин також спостерігалось у цих мишей на той же момент часу, що й контрольні миші. При аналізі клітинної відповіді в сечовому міхурі значно вищий відсоток CD4+ Т-клітин було отримано у мишей, вакцинованих MV140, без помітних відмінності інших імунних клітин, за винятком значного зниження моноцитів.</p> <p>У порівнянні з контролем миші, вакциновані MV140, показали значно вищі результати рівнів сироваткових антитіл IgG проти штаму E. coli, що використовується для інфекції (IMPI89), як також проти штаму E coli (V121) у MV140 або для всього бактеріального препарату (MV140). Антитіла були присутні вже через 1 тиждень після завершення вакцинації (до інфікування) і зберігалися після інфікування при різних моменти часу.</p> <p>Висновки: вакцинація слизової оболонки MV140 збільшила здатність до раннього кліренсу бактерій в експериментальній моделі гострої інфекції сечовивідних шляхів з не-MV140 уропатогенним штамом E. coli. Вакцинація MV140 спричинила збільшення кількості міелоїдних імунних клітин в сечі, підвищену відповідь Т-клітин CD4+ у сечовому міхурі і підвищення рівня специфічних антитіл у сироватці крові порівняно з невакцинованими контрольними групами.</p>
2) вторинна фармакодинаміка	<p><b>Ні</b></p> <p>Відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я та керівних документів по вимоги щодо ліцензування вакцин у різних країнах, таких як Канада, може бути особлива оцінка вторинної фармакодинаміки/фармакології безпеки включені в дизайн токсичності та клінічних досліджень нових вакцин. У даному випадку це питання залежить від значного клінічного досвіду, оскільки вторинні фармакодинамічні дослідження MV140 не проводилися.</p>
3) фармакологія безпеки	<p><b>Ні</b></p>

13

	<p>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 впливу MV140 на життєво важливі функції організму. Спеціальні дослідження фармакології безпеки MV140 не проводилися.</p>
4) фармакодинамічні взаємодії	<p><b>Ні</b> Взаємодія препарату з іншими лікарськими засобами не описана. Спеціальних досліджень не проводилося.</p>
<p>3. Фармакокінетика: <b>Ні</b> Згідно з рекомендаціями ВООЗ щодо доклінічної оцінки вакцин (WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO Technical Report Series 2005. 927(Annex I).) та рекомендаціями щодо вимог до ліцензування вакцин від деяких органів охорони здоров'я, таких як Канада (Health-Canada, Harmonized Requirements for the Licensing of Vaccines and Guidelines for the Preparation of an Application. 2016.), фармакокінетичні дослідження, як правило, не проводяться для вакцин. 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, що не стосується MV140.</p>	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	<p><b>Відповідно до "GUIDELINE ON THE CLINICAL DEVELOPMENT OF PRODUCTS FOR SPECIFIC IMMUNOTHERAPY FOR THE TREATMENT OF ALLERGIC DISEASES" та Doc. Ref. CHMP/EWP/18504/2006, rev.2009</b> Фармакокінетичні дослідження для продуктів специфічної імунотерапії не можливі. Під час специфічної імунотерапії зазвичай плазмові концентрації діючої речовини не підлягають вимірюванню через природу продукту.</p>
2) всмоктування	<p><b>Ні</b></p>

	Фармакокінетичні дослідження для продуктів специфічної імунотерапії не можливі. Під час специфічної імунотерапії зазвичай плазмові концентрації діючої речовини не підлягають вимірюванню через природу продукту.
3) розподіл	<b>Ні</b> Фармакокінетичні дослідження для продуктів специфічної імунотерапії не можливі. Під час специфічної імунотерапії зазвичай плазмові концентрації діючої речовини не підлягають вимірюванню через природу продукту.
4) метаболізм	<b>Ні</b> Фармакокінетичні дослідження для продуктів специфічної імунотерапії не можливі. Під час специфічної імунотерапії зазвичай плазмові концентрації діючої речовини не підлягають вимірюванню через природу продукту.
5) виведення	<b>Ні</b> Фармакокінетичні дослідження для продуктів специфічної імунотерапії не можливі. Під час специфічної імунотерапії зазвичай плазмові концентрації діючої речовини не підлягають вимірюванню через природу продукту.
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	<b>Ні</b> Фармакокінетичні дослідження для продуктів специфічної імунотерапії не можливі. Під час специфічної імунотерапії зазвичай плазмові концентрації діючої речовини не підлягають вимірюванню через природу продукту.
7) інші фармакокінетичні дослідження	<b>Ні</b> Фармакокінетичні дослідження для продуктів специфічної імунотерапії не можливі. Під час специфічної імунотерапії зазвичай плазмові концентрації діючої речовини не підлягають вимірюванню через природу продукту.
<b>4. Токсикологія:</b> <b>Так</b> Усі дослідження виконувались відповідно до стандартів Належної виробничої практики (GLP)	
1) токсичність у разі одноразового введення	Відповідно до рекомендацій ВООЗ щодо доклінічної оцінки вакцин (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.

<p>2) токсичність у разі повторних введень</p>	<p>Тридцять дві миші BALB/c статевозрілого віку (16 самців і 16 самок) були анестезовані та сублінгвально імунізовані 10 мкл MV140, максимально можливим об'ємом шляхом, у різних концентраціях (3000 FTU/мл ~ 10<sup>10</sup> бактерій/мл; 300 FTU/мл. мл ~ 10<sup>9</sup> бактерій/мл, призначений для продажу; 30 FTU/мл ~ 10<sup>8</sup> бактерій/мл) або 10 мкл носія (допоміжні речовини без бактерій) один раз на тиждень протягом чотирьох тижнів.</p> <p>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.</p> <p>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> <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, слизової оболонки бронхів і сечового міхура не виявило патологічних змін.</p>
<p>3) генотоксичність: in vitro</p>	<p><b>Ні</b></p> <p>Дослідження генотоксичності та канцерогенності зазвичай не вимагаються для вакцин. Оскільки MV140 є біологічною сполукою, ґрунтуючись на рекомендаціях ICH S6 (Committee for medicinal products for human use (CHMP), E.M.A., ICH guideline S6 (R1) – preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals EMA/CHMP/ICH/ 731268/1998) і BOO3 щодо доклінічної оцінки вакцин (WHO, WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO Technical Report Series 2005. 927(Annex I).), дослідження генотоксичності або канцерогенності MV140 не вимагаються.</p>

	Крім того, не було включено нових ад'ювантів або допоміжних речовин.
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Ні Не проводились додаткові дослідження відповідно до вимог OECD Guideline for Testing of Chemical
4) канцерогенність:	Ні Дослідження генотоксичності та канцерогенності зазвичай не вимагаються для вакцин. Оскільки MV140 є біологічною сполукою, ґрунтуючись на рекомендаціях ICH S6 (Committee for medicinal products for human use (CHMP), E.M.A., ICH guideline S6 (R1) – preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals EMA/CHMP/ICH/ 731268/1998) і BOO3 щодо доклінічної оцінки вакцин (WHO, WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO Technical Report Series 2005. 927(Annex I).), дослідження генотоксичності або канцерогенності MV140 не вимагаються. Крім того, не було включено нових ад'ювантів або допоміжних речовин.
довгострокові дослідження	Ні Не проводились, оскільки MV140 є біологічною сполукою
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Ні Не проводились, оскільки MV140 є біологічною сполукою
додаткові дослідження	Ні Не проводились, оскільки MV140 є біологічною сполукою
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Ні 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.
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Ні Немає даних щодо репродуктивної токсичності; проте широкий сучасний клінічний досвід свідчить про малу ймовірність виникнення репродуктивної токсичності та негативного впливу на потомство
ембріотоксичність	Ні Немає даних щодо репродуктивної токсичності; проте широкий сучасний клінічний досвід свідчить про малу ймовірність виникнення репродуктивної



	токсичності та негативного впливу на потомство
пренатальна і постнатальна токсичність	<b>Ні</b> Немає даних щодо пренатальної і постнатальної токсичності, проте широкий сучасний клінічний досвід свідчить про малу ймовірність виникнення репродуктивної токсичності та негативного впливу на потомство
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	<b>Ні</b> 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 MV140, 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

	<p>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 спостерігалося. Гістологічне дослідження зразків під'язикової слизової оболонки порожнини рота, слизової оболонки бронхів і сечового міхура не виявило патологічних змін.</p>
8) додаткові дослідження токсичності:	<p>Наразі ці аналізи виконуються лише з новими хімічними речовинами, новими бактеріями або коли впроваджуються критичні зміни у виробництві. Жодних специфічних або автономних досліджень імунотоксичності чи інших досліджень MV140 не проводилося. Вплив на органи, пов'язані з імунною системою, такі як селезінка, лімфатичні вузли, спостерігався протягом попереднього дослідження токсичності повторної дози, а також зміна гематологічних параметрів без будь-яких повідомлень про побічні ефекти.</p>
9) антигенність (утворення антитіл)	<p><b>Ні</b> Не проводився тест на антигенність (утворення антитіл) згідно з рекомендаціями ЕМЕА</p>
10) імунотоксичність	<p><b>Ні</b> Не проводилось дослідження на імунотоксичність згідно з рекомендаціями ЕМЕА</p>
11) дослідження механізмів дії	<p><b>Ні</b> Не проводилось дослідження механізмів дії згідно з рекомендаціями ЕМЕА</p>
12) лікарська залежність	<p><b>Ні</b> Не проводилось дослідження щодо токсичності метаболітів згідно з рекомендаціями ЕМЕА</p>
13) токсичність метаболітів	<p><b>Ні</b> Не проводилось дослідження щодо токсичності метаболітів згідно з рекомендаціями ЕМЕА</p>
14) токсичність домішок	<p><b>Ні</b></p>

	Не проводилось дослідження щодо токсичності домішок згідно з рекомендаціями ЕМЕА
15) інше	Ні Не проводилось згідно з рекомендаціями ЕМЕА
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>Доклінічні фармакодинамічні дослідження показали, що сублінгвальна вакцинація MV140 індукує стійкий системний імунітет і клітинний імунітет слизової оболонки. Опосередкована Т-клітинами відповідь, індукована MV140, може сприяти ранньому залученню мієлоїдних клітин у сечовий міхур для бактеріального очищення після інфекції. Цей механізм дії, ймовірно, разом із відновленням дисбалансу Th1/Th2 у сечовому міхурі, пов'язаного з рецидивуючими інфекціями сечовивідних шляхів, лежить в основі профілактичного ефекту MV140, а також тривалої ефективності, що спостерігається в клінічних дослідженнях.</p> <p>Природа продукту разом із попередніми дослідженнями токсичності та, що важливо, надійністю клінічних досліджень і даних клінічної практики, надають інформацію високого рівня, яка підтверджує безпеку продукту для запланованого клінічного використання.</p>

**Від імені Заявника :**

**Довірена особа ІНМУНОТЕК, С.І. 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 №1**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Уромуне -MV140
2. Заявник	ІММУНОТЕК, С.Л.
3. Виробник	ІММУНОТЕК, 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	Багатоцентрове, проспективне, рандомізоване, подвійне сліпе, паралельно-групове плацебо-контрольоване клінічне дослідження для оцінки імуномодуючої ефективності, безпеки та клінічного впливу після трьох і шести місяців лікування сублінгвальною полівалентною бактеріальною вакциною (у слизову оболонку порожнини рота) у жінок з рецидивуючими інфекціями сечовивідних шляхів (рІС). <b>EudraCT number: 2013-001838-17</b>
6. Фаза клінічного випробування	Фаза: III
7. Період проведення клінічного випробування	10.2015 - 04.2019
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Іспанія: 1. Університетська лікарня Саламанки. Саламанка, Іспанія. 2. Центр первинної медико-санітарної допомоги «Universidad Centro». 3. Центр первинної медико-санітарної допомоги «Пеньяранда». 4. Центр первинної медико-санітарної допомоги «Капучіні». Велика Британія: 1. Королівська Беркширська лікарня NHS Foundation Trust. Редінг
9. Кількість досліджуваних	Запланована кількість пацієнтів, які будуть включені в дослідження, становила 240 осіб. У дослідженні взяли участь 240 осіб.

	Кількість пацієнтів, які пройшли лікування (за винятком невдалих результатів скринінгу), становила 230 осіб, а тих, хто завершив лікування, – 195.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього дослідження було визначити, чи імунізація бактеріальною вакциною MV140 знизить ризик та/або запобіжить інфекціям сечовивідних шляхів (ІСШ) порівняно з плацебо у жінок з рецидивуючими ІСШ.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове проспективне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження з паралельними групами
12. Основні критерії включення	Жінки, які дали інформовану згоду. <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Вік від 18 до 75 років.</li> <li>2. Необхідно вміти дотримуватися режиму дозування.</li> <li>3. Пацієнти, які мали щонайменше 5 епізодів циститу за останні 12 місяців.</li> <li>4. Пацієнти, які не відповіли на гігієнічно-санітарні заходи та/або супресивне лікування та/або посткоїтальну профілактику.</li> <li>5. Пацієнти, у яких на момент включення в дослідження не було інфекцій сечовивідних шляхів.</li> </ol>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджувальним препаратом була полівалентна бактеріальна вакцина; лікарська форма — гліцеринована суспензія, що містить у якості діючої речовини суміш чотирьох інактивованих нелізованих бактеріальних концентратів ( <i>Escherichia coli</i> 25%, <i>Klebsiella pneumoniae</i> 25%, <i>Enterococcus faecalis</i> 25%, <i>Proteus vulgaris</i> 25%). Як допоміжні речовини містить 0,63 г гліцерину, ананасовий штучний ароматизатор (0,01 мл), натрію хлорид (9 мг/мл) і воду (q.s. на 1 мл). Випробуваний препарат вводили сублінгвально, застосовуючи два спреї щодня.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Контрольним продуктом було плацебо (0,63 г гліцерину, ананасовий штучний ароматизатор 0,01 мл, хлорид натрію 9 мг/мл і воду (q.s. для 1 мл).
15. Супутня терапія	Згідно протоколу дослідження
16. Критерії оцінки ефективності	Первинна змінна результату: середня кількість епізодів інфекцій сечовивідних шляхів • Первинний аналіз ефективності базувався на порівнянні кількості епізодів ІСШ у трьох групах дослідження протягом 9 місяців дослідження після 3 місяців втручання (плацебо або імунізація). Основна вторинна змінна Результат: рівень відсутності інфекції

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Основний вторинний аналіз ефективності ґрунтувався на порівнянні частки пацієнтів, які залишалися вільними від інфекції (без ІСШ) у трьох групах дослідження протягом 9-місячного періоду дослідження після 3 місяців втручання (плацебо або імунізація).</li> <li>Інші вторинні кінцеві точки/аналіз ефективності</li> <li>• Порівняння кількості епізодів ІСШ у трьох групах дослідження протягом 6-місячного періоду дослідження після 6 місяців втручання (плацебо та/або імунізація).</li> <li>• Порівняння кількості епізодів ІСШ у трьох групах дослідження протягом 12-місячного періоду дослідження після початку втручання (плацебо та/або імунізація).</li> <li>• Порівняння частки пацієнтів, які залишалися вільними від інфекції (без ІСШ) у трьох групах дослідження протягом 6-місячного періоду дослідження після 6 місяців втручання (плацебо та/або імунізація).</li> <li>• Порівняння частки пацієнтів, які залишалися вільними від інфекції (без ІСШ) у трьох групах дослідження протягом 12-місячного періоду дослідження після початку втручання (плацебо та/або імунізація).</li> <li>• Порівняння часу до першої ІСШ у трьох досліджуваних групах.</li> <li>• Порівняння використання медичних послуг і витрат у трьох дослідницьких групах.</li> <li>o Використання ресурсів охорони здоров'я.</li> <li>o Витрати на охорону здоров'я: витрати, пов'язані зі споживанням ресурсів охорони здоров'я, обліковуватимуться відповідно до тарифів цієї лікарні.</li> <li>• Порівняння використання антибіотиків для лікування ІСШ у трьох групах дослідження.</li> <li>• Якість життя, виміряна за допомогою опитувальника SF-36.</li> <li>• Анкета задоволеності досліджуваним лікарським засобом.</li> <li>• Сімейні ресурси (прогули).</li> <li>• Інші аналізи: Симптоми та візуальні аналогові шкали.</li> <li>• Імунологічні показники</li> </ul>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Загальна частота, тяжкість і взаємозв'язок будь-якої несприятливої події (НП) на введення та на пацієнта (тобто кількість і відсоток пацієнтів з НП та кількість самих НП і за типом події, серйозністю, тяжкістю/ступенем, причинним зв'язком, вжитими діями та результатом ).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінка толерантності. По суті, кількість і відсоток пацієнтів із побічною реакцією (ПР), кількість ПР та її відсоток, самі та за місцем,</li> </ul>

	часом появи, тяжкістю, результатом, відміною та введеними дозами (ступінь впливу).
18. Статистичні методи	<p>Організація клінічних досліджень (CRO) Bioclever спільно з медичним відділом INMUNOTEK S.L. здійснив статистичний аналіз.</p> <p>Було проведено описовий аналіз зібраних змінних. Залежно від природи змінної були представлені наступні результати:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Категоріальні змінні були узагальнені за частотами та відсотками.</li> </ul> <p>Безперервні змінні були узагальнені за допомогою показників центральної тенденції та дисперсії: медіана, 25% та 75% (Q1 та Q3) процентилі, середнє значення, стандартне відхилення та екстремальні значення (мінімальне та максимальне).</p> <p>Порівняльна статистика була проведена таким чином:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Для двох категоріальних змінних були представлені непередбачуваності з частотою в кожній категорії та відсотками за стовпцями. Для оцінки можливого зв'язку були проведені тести хі-квадрат або точний критерій Фішера.</li> <li>• Для числової змінної з категоріальною, описова статистика була представлена групами. Щоб оцінити можливий зв'язок, було виконано ANOVA та непараметричний тест Крускала-Уолліса відповідно до змінного розподілу ймовірностей.</li> </ul> <p>Після того, як нульову гіпотезу було відхилено, також проводився аналітичний аналіз, щоб оцінити попарні відмінності.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дані про час до події були проаналізовані за допомогою оцінювача Каплана-Майєра, і медіана, 25-й і 75-й процентилі були представлені разом з їхнім 95% ДІ, порівнюючи три криві за допомогою тесту Log Rank.</li> <li>• Повторювані вимірювання протягом певного часу, включно з попередніми та пост-даними, аналізувалися за допомогою ранжованого тесту Вілкоксона та моделей змішаних ефектів.</li> </ul>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Жінки 18-75 років
20. Результати ефективності	Основним результатом дослідження було те, що кількість епізодів ІСШ значно зменшилася протягом 9-місячного періоду ефективності (тобто після 3 місяців втручання) у пацієнтів, які отримували MV140, порівняно з плацебо. Медіана епізодів ІСШ становила 3,0 у групі плацебо [IQR, 0,5-6,0] порівняно з 0,0 [IQR, 0,0-

1,0] в обох групах, які отримували MV140 ( $P < 0,001$ ).

У пацієнтів, які отримували активне лікування, порівняно з плацебо було виявлено значне збільшення частоти без ІСШ (основний вторинний результат) (25,0% у групі плацебо, 55,7% у групах MV130 3М і 58,0% у групах MV140 6М;  $P < 0,001$ ). Середній час до появи перших ІМП значно подовжувався в осіб, які отримували MV140.

Результати були подібними, коли оцінювали 6-місячний період ефективності (тобто після 6 місяців втручання) і весь період дослідження (12 місяців після початку втручання).

Значне зниження оцінки симптомів (зменшення на 78,0-78,6%), а також днів із симптомами спостерігалось в обох групах пацієнтів, які отримували MV140, порівняно з плацебо (обидві  $P < 0,001$ ). Значне зниження споживання ліків (зменшення на 77,8 %) у балах необхідних антибіотиків спостерігалось у пацієнтів, які отримували

MV140 у порівнянні з плацебо (обидва  $P < 0,001$ ). Подібна тенденція спостерігалась і щодо днів прийому антибіотиків.

Також було оцінено ресурси охорони здоров'я та робочих місць. У пацієнтів, які отримували бактеріальну вакцину, порівняно з плацебо спостерігалось суттєве зниження (зменшення на 75,0-100,0%) потреби в ресурсах охорони здоров'я в основному через незаплановані візити до урологів, а також проведення додаткових тестів.

Під час оцінки всіх цих параметрів не було виявлено суттєвих відмінностей між активним лікуванням (різними схемами), причому пацієнти, які отримували 3 або 6 місяців активного дозування, показали дуже схожі результати.

Стан і задоволеність здоров'ям оцінювали за допомогою різних анкет і шкал. Обидві групи, які отримували MV140, повідомили про значне покращення якості життя, вимірюного SF-36. Це покращення було відзначено вже через 3 місяці після початку лікування та продовжувало покращуватися протягом періоду дослідження (було значно краще, ніж плацебо, починаючи з 6 місяців). Усі групи (активні та плацебо) відзначили значне покращення свого сприйнятого стану здоров'я за візуальною аналоговою шкалою, як пацієнтом, так і дослідником. Додаткові анкети відображали чудове прийняття та загальне задоволення досліджуванним лікарським засобом, а також



	<p>обмежені побічні ефекти або труднощі під час введення. Різниця в комплаєнсі між групами не спостерігалася.</p> <p>Що стосується імунологічної оцінки в невеликій підгрупі пацієнтів, спостерігалася підвищення рівня сироваткових антитіл IgM проти бактерій, що містять MV140, через 12 місяців у осіб, які отримували MV140, порівняно з плацебо. Подібним чином протягом усього періоду дослідження в осіб, які отримували MV140, спостерігалася підвищене та стійке системне виробництво цитокіну IL-17, отриманого з Th17, порівняно з плацебо. Ці цифри продемонстрували значну статистичну значущість у групі MV140 3М.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Сублінгвальне лікування MV140 у дозі 300 FTU/мл, яке призначали 230 особам із рецидивуючими інфекціями сечовивідних шляхів, щодня протягом 3 або 6 місяців, було визнано безпечним і має відмінну переносимість.</p> <p>Більшість пацієнтів (87,4%) завершили фазу лікування, не відчувши зменшення дози або змін у графіку лікування. Тимчасове припинення застосування досліджуваного препарату (що називається зниженням дози, <math>\leq 14</math> днів) через побічний ефект відбулося у 3 пацієнтів і не було пов'язано з прийомом препарату.</p> <p>Сто один випробовуваний (43,9%) пережив загалом 205 побічних явищ. Тридцять дев'ять (50,0%) належали до групи плацебо, а 34 (44,2%) і 28 (37,3%) - до осіб, які отримували MV140 протягом 3 і 6 місяців відповідно, без відмінностей між групами. Дев'ять із цих описів подій (у 6 пацієнтів), пов'язаних або не пов'язаних з ліками, призвели до виходу з випробування. Під час випробування не було смертей, і жодних значних або серйозних побічних ефектів не було пов'язано з прийомом ліків. Найпоширенішими побічними явищами (&gt; 5% учасників) були інфекції грудної клітки, кандидоз і вагініт. За словами дослідників, лише 9 подій були безперечно пов'язані з прийомом ліків і, отже, класифікувалися як побічні реакції. Жоден із них не був СПР (серйозною побічною реакцією) або SUSAR (серйозною непередбачуваною побічною реакцією). Ці 9 побічних реакцій спостерігалися у 5 пацієнтів (6,5%), усі з відстроченим появою (з'явилися пізніше ніж через 30 хвилин) і з одужанням. Дві з цих побічних реакцій були зареєстровані у 2 пацієнтів (2,6%) із групи плацебо. Сім ПР (77,8%), загалом 4 SUSAR, відчули 3 пацієнти</p>

	<p>(3,9%) із 3-місячної групи MV140 під час активного лікування. Варто відзначити, що не було зареєстровано жодних ПР в осіб, які отримували MV140 протягом 6 місяців. Значної різниці між групами лікування не спостерігалось. Нарешті, НП, що виникли у 3 із 5 пацієнтів, згаданих вище, зрештою призвели до припинення дослідження.</p> <p>Що стосується локалізації, більшість побічних реакцій оцінювали як місцеві [6 (66,7%) із 9 НП: 1 у плацебо (11,1%); 5 у MV140 3М (55,6%)] і легкий [4 (44,4%) із 6 місцевих НП, усі в групі MV140 3М]. Опис події був таким: кропив'янка та згущений слиз у групі плацебо; свербіж у роті (3 випадки), біль у роті, шлунковий дискомфорт і загальне нездужання та свербіж у 3-місячній групі MV140. Про більшість цих реакцій повідомлялося раніше, і вони вже були включені до листівки-вкладиші (PL) і короткої характеристики препарату (SmPC). Не було виявлено помітних відмінностей в особливостях побічних реакцій між групами.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>У цьому дослідженні MV140 продемонстрував клінічно значущу ефективність для лікування пацієнтів жіночої статі з ІСШ, а також зменшив навантаження на медичне обслуговування та споживання антибіотиків. Випробування також підтвердило чудовий профіль безпеки MV140, щодня вводили його протягом 3 або 6 місяців, у жінок, які страждають на ірвоно-інтернетальний шлях. З точки зору клінічних результатів, практично не спостерігалось відмінностей між схемами введення 3 або 6 місяців. Це дослідження передбачає, що наявність цієї ефективної довготривалої неантибіотичної альтернативи для пацієнтів з ІСШ може мінімізувати захворюваність цими інфекціями, зменшити побічні ефекти, пов'язані з антибіотиками, покращити якість життя пацієнтів і зменшити загальні витрати.</p>

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 №2**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Уромуне -MV140
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	Проспективне когортне обсерваційне дослідження людей похилого віку та пацієнтів з рецидивуючими інфекціями сечовидільних шляхів.
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	03.2016-01.2018
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Іспанія
9. Кількість досліджуваних	Кількість пацієнтів : 200
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити ефективність цільноклітинної бактеріальної імунотерапії MV140 і аутовакцини для зменшення кількості інфекцій сечовивідних шляхів (UTIs) у людей похилого віку та пацієнтів з рецидивуючими UTI (RUTI).
11. Дизайн клінічного випробування	багатоцентрове ретроспективне обсерваційне дослідження
12. Основні критерії включення	Жінки та чоловіки, з рецидивуючими інфекціями сечовидільних шляхів, які дали інформовану згоду, віком 64-90 років.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	MV140 є полібактеріалом препарат, що містить відібрані штами ( <i>Escherichia coli</i> (25%), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (25%), <i>Proteus vulgaris</i> (25%) і <i>Enterococcus faecalis</i> (25%));
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Аутовакцини (індивідуальні методи лікування від мікроорганізмів, виділених із зразка сечі пацієнта)

15. Супутня терапія	Відповідно до протоколу дослідження
16. Критерії оцінки ефективності	Зменшення кількості випадків інфекцій сечовидільних шляхів, зниження ступеня тяжкості захворювання.
17. Критерії оцінки безпеки	Загальна частота, тяжкість і взаємозв'язок будь-якої несприятливої події (НП) на введення та на пацієнта (тобто кількість і відсоток пацієнтів з НП та кількість самих НП і за типом події, серйозністю, тяжкістю/ступенем, причинним зв'язком, вжитими діями та результатом )
18. Статистичні методи	<p>Нормальний розподіл оцінювали за допомогою Колмогорова-Тест Смирнова. В результаті ненормального розподілу медіана і інтерквартильний діапазон використовували для статистичного аналізу інфекцій сечовидільних шляхів та змінні якості життя. Статистична значущість для порівняння між двома групами лікування визначали за допомогою Стьюдента t-, U Манна-Уїтні або хі-квадрат. Знаковий ранговий тест Вілкоксона використовувався для внутрішньогрупового аналізу (до та після медичного втручання).</p> <p>Крускала-Уолліса та множинний регресійний аналіз використовується для кількох груп порівняння. Весь аналіз проводився за допомогою статистичного програмного забезпечення NCSS 2020 (NCSS, LCC) і Prism програмне забезпечення (GraphPad). Відмінності вважалися істотними при <math>p &lt; 0,05</math>, як зазначено.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Жінки та чоловіки, віком 64-90 років
20. Результати ефективності	У всіх групах через 12 місяців після бактеріальної імунотерапії кількість інфекцій сечовидільних шляхів була значною зменшилася порівняно з до лікування аутовакциною або MV140: швидкість зниження коливалася від 7 до 40 разів. Підвищення оцінки QoL також спостерігалось в будь-якій групі дослідження. При порівнянні медичних втручань MV140 принесла значно більшу користь, ніж аутовакцини. Для раніше вакцинованих осіб, новий 3-місячний курс з MV140 або аутовакцинами за умови подальшої клінічної поліпшення.
21. Результати безпеки	Жоден із досліджуваних не повідомив про будь-які побічні ефекти, включаючи місцеві або системні.
22. Висновок (заключення)	MV140 і аутовакцини є цінними засобами імунoproфілактики для лікування

	<p>RUTI у немічних людей похилого віку, що сприяє покращенню якості життя пацієнтів. Тут MV140 має</p> <p>Показано, що вони надають вищу ефективність порівняно з аутовакцинами незалежно від статі чи курсу лікування.</p>
--	---

**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 №3**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Уромуне -MV140
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	Перший досвід лікування жінок у Великобританії рецидивуючі бактеріальні інфекції сечовивідних шляхів вакцина Уромуне
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	2016-2017
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Велика Британія
9. Кількість досліджуваних	Кількість пацієнтів: 77 завершили лікування: 75
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Визначити ефективність Уромуне в профілактиці рецидивуючі інфекції сечовивідних шляхів (ІМП) у жінок.
11. Дизайн клінічного випробування	Проспективне дослідження
12. Основні критерії включення	Жінки, що надали інформовану згоду, віком 18-87 років, що мали 3 епізоди інфекцій сечовидільних шляхів, підтверджених мікробіологічними методами протягом попередніх 12 місяців. Наявність пройдених досліджень (включаючи цистоскопію та візуалізацію верхніх сечових шляхів (за допомогою КТ або УЗД), щоб виключити будь-які серйозні основні патології, такі як пухлини сечового міхура або конкременти в нирках/сечовому міхурі).

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Полівалентна бактеріальна вакцина: Escherichia coli 25%, Klebsiella pneumoniae 25%, Enterococcus faecalis 25%, Proteus vulgaris 25%). Як допоміжні речовини містить 0,63 г гліцерину, ананасовий штучний ароматизатор (0,01 мл), натрію хлорид (9 мг/мл) і воду (q.s. на 1 мл). Спосіб застосування: сублінгвально Доза: 2 вприскування
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовувався
15. Супутня терапія	Відповідно до протоколу дослідження
16. Критерії оцінки ефективності	Зменшення кількості випадків інфекцій сечовидільних шляхів, зниження ступеня тяжкості захворювання.
17. Критерії оцінки безпеки	Загальна частота, тяжкість і взаємозв'язок будь-якої несприятливої події (НП) на введення та на пацієнта (тобто кількість і відсоток пацієнтів з НП та кількість самих НП і за типом події, серйозністю, тяжкістю/ступенем, причинним зв'язком, вжитими діями та результатом )
18. Статистичні методи	Було проведено описовий і двовимірний аналізи. Використовували оцінку та Методи Каплана-Майєра для оцінки ймовірності відсутності ІСШ і підтримання негативних посівів сечі під час різних інтервали часу, досліджені після початку вакцинації. Розрахунок кривих виживання та проведені порівняння зроблено за допомогою логарифмічного рангового тесту Мантеля-Гензеля. Для аналізу даних використовувалося статистичне програмне забезпечення SPSS версія 20.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Жінки, віком 18-87 років
20. Результати ефективності	Із 77 жінок 75 завершили лікування. З 75 жінок, які завершили лікування, 59 (78%) не мали наступні ІСШ у період спостереження. До лікування всі жінки пережили щонайменше три або більше епізодів сечовидільних шляхів протягом попередніх 12 місяців. Пропорційно більшість рецидивів сталася в жінки в постменопаузі. Одній пацієнтці довелося припинити лікування через несприятливу подію (висипання на обличчі та шиї).
21. Результати безпеки	За період дослідження було повідомлено про побічну реакцію на Уромуне. У пацієнтки в анамнезі був алергічний висип на пеніцилін, триметоприм, нітрофурантоїн і ципрофлоксацин, основне хронічне захворювання нирок, розсіяний склероз та двостороння імплантація сечоводу при рефлюксі.

	<p>Клінічні прояви: через 2 дні після прийому Уромуну з'явився висип на обличчі та шиї. Це вирішилося після припинення терапії.</p> <p>Вона відновила терапію Уромуне і через 2 дні з'явилася така ж реакція, схожа на висип, на її обличчі та шиї.</p> <p>Не було жодних доказів порушення дихальних шляхів, реакції анафілаксії. Жінка прийняла антигістамінні препарати в обох випадках. Було прийнято рішення остаточного припинення лікування Уромуне.</p> <p>Також 7 жінок (&lt;10%) повідомили про незначний потенціал побічні реакції протягом 3-місячного курсу Уромуне. В тому числі: постназальні крапельниці; печіння навколо рота; свербіж над старим рубцем БЦЖ; свербіж над животом; переривчасті болі в животі; і легка нудота. Одна жінка, що мала в анамнезі астму, мала загострення астми 2 міс на лікування та тимчасово призупинила курс Уромуне.</p> <p>Усі ці жінки відновили або продовжили свій Уромуне лікування та завершив курс без повторення або посилення перерахованих вище симптомів.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>MV140 і аутовакцини є цінними засобами імунпрофілактики для лікування RUTI у німечних людей похилого віку, що сприяє покращенню якості життя пацієнтів.</p> <p>Показано, що вони надають вищу ефективність порівняно з аутовакцинами незалежно від статі чи курсу лікування.</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 №4**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Уромуне -MV140
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	Активна імунопрофілактика за допомогою Уромуне зменшує рецидиви сечовивідних шляхів інфекції через три та шість місяців після лікування без відповідного вторинного ефектів
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	09.2011-12.2017
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Велика Британія, Іспанія
9. Кількість досліджуваних	Кількість пацієнтів: 784 завершили лікування: 75
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Проаналізувати ефективність Уромуне у профілактиці неускладненого рецидиву інфекції сечовивідних шляхів через 3 і 6 місяців, а також залежно від статі та менопаузи
11. Дизайн клінічного випробування	Проспективне, описове дослідження
12. Основні критерії включення	Жінки та чоловіки, що надали інформовану згоду, віком 19-97 років, з трьома або більше неускладненими інфекціями сечовивідних шляхів в анамнезі за останні 12 місяців до першого візиту.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Суспензія, що включаала від 10 до 9 неактивних цілих бактерій / мл, з рівним відсотком для чотирьох штамів з чотирьох найбільш поширених збудників ІСШ в Іспанії: Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus vulgaris і Enterococcus faecalis. Спосіб застосування: сублінгвально

	Доза: 2 вприскування
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовувався
15. Супутня терапія	Відповідно до протоколу дослідження
16. Критерії оцінки ефективності	Зменшення кількості випадків інфекцій сечовидільних шляхів, зниження ступеня тяжкості захворювання.
17. Критерії оцінки безпеки	Загальна частота, тяжкість і взаємозв'язок будь-якої несприятливої події (НП) на введення та на пацієнта (тобто кількість і відсоток пацієнтів з НП та кількість самих НП і за типом події, серйозністю, тяжкістю/ступенем, причинним зв'язком, вжитими діями та результатом )
18. Статистичні методи	<p>Досліджувані змінні були записані в базу даних Excel і згодом експортовано для здійснення процесу даних у систему SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) версії 15.0, яка є статистичним програмне забезпечення для аналізу через синтаксис і процеси.</p> <p>З вибірки дослідження метричні дані склали отримані для кількісних змінних, які дозволили розрахунок статистичних показників і неметричних дані для категоріальних змінних. Якісні змінні вимірювалися як кількість і пропорція. Кількісні змінні були виражені середнє та медіанне статистичні дані центральної тенденції, а також статистика стандартного відхилення та дисперсії діапазону. Для порівняння пропорцій використовувався критерій хі-квадрат з модифікацією Fisher при необхідності. Було виконано порівняння між кількісними змінними використовуючи критерій Стьюдента.</p> <p>У всіх пацієнтів, включених у вибірку цього дослідження, Уромуне використовувався як засіб першого вибору в профілактиці неускладнений рецидив інфекцій сечовидільних шляхів.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Жінки та чоловіки, віком 19-97 років
20. Результати ефективності	<p>Середній вік становив 73,5 років. 82,7% були жінками та 94,3% у менопаузі.</p> <p>Кількість епізодів інфекцій сечовивідних шляхів за 12 місяців до прийому Уромуне становила 3 на 37,2%, 4 на 28,1%, 5 у 19,5%, 6 у 9,6%, 7 у 4%, 8 у 1,4%, 9 у 0,1% та 10 у 0,1%. Через три місяці після застосування Уромуне, 44,1% не мали 0 інфекцій сечовивідних шляхів і 27,6% мали 1. Через 6 місяців результати були 0 інфекцій сечовивідних шляхів у 32,3% і 1 у 32,4%.</p>

35

	<p>У жінок не було 0 інфекцій сечовивідних шляхів через 3 місяці у 45,4% і 1 у 28,5%. У 6 місяців у самки було 0 епізоди у 32,7% і 1 у 33,2%.</p> <p>Жінки в менопаузі не мали 0 інфекцій сечовивідних шляхів через 3 місяці у 46,5% і 1 у 28%, а через 6 місяців набрали 0 епізоди у 33,6% і 1 у 32,9%.</p>
21. Результати безпеки	<p>Побічні ефекти терапії Уромуне були місцевими та рідкісними. Було зафіксовано 8 випадків скарг на сухість у роті, 4 з гастритом і 3 з хворобою. Тривалість була меншою ніж 7 днів, за винятком 2 випадків сухості в роті, яка тривала 15 днів. Троє пацієнтів припинили лікування 10 днів через лихоманку внаслідок вторинної респіраторної інфекції а потім продовжив терапію.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Уромуне був високоефективним для зменшення кількості епізодів інфекцій сечовивідних шляхів у трьох і шість місяців спостереження. та зменшив кількість епізодів до нуля або одного з 71,7 і 64,7% на трьох і шість місяців з мінімальними побічними ефектами.</p> <p>Найкращі результати спостерігалися у жінок старше 50 років. Сублінгвальна імунопрофілактика за допомогою Уромуне може бути засобом першого вибору для профілактики неускладнених рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів..</p>

Від імені Заявника :

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



*[Signature]*  
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 №5**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Уромуне -MV140
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	Аналіз ефективності сублінгвальної бактеріальної вакцини в профілактиці рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів. Квазіексперимент претест-посттестове дослідження 166 жінок з діагнозом рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів.
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	01.2013-10.2013
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Іспанія
9. Кількість досліджуваних	Кількість пацієнтів: 166
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити ефективність сублінгвальної бактеріальної вакцини для профілактики рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів (R-UTIs).
11. Дизайн клінічного випробування	Квазіексперимент претест-посттестове дослідження
12. Основні критерії включення	Жінки, віком 19-89 років, що надали інформовану згоду з діагнозом рецидивуючої інфекції сечовивідних шляхів, які потребували медичної консультації, дослідження та лікування на кафедрі урології загальної лікарні Вільярробledo, Альбасете, Іспанія.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Вакцина є сумішшю рівних кількостей виділених штамів Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus vulgaris, and Enterococcus faecalis

	Спосіб застосування: сублінгвально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовувався
15. Супутня терапія	Відповідно до протоколу дослідження
16. Критерії оцінки ефективності	Зменшення кількості випадків інфекцій сечовидільних шляхів, зниження ступеня тяжкості захворювання.
17. Критерії оцінки безпеки	Загальна частота, тяжкість і взаємозв'язок будь-якої несприятливої події (НП) на введення та на пацієнта (тобто кількість і відсоток пацієнтів з НП та кількість самих НП і за типом події, серйозністю, тяжкістю/ступенем, причинним зв'язком, вжитими діями та результатом )
18. Статистичні методи	Було проведено як описовий, так і двовимірний аналізи. Лінійний і моделі логістичної регресії були побудовані, щоб дослідити які змінні були пов'язані з поствакцинальними змінами в залежних змінних, контролюючи вплив змішуючих змінних та оцінка внеску кожного з них. Нарешті, аналізи проводилися з використанням актуарної оцінки та Методи Каплана-Майєра для оцінки ймовірності відсутності ІСШ і підтримання негативних посівів сечі під час різних інтервали часу, досліджені після початку вакцинації. Згодом були розраховані криві виживання та проведені порівняння зроблено за допомогою логарифмічного рангового тесту Мантеля-Гензеля. Значення рівня, використаного для всіх тестів у цьому дослідженні, було альфа-помилкою $\leq 5\%$ ( $p \leq 0,05$ ). Для аналізу даних використовувалося статистичне програмне забезпечення SPSS версія 20.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Жінки, віком 19-89 років
20. Результати ефективності	Середній час спостереження після щеплення 1,7 року. Після щеплення було зменшення епізодів ІСШ на 54,6% і зменшення на 56,2%. при позитивному посіві сечі. Через 3 місяці 74,4% хворих не мали рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів, показник знизився до 68,1% через 6 місяців, 52,4% через 6 місяців 12 місяців і 44,5% через 24 місяці. Кумулятивна ймовірність збереження негативних посівів сечі становило 76% через 3 місяці, 37% через 12 місяців і 18% через 2 роки.
21. Результати безпеки	Було зафіксовано 2 епізоди легкого глоситу повідомлялося, що вони стихли спонтанно без необхідності припинення вакцини. Один пацієнт пережив загострення ревматоїдного артриту через 7 днів початок лікування сублінгвальною

	вакциною та тому припинив лікування. Цей пацієнт був не включеним в аналіз.
22. Висновок (заклучення)	Застосування сублінгвальної бактеріальної вакцини для профілактики рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів у жінок є ефективним засобом лікування, який сприяє до зменшення кількості епізодів інфекцій сечовивідних шляхів.

**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 №6**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>Бактек-MV130</b>
2. Заявник	ІНМУНОТЕК, С.Л.
3. Виробник	ІНМУНОТЕК, С.Л.
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> <b>ні</b> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)</b> <input checked="" type="checkbox"/> медичний імунобіологічний препарат <input checked="" type="checkbox"/> <b>Нова діюча речовина (ДР)</b>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Обсерваційне дослідження у пацієнтів із системними аутоімунними захворюваннями (SAD) із рецидивуючими інфекціями дихальних шляхів (RRTI) та/або рецидивуючими інфекціями сечовивідних шляхів (RUTI).
6. Фаза клінічного випробування	<b>Фаза: III</b>
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 аутоімунними 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"> <li>• Пацієнти, які хворіють на рецидивуючими інфекціями дихальних шляхів (RRTI) (≥3 епізоди верхніх інфекція дихальних шляхів -URTI- або інфекції нижніх дихальних шляхів -LRTI-, щонайменше 1 епізод пневмонії на рік) або/або рецидивуючими інфекціями сечовивідних шляхів (RUTI). (≥3 /рік).</li> </ul>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>MV130: 90% грам+ve (V101 Staphylococcus epidermidis, V102 S. aureus, V104 Streptococcus pneumoniae) і 10% за Грамом (V103 Haemophilus influenzae, V105 Moraxella catarrhalis, V113 Klebsiella pneumoniae) бактерії;  MV140 містить 25% грам+ve (V125 Enterococcus faecalis) і 75% за Грамом (V113 K. pneumoniae, Escherichia coli V121 і Proteus vulgaris). I MV130 і MV140 містять гліцерин, штучний ананас ароматизатор, натрію хлорид і вода для ін'єкцій, та допоміжні речовини.  Дозування: 2 вприскування під язик щодня (100 мл) протягом 3 місяців.  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.  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 ± стандартне відхилення (SD) або медіана [міжквартильний діапазон (IQR)], 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 проаналізовано за допомогою парного t-критерію для значень до та після 1 року.  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 дотримувався 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 і GraphPad Prism програмне забезпечення (GraphPad Software, La Jolla, CA, США версія 8) були використані. Розглядалося двостороннє р-значення &lt;0,05 статистично значущі. Оцінювана сукупність для ефективності включав будь-яких набраних пацієнтів, які пройшли повне дослідження період (лікування та спостереження) з повною інформацією про первинний результат. Оцінювана популяція безпеки включена пацієнтів, 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 імунodefіцитом. 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&lt;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'ятох 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 імунodefіцитом (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>

	= 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 ( $p = 0,032$ ).
21. Результати безпеки	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.
22. Висновок (заключення)	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.

**Від імені Заявника :**

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



**О. Дупліхін**

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 №7**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Уромуне -MV140
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	Економічна ефективність сублінгвальної бактеріальної вакцини для профілактики Рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	01.2013-12.2016
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Іспанія
9. Кількість досліджуваних	Кількість пацієнтів: 166
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Визначити роль нової сублінгвальної вакцини – Уромуне для профілактики рецидивуючої інфекції сечовивідних шляхів (rUTI). Аналіз витрат, оцінка ефективності сублінгвальної бактеріальної вакцини Уромуне в профілактиці інфекцій сечовидільних шляхів.
11. Дизайн клінічного випробування	Квазіекспериментальне, попереднє і післятестове одноцентрове дослідження, Уромуне у реальній клінічній практиці
12. Основні критерії включення	Жінки, що надали інформовану згоду з діагнозом рецидивуючої інфекції сечовивідних шляхів, які мали 2 або більше випадків захворювань сечовидільних шляхів за останні 6 місяців або 3 та більше випадків за останні 12 місяців. Пацієнти, що зверталися за лікуванням чи консультацією до консультація на кафедрі урології університету Альбасете Лікарняний комплекс (Альбасете, Іспанія)

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Uromune — сублінгвальний препарат, що складається із суміші цільноклітинних інактивованих бактерій (300 одиниць каламутності формазину; прибіл. 109 бактерій/мл): Escherichia coli (V121), Klebsiella pneumoniae (V113), Enterococcus faecalis (V125) і Proteus vulgaris (V127) Дозування: 1 раз на добу протягом 3 міс
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовувався
15. Супутня терапія	Відповідно до протоколу дослідження
16. Критерії оцінки ефективності	Зменшення кількості випадків інфекцій сечовидільних шляхів, зниження ступеня тяжкості захворювання.
17. Критерії оцінки безпеки	Загальна частота, тяжкість і взаємозв'язок будь-якої несприятливої події (НП) на введення та на пацієнта (тобто кількість і відсоток пацієнтів з НП та кількість самих НП і за типом події, серйозністю, тяжкістю/ступенем, причинним зв'язком, вжитими діями та результатом )
18. Статистичні методи	Розмір вибірки 149 жінок було визнано необхідним для оцінки зниження частоти ІСП на 3 епізоди/рік з ризиком $\alpha < 0,05$ і 95% впевненості, враховуючи потенційне відсівання 10%. Категоричний змінні були описані як частоти та відсотки, тоді як кількісні змінні як середнє значення та стандартне відхилення (SD) або 95% довірчий інтервал (ДІ). Зміни після вакцинації розраховувалися як середнє (95% ДІ) індивідуальних відсотків збільшення і зменшуватися на рік порівняно з до лікування. Критерій Стьюдента або знаковий ранговий критерій Вілкоксона використовувався для внутрішньогрупових досліджень аналіз (до проти вакцинації). Рівень значущості $p < 0,05$ було встановлено для всіх проведених тестів (двосторонніх). Статистичний аналізи проводили за допомогою програмного забезпечення SPSS (версія 20).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Жінки, віком 19-89 років
20. Результати ефективності	Після щеплення щорічні консультації з лікарем первинної ланки (43,9%), невідкладні госпіталізації(71,8%), аналіз сечі (90,0%), УЗД обстежень (35,6%) зменшилася порівняно з до щеплення (всі $p < 0,001$ ). Після вакцинації консультації лікуючого лікаря, візити до відділення невідкладної допомоги та додаткові візити знизилась (усі $p < 0,02$ ), що призвело до

	скорочення витрат на охорону здоров'я на одного пацієнта/рік від в середньому 1001,1 (655,0) до 497,1 (444,4) євро.
21. Результати безпеки	Пацієнтками не повідомлялось про будь-які побічні ефекти, включаючи місцеві або системні.
22. Висновок (заключення)	Сублінгвальна бактеріальна вакцинація Уромуне знижує використання ресурсів охорони здоров'я та пов'язані з цим витрати в жінок з інфекціями сечовидільних шляхів.

**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 №8**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Уромуне -MV140
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	Канадське, одноцентрове, пілотне, відкрите дослідження для оцінки ефективності та безпеки бактеріальної вакцини Уромуне для лікування рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів у жінок.
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	07.10.2019-02.2021
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	Запланована кількість пацієнтів: 80
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Визначити ефективність і безпеку Уромуне у профілактиці інфекції сечовидільних шляхів у жінок.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите проспективне дослідження раннього клінічного досвіду в реальних умовах
12. Основні критерії включення	Жінки, які мали принаймні 3 епізоди інфекцій сечовидільних шляхів, що вимагали прийому антибіотиків за попередні 12 місяців, або принаймні 2 епізоди ІСШ, що вимагали прийому антибіотиків, протягом попередніх 6 місяців. В обох випадках принаймні один із епізодів має бути пов'язаний із позитивним посівом сечі на традиційний і прийнятий уропатоген. Інші критерії включення: • вік $\geq 18$ і $\leq 80$ років на момент скринінгу.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Може надати письмову згоду та готовність дотримуватися всіх аспектів дослідного лікування та вимог до дослідження.</li> <li>• Постменопауза протягом мінімум 1 року або негативний тест на вагітність, якщо учасниця має дітородний потенціал, і згода на використання прийнятних засобів контрацепції від скринінгового візиту 1 до останнього контрольного візиту, якщо учасниця сексуально активна. Медично прийнятні методи контрацепції включають гормональну контрацепцію (тобто естроген та/або прогестерон або препарати, що містять комбінацію цих гормонів), негормональні внутрішньоматкові спіралі або подвійний бар'єрний метод (тобто презерватив з піною або вагінальний сперміцидний супозиторій або діафрагма зі сперміцидом ) або вазектомія єдиного статевого партнера. Як метод контрацепції можна використовувати лише повну відмову.</li> <li>• Відсутність інфекції сечовивідних шляхів на момент включення в дослідження.</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Uromune-MV140, полівалентна бактеріальна вакцина; фармацевтична форма являла собою гліцериновану суспензію, що містить суміш чотирьох інактивованих нелізованих бактеріальних концентратів (V121 Escherichia coli 25%, V113 Klebsiella pneumoniae 25%, V125 Enterococcus faecalis 25%, V127 Proteus vulgaris 25%) як діючу речовину, наприкінці концентрація 300 одиниць каламутності формазину (FTU)/мл (еквівалент 109 бактерій/мл). Як допоміжні речовини містить 50% гліцерину, штучний ароматизатор ананаса (q.s. на 1 мл), натрію хлорид (9 мг/мл) і воду для ін'єкцій.</p> <p>Спосіб застосування: сублінгвально Сила дії: 2 вприскування щодня</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовувався
15. Супутня терапія	Відповідно до протоколу дослідження
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Основний результат: частота без інфекцій сечовидільних шляхів</p> <p>Окремий учасник вважатиметься таким, що повністю відповів, якщо протягом 9-місячного періоду дослідження після 3-місячного втручання (імунізації) не буде повідомлено про жодну інфекцій сечовидільних шляхів, що вимагає антибіотиків. 50% респондентів серед усіх зареєстрованих учасників вважатимуть дуже клінічно значущим результатом.</p>

	<p>Основний вторинний результат: кількість інфекцій сечовидільних шляхів</p> <p>Порівняння кількості інфекцій сечовидільних шляхів в окремих учасників, які потребували прийому антибіотиків протягом 9 місяців дослідження після 3 місяців втручання (імунізації), порівняно з кількістю ІСШ (за той самий період часу), що вимагали антибіотиків до початку терапії.</p> <p>Інші вторинні параметри ефективності та аналізи</p> <p>Серед вторинних параметрів:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Якість життя SF12</li> <li>• Анкета задоволеності</li> <li>• Анкети пацієнтивної глобальної оцінки.</li> </ul>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Усі аналізи безпеки проводили на оцінюваній популяції безпеки, яка включала всіх осіб, які отримали принаймні 1 дозу лікування (n=25). Тут усі 25 пацієнтів отримували лікування MV140 протягом 3 місяців і спостерігали загалом протягом 12 місяців.</p> <p>Для оцінки безпеки всі побічні явища, що виникли під час випробування, були зареєстровані та оцінені</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Первинний і вторинний результати полягали в оцінці показників відсутності інфекції після 3 місяців втручання та кількості епізодів інфекцій сечовивідних шляхів відповідно.</p> <p>Аналіз ефективності проводився за призначенням лікування і за протоколом. Популяція призначеного лікування, яку можна оцінити, включала б усіх пацієнтів, які завершили лікування на 12-му тижні. Оцінювана популяція за протоколом включала пацієнтів, які завершили період ефективності 12 місяців і належним чином дотримувалися протоколу.</p> <p>Первинний основний аналіз:</p> <p>Первинну кінцеву точку (статус відсутності інфекцій сечовидільних шляхів після 3 місяців втручання – 9-місячний період дослідження) аналізували б шляхом опису частки (відсотка) пацієнтів, вільних від інфекцій сечовидільних шляхів. Клінічно важливою була частота відповіді на лікування без інфекцій сечовидільних шляхів у 50%.</p> <p>Основний вторинний аналіз:</p> <p>Кількість епізодів інфекцій сечовидільних шляхів на пацієнта протягом 9-місячного періоду дослідження ефективності (після 3 місяців лікування вакциною) порівнюють із кількістю інфекцій сечовидільних шляхів (за той самий період часу), зареєстрованих до вихідного рівня (до вакцинації). Зменшення частоти</p>



	<p>інфекцій сечовидільних шляхів на 50% вважалось клінічно важливим.</p> <p>Інші вторинні аналізи:</p> <p>Для опису змін у SF-12 через 12 місяців і порівняння з вихідним рівнем використовується описова статистика. Описані дані опитувальника задоволеності через 3 та 12 місяців.</p> <p>Буде описано частку тих, хто відповів на пацієнтвну загальну оцінку (що визначається як помірне або помітне покращення порівняно з до втручання). Клінічно важливою вважається частота відповіді на SGA 50%.</p> <p>Відсоток без інфекцій сечовидільних шляхів та кількість епізодів інфекцій сечовидільних шляхів також буде описано від вихідного рівня (початок вакцинації на початковому етапі) до 12 місяця.</p> <p>Відсоток без інфекцій сечовидільних шляхів та кількість епізодів інфекцій сечовидільних шляхів також буде описано для 12-місячного періоду ефективності дослідження після 3 місяців лікування вакциною (3-15 місяців).</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<p>Жінки, віком 18-80 років</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Інфекція сечовидільних шляхів після початку лікування MV140 визначалася гострою появою клінічних проявів інфекцій сечовидільних шляхів (біль у сечовому міхурі, дизурія, часте сечовипускання) із зникненням симптомів протягом 48 годин після початку антибіотикотерапії. Посів був обов'язковим, якщо симптоми не зникали протягом 48 годин після лікування антибіотиками. Була зроблена спроба підтвердити статус інфекцій сечовидільних шляхів за наявністю значної бактеріурії з уропатогенними бактеріями, інструктуючи пацієнтів здати зразок сечі для посіву перед початком антибіотикотерапії. Таким чином, у цьому дослідженні всі симптоматичні епізоди інфекцій сечовидільних шляхів не обов'язково підтверджувалися позитивним посівом, за винятком обов'язкових критеріїв включення попереднього позитивного посіву. Це означає, що кількість інфекцій сечовидільних шляхів, що виникають у період після вакцинації, може бути завищеною від справжньої частоти інфекцій сечовидільних шляхів, підтвердженої культуральним дослідженням.</p> <p>Анкета якості життя (SF-12)</p> <p>Опитування стану здоров'я (SF-12) у короткій формі медичних результатів (SF-12) — це добре</p>

	<p>вивчений метод вимірювання стану здоров'я, який оцінюють самі. (54). SF-12 складається з 12 пунктів із двома підшкалами: фізичний і психічний компоненти.</p> <p>Анкета SF-12 була заповнена під час вихідних, 3- та 12-місячних візитів.</p> <p>Пацієнтівна глобальна оцінка (SGA):</p> <p>Пацієнтам було поставлено наступне єдине запитання: «Як би ви зараз оцінили свої загальні симптоми сечовипускання порівняно з тим, коли ви розпочинали дослідження?» Сім потенційних відповідей включали: «1 Помітно гірше 2 Помірно гірше 3 Трохи гірше 4 Без змін 5 Трохи покращилося 6 Помірно покращилось 7 Помітно покращилось». Повідомлення про помірне або помітне покращення вказувало на те, що пацієнт відповідав глобально.</p> <p>Анкета SGA була заповнена під час початкового та 12-місячного візитів.</p> <p>Анкета задоволеності:</p> <p>Пацієнтам було поставлено наступне єдине запитання: «Якби ви провели решту свого життя зі своїми симптомами такими, якими вони були протягом останнього тижня, як би ви до цього ставилися? Сім потенційних відповідей включали: «Задоволений, Задоволений, Здебільшого задоволений, Змішаний (приблизно однаково задоволений і незадоволений), Здебільшого незадоволений, Нещасливий, Жахливий».</p> <p>Анкету задоволеності заповнювали під час візитів через 3 та 12 місяців.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>У цьому дослідженні було зареєстровано 25 побічних ефектів у 13 із 25 пацієнтів. Лише 2 події (одночасно в 1 пацієнта – детально описано нижче) були пов'язані з досліджуваним препаратом (побічні реакції, АР). Ці несприятливі події були легкими, зникали (або частково зникали) і не призводили до припинення активної вакцинації. Жодна побічна дія (0,0%) не призвела до передчасного припинення випробування. З побічних явищ дослідники оцінили 4 як серйозні побічні явища (SAE) (4 пацієнти), жодна з них не була пов'язана з прийомом досліджуваного препарату і не призвела до смерті.</p> <p>Серйозні побічні ефекти включали 3 хірургічні процедури у 3 пацієнтів (мастектомія з приводу раку молочної залози, тиреоїдектомія з приводу гіпертиреозу та заміна правого колінного суглоба з приводу остеоартриту) та одну госпіталізацію (з приводу коліту). Жодне з</p>

	серйозних несприятливих явищ не було пов'язане з прийомом досліджуваного препарату
22. Висновок (заклучення)	Сублінгвальна бактеріальна вакцинація Уромуне знижує використання ресурсів охорони здоров'я та пов'язані з цим витрати в жінок з інфекціями сечовидільних шляхів.

**Від імені Заявника :**

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



**О. Дупліхін**