

# Широкие преимущества исследований противотуберкулезной вакцины

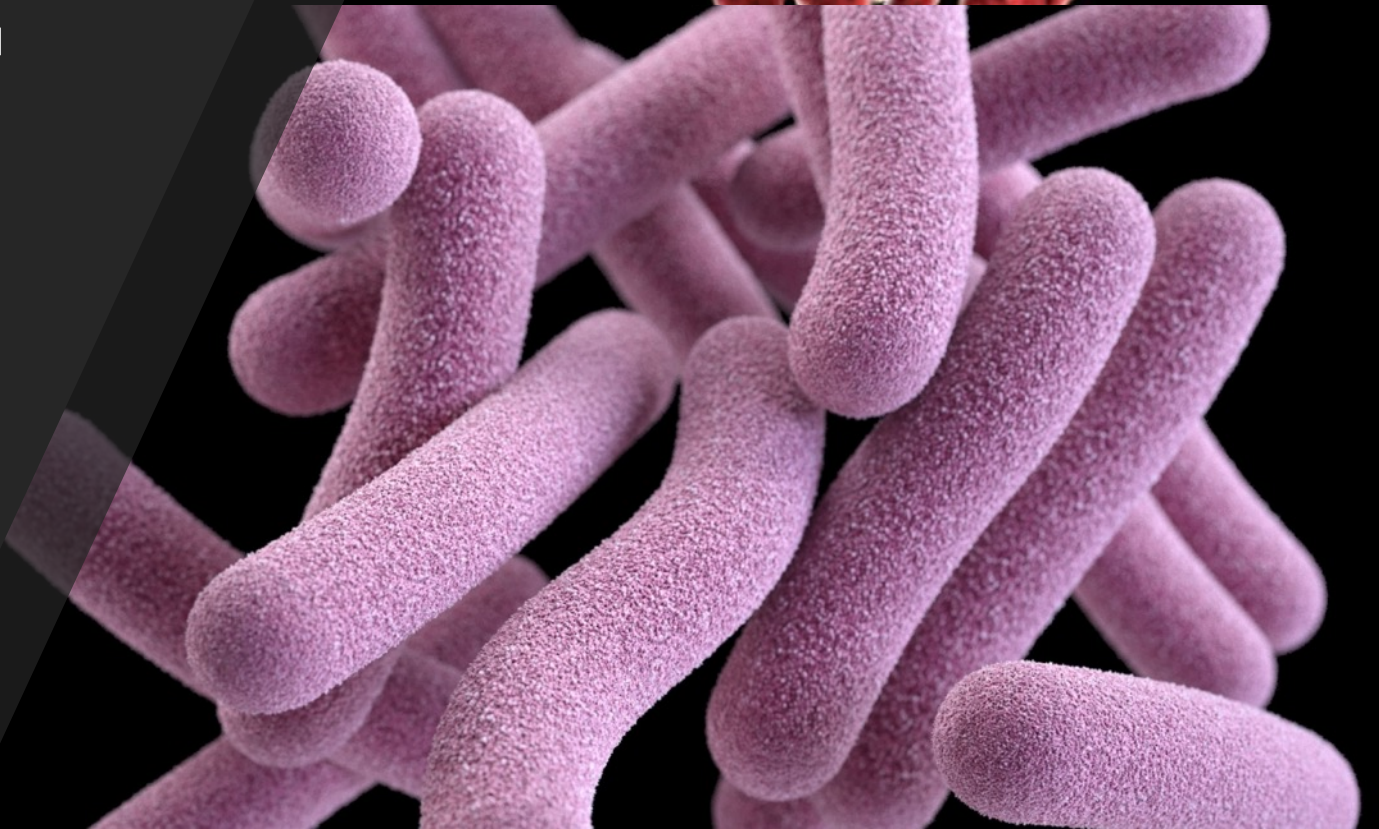
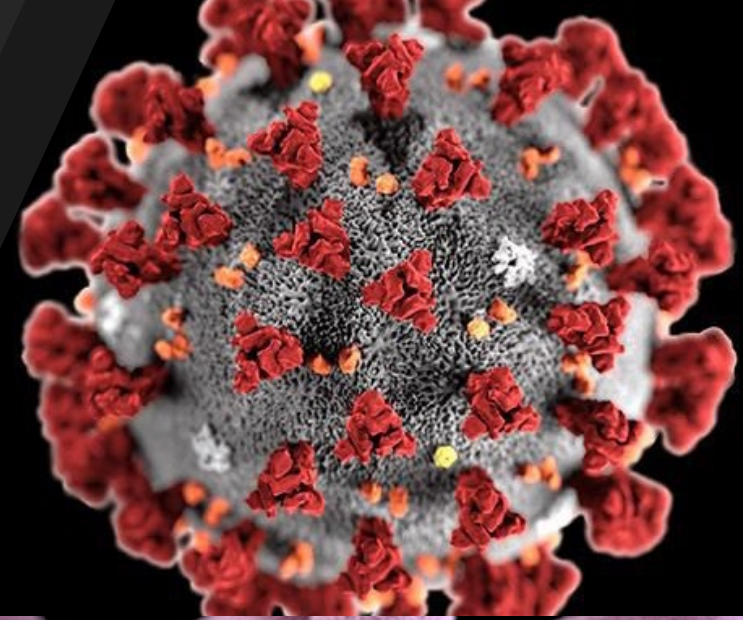
Влияние **COVID-19** на исследования и разработку противотуберкулезных вакцин

Серия вебинаров ЕКТБ

Майк Фрик

Treatment Action Group

Сентябрь 2020 г.



# Можно утверждать две вещи:

1. COVID-19 помешал исследованиям в сфере ТБ.
2. Разработки в сфере ТБ внесли свой вклад в исследования в области COVID-19.

Основная сфера пересечения – противотуберкулезные вакцины.

TREATMENT ACTION GROUP POLICY BRIEF

August 2020

**TAG**

Treatment Action Group  
[www.treatmentactiongroup.org](http://www.treatmentactiongroup.org)

## **TB Research Investments Provide Returns in Combating Both TB and COVID-19:**

Sustained and Expanded Financing Is Needed to Safeguard Tuberculosis Research Against COVID-19-Related Disruptions and Improve Global Epidemic Preparedness

By Catherine Tomlinson

Edited by Mike Frick, Lindsay McKenna, Suraj Madoori

# 1

## COVID-19 помешал проведению исследований в сфере ТБ во многих контекстах.

- Набор участников
- Мониторинг и поддержка участников
- Нарушение цепочки поставок
- Забор образцов
- Экспорт образцов
- Потенциал лабораторий
- Вовлечение сообществ

«Клинические исследования в сфере ТБ сталкиваются со сложностями и в лучшие времена. В местах с самым высоким бременем ТБ часто имеются менее устойчивые регуляторные механизмы, сложные условия работы и ограниченный опыт проведения клинических исследований. В ходе такого неожиданного и масштабного кризиса, как пандемия COVID-19, имеющиеся проблемы проявились еще более выражено».

—ID Rusen, Trop Med Infect Dis, June 2020

## Covid-19 research in Europe needs coordination, but we must not stop European research investments in poverty related diseases

August 24, 2020

- «Мы должны помнить об опасности исключительного акцента на COVID-19 при планировании финансирования будущих исследований за счет других неотложных потребностей в сфере глобального здоровья. Имеются задокументированные потребности в исследованиях в сфере ТБ, малярии и ВИЧ, и любое перенаправление средств с этих заболеваний, связанных с бедностью, на covid-19 будет иметь крайне негативные последствия в контексте глобального общественного здоровья».
- «Сокращение объемов финансирования исследований в сфере противодействия ТБ не только приведет к потере инвестиций, направленных в эту сферу за последнее десятилетие, но и будет иметь прямые последствия с точки зрения качества управления программами и обеспечения более эффективными инструментами диагностики и лечения ТБ в ближайшем будущем».

*Pletschette M, et al. [BMJ Opinion](#). August 2020.*

# 2

Важность исследований в сфере ТБ в контексте движения за ликвидацию ТБ. Инвестиции в исследования по ТБ обеспечивают широкие выгоды.

Перекрестные преимущества исследований и разработок в сфере ТБ с точки зрения COVID-19:

- Исследования в сфере передачи инфекции и аэриологии
- Искусственный интеллект
- Диагностические инструменты (Xpert)
- **Платформы вакцин (БЦЖ и др.)**
- Инфраструктура и потенциал
- Биобезопасность лабораторий
- Исследования на этапе внедрения (напр., отслеживание контактов)

Поддержка глобальных инвестиций в исследования и разработки в сфере ТБ может обеспечить не только новые инструменты для ликвидации ТБ при жизни нашего поколения, но и перекрестные выгоды, которые могут использоваться в борьбе с COVID-19 и будущими угрозами пандемий.



# Пересечение: разработка противотуберкулезных вакцин и COVID-19

Phase 1	Phase 2a	Phase 2b	Phase 3
<b>AEC/BC02</b> Anhui Zhifei Longcom	<b>RUTI</b> Archivel Farma, S.L	<b>DAR-901</b> Dartmouth, GHIT	<b>Vaccae™</b> Anhui Zhifei Longcom
<b>Ad5Ag85A</b> McMaster, CanSino	<b>MTBVAC</b> Biofabri, TBVI, Zaragosa	<b>M72/AS01E</b> GSK	<b>VPM1002</b> SII, Max Planck, VPM, TBVI (Phase 2/3)
<b>ChAdOx1 85A/MVA85A (ID/IM/Aerosol)</b> Univ of Oxford	<b>ID93 + GLA-SE</b> IDRI, Wellcome Trust, Quratis	<b>H56:IC31</b> SSI, IAVI, EDCTP, Valneva	<b>Immuvac</b> ICMR, Cadila Pharmaceuticals
	<b>TB/FLU-04L</b> RIBSP	<b>BCG Revaccination</b> Gates Medical Research Institute (GMRI)	

Исследование конструкции  
вакцины также против  
COVID-19

# БЦЖ и исследования в контексте COVID-19

МР = медработники

Регистр. номер + спонсор	Интервенция (штамм БЦЖ)	Основной критерий оценки	Группа исслед.	Место проведения	Дата последнего сбора данных
<b><u>NCT04327206</u></b> (BRACE) Murdoch Childrens Research Institute	БЦЖ (Danish 1331)	Частота новых случаев и тяжелых случаев COVID-19	10078 МР	Австралия, Нидерланды, Испания	июнь 2021 г.
<b><u>NCT04328441</u></b> (BCG-CORONA) UMC Utrecht	БЦЖ (Danish 1331)	Незапланированное отсутствие на рабочем месте (любая причина)	1500 МР	Нидерланды	март 2021 г.
<b><u>NCT04348370</u></b> (BADAS) Texas A&M University	БЦЖ (Tice strain)	Заболеваемость COVID-19	1800 МР	США	май 2021 г.
<b><u>NCT04379336</u></b> TASK Applied Science	БЦЖ (Danish 1331)	Частота госпитализации МР с COVID-19	500 МР	ЮАР	апрель 2021 г.
<b><u>NCT04475302</u></b> ICMR	БЦЖ (NA)	Смертность по причине COVID-19	2175 пожилых людей	Индия	январь 2021 г.
<b><u>NCT04384549</u></b> Assistance Publique - Hôpitaux de Paris	БЦЖ (Danish 1331)	Частота зафиксированных случаев COVID-19	1120 МР	Франция	февраль 2021 г.
<b><u>EUCTR2020-002111-22-PL</u></b> University of Rzeszów	БЦЖ (Moreau)	Смерть или угрожающее жизни ухудшение здоровья	1000 МР	Польша	н/д
<b><u>EUCTR2020-001783-28-HU</u></b> National Korányi Institute of Pulmonology	БЦЖ (Danish 1331)	Незапланированное отсутствие на работе (из-за подтвержденного COVID-19)	1000 МР	Венгрия	н/д

+ еще около десятка подобных испытаний

Адаптированный документ ВОЗ *Compendium of research projects at the interface of TB and COVID-19*

# VPM1002 и исследования в контексте COVID-19

Регистр. номер + спонсор	Основной критерий оценки	Группа исследования	Место проведения	Дата послед. сбора данных
<a href="#">NCT04387409</a> Vakzine Projekt Management	Число дней отсутствия на работе из-за респираторного заболевания (с документированной инфекцией SARS-CoV-2 или без нее)	1200 медработников	Германия	июнь 2021 г.
<a href="#">NCT04435379</a> Vakzine Projekt Management GmbH	Число дней, проведенных с тяжелой формой респираторного заболевания в больнице и/или дома	2028 лиц пожилого возраста	Германия	май 2021 г.
<a href="#">NCT04439045</a> University Health Network, Toronto	Частота случаев заболевания SARS-CoV-2 со слов пациентов (подтвержденная положительным тестом)	2626 рядовых сотрудников	Канада	июль 2021 г.
<a href="#">ACTRN12620000707965</a> Accelagen Pty Ltd, Serum Institute of India	Частота лаб. подтвержденных случаев инфицирования SARS CoV-2/COVID-19 в тяжелой, крайне тяжелой или угрожающей жизни форме на основании данных медицинских карт	3468 медработников или лиц с высоким риском инфицирования (>65 или < 18 с сопутствующими заболеваниями)	Австралия	март 2021 г.

Адаптированные данные WHO *Compendium of research projects at the interface of TB and COVID-19*



# COVID-19 и противотуберкулезные вакцины: другие сферы пересечения

- **BCG:CoVac**: новая кандидатная вакцина против COVID-19 на базе БЦЖ, разработанная в Австралии на основании более ранних исследований противотуберкулезной вакцины.
- **MTBVAC**: живая разбавленная форма генетически ослабленной бактерии *M. tuberculosis*. Исследуется как кандидатная противотуберкулезная вакцина и возможно вакцина от COVID-19, исходя из данных исследований на мышах о том, что MTBVAC защищает от летального исхода пневмонии.
- **RUTI**: Кандидатная противотуберкулезная вакцина на базе фрагментированной *M. tuberculosis*. Проходит клинические испытания в качестве защиты медицинских работников от COVID-19.
- **MIP**: Кандидатная противотуберкулезная вакцина, состоящая из цельноклеточной *M. indicus pranii* (которую иногда называют *Mycobacterium W*), исследуется на тяжелобольных пациентах с COVID-19 в Индии.
- В работе над **провокационными моделями** вакцины против COVID-19 с участием людей оказались полезны методы и ресурсы, которые применялись для разработки провокационной модели с использованием аэрозольной БЦЖ (Oxford), продемонстрировавшей действенность аэрозольной патогенной провокации с получением данных в ходе мониторинга иммунного ответа в легких и крови.

# Разница в финансировании разработки вакцин против COVID-19 и ТБ

Финансирование правительства США для разработки вакцин против COVID-19:

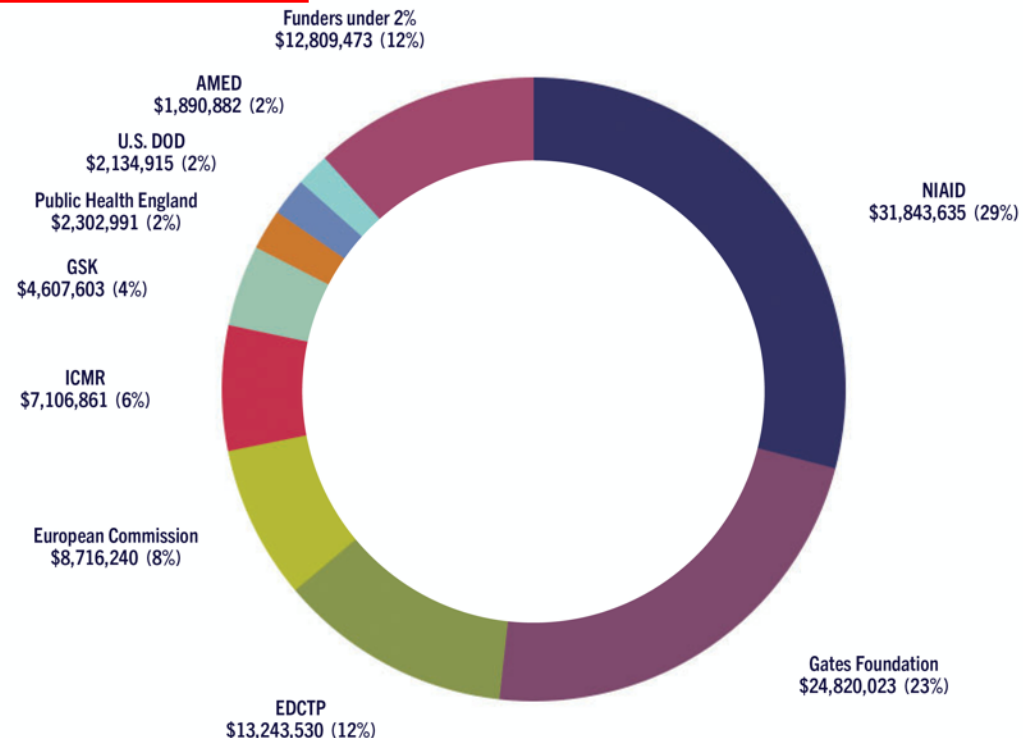
- \$1,525 млрд - Moderna\*
- \$1,001 млрд - Janssen
- \$2,042 млрд - Sanofi и GSK
- \$1,950 млрд - Pfizer/BioNTech
- \$1,600 млрд - Novovax
- \$1,200 млрд - AstraZeneca
- \$38 млн млрд - Merck и IAVI

\* Источник: BARDA [COVID-19 Medical Countermeasure Portfolio](#)

\*\* отчет TAG and Stop TB [Report on TB Research Funding Trends](#)

Финансирование разработок вакцины против ТБ в 2019 г.\*\*

Vaccines: \$109,476,154



# Давние вызовы в исследованиях и разработках противотуберкулезной вакцины

- Отсутствие биомаркеров или коррелятов защиты, способных выполнять функцию суррогатных маркеров в клинических испытаниях.
- Включение ЛЖВ и детей в программу исследований и разработок вакцины от ТБ.
- Потребность в разработке улучшенных животных моделей для последующих испытаний на людях.
- Механизмы регулярного вовлечения сообществ и пересмотра протоколов.
- Хроническое недофинансирование.
- Небольшая группа людей, проводящих адвокацию.

Год	Финансирование R&D вакцины против ТБ
2018	USD\$109 476 154
2017	\$100 338 945
2016	\$95 394 136
2015	\$80 736 948
2014	\$111 340 797
2013	\$92 373 647
2012	\$92 049 229
2011	\$99 183 567
2010	\$81 280 821
2009	\$115 741 957

# Новые вызовы в исследованиях и разработках противотуберкулезной вакцины

- Предоставление профилактического лечения ТБ в рамках испытаний противотуберкулезной вакцины как этическое требование.
- Включение беременных женщин в испытания вакцины против ТБ.
- Потенциал сайтов испытаний для проведения нескольких масштабных исследований эффективности.
- Акцент на доступе и совместном использовании выгод (и понимание необходимости решения вопроса доступа на ранних этапах R&D).
- Разработка провокационных моделей с участием людей.
- **Внедрение кандидатных вакцин следующего поколения (например, мРНК).**
- Финансирование экспериментальной медицины, исследований биомаркеров и исследований хранящихся образцов, используемых в клинических испытаниях.
- **Пересечение исследований и разработок противотуберкулезных вакцин и вакцин против COVID-19.**

# Детальный анализ: **BioNTech**

- Немецкая компания биотехнологий, занимающаяся разработкой мРНК-вакцин.
- Сотрудничество с Pfizer для разработки мРНК-вакцины от COVID-19 (BNT162b2).
- Недавнее партнерство с Фондом Гейтса для разработки мРНК-вакцин против ВИЧ и ТБ:
  - 2019: Фонд Гейтса инвестирует \$55 млн в капитал BioNTech для разработки мРНК-вакцин против ВИЧ и ТБ (с возможностью получения до \$100 млн от Фонда Гейтса в виде будущих грантов для клинической оценки полученных кандидатных вакцин).
  - Согласно договору BioNTech «оставляет за собой право на коммерческую реализацию кандидатных вакцин в развитых странах, при этом будет обеспечена доступная цена на вакцины для развивающихся стран».

# Поддержка Европы крайне важна для будущих исследований противотуберкулезных вакцин: тогда (БЦЖ) / и сейчас (ниже)

Phase 1	Phase 2a	Phase 2b	Phase 3
<b>AEC/BC02</b> Anhui Zhifei Longcom	<b>RUTI</b> Archivel Farma, S.L	<b>DAR-901</b> Dartmouth, GHIT	<b>Vaccae™</b> Anhui Zhifei Longcom
<b>Ad5Ag85A</b> McMaster, CanSino	<b>MTBVAC</b> Biofabri, TBVI, Zaragosa	<b>M72/AS01E</b> GSK	<b>VPM1002</b> SII, Max Planck, VPM, TBVI (Phase 2/3)
<b>ChAdOx1 85A/MVA85A (ID/IM/Aerosol)</b> Univ of Oxford	<b>ID93 + GLA-SE</b> IDRI, Wellcome Trust, Quratis	<b>H56:IC31</b> SSI, IAVI, EDCTP, Valneva	<b>Immuvac</b> ICMR, Cadila Pharmaceuticals
	<b>TB/FLU-04L</b> RIBSP	<b>BCG Revaccination</b> Gates Medical Research Institute (GMRI)	

Вакцины, разработанные в  
Европе/Центральной Азии



# Спасибо!

Скоро ожидается: обзор  
разработки противотуберкулезных  
вакцин

