

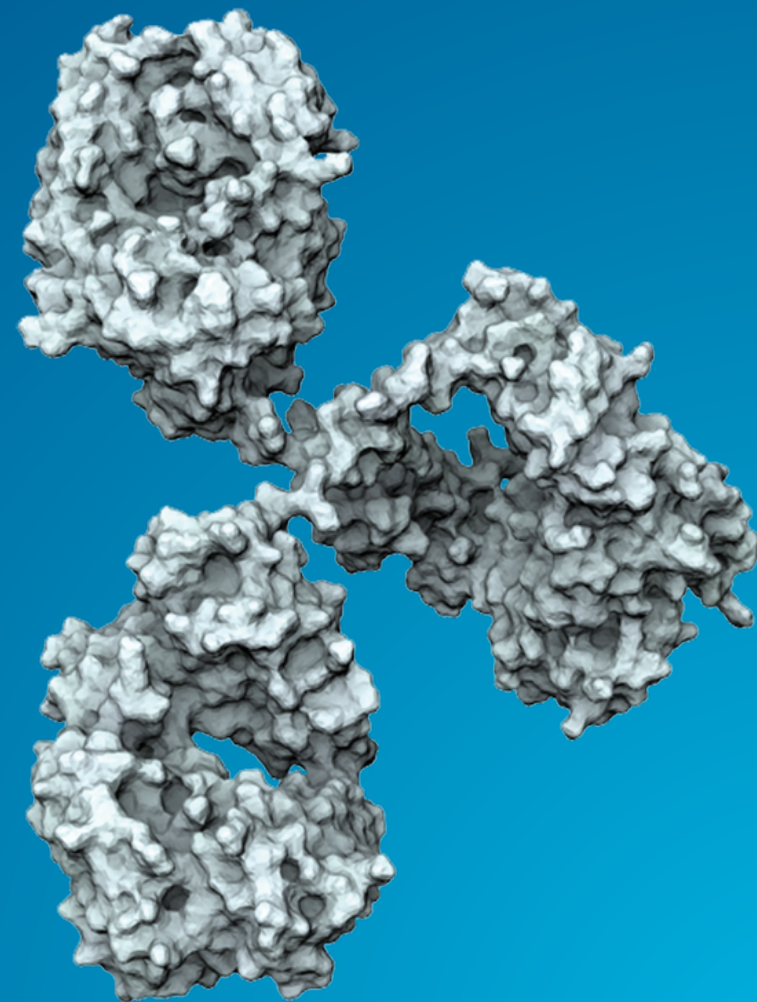


Translating **science** into  
**global** health impact

# НИОКР в области вакцин против ТБ: обзор

Ben Coates, менеджер по адвокации, Европа

Вебинар ЕКТБ| 28 сентября 2020 г.



IAVI gratefully acknowledges the generous support provided by the following major donors



BILL & MELINDA  
GATES foundation



From  
the People of Japan



Foundation for the National Institutes of Health | National Institute of Allergy and Infectious Diseases | amfAR, The Foundation for AIDS Research |  
The Buimer Group | Broadway Cares/Equity Fights AIDS | Cancer Research UK | The City of New York, Economic Development Corporation |  
Congressionally Directed Medical Research Program (DoD) | GSK | The Hearst Foundations | Keith Haring Foundation |  
Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA (known as MSD outside the USA and Canada)

And many other generous individuals and partners around the world

As of September 2020

# Миссия IAVI (Международной инициативы по созданию вакцины против СПИДа)

*Применение научных открытий для разработки доступных, недорогих решений в области общественного здравоохранения, чтобы помочь наиболее нуждающимся в них людям*

Чем мы занимаемся:

**Ищем** новые подходы к разработке вакцин и других глобальных инструментов в области здравоохранения.

**Ускоряем** прикладные и клинические исследования с привлечением наших лабораторий в США, Индии и Соединенном Королевстве.

**Наращиваем** потенциал страны для исследования вакцин-кандидатов, одновременно укрепляя местное общественное здравоохранение и научный опыт

**Работаем в партнерстве** с фарминдустрией в деле разработки инновационных продуктов с учетом потребностей целевых групп.

**Делимся** нашими ресурсами с другими инновационными организациями, содействуя успеху глобального здравоохранения в целом.

**Расширяем** наши ключевые возможности для решения проблем, связанных с профилактикой и лечением заболеваний.

# Расширенная миссия

Уже более 20 лет IAVI является ведущей силой в исследовании вакцин против ВИЧ. Эта миссия не прекращается, и сейчас мы также используем опыт в области ВИЧ и туберкулеза\* для выработки инновационных решений для борьбы с самыми трудноизлечимыми инфекционными и запущенными болезнями в мире путем создания новых партнерств и коалиций.

\* В октябре 2018 г. IAVI приобрела у компании "Aeras", некоммерческой организации, занимающейся разработкой противотуберкулезных вакцин, клинические исследовательские программы и активы, включая клинический персонал.



ВИЧ  
•  
Туберкулез  
•  
Новые инфекционные  
болезни  
«Забывтые» болезни

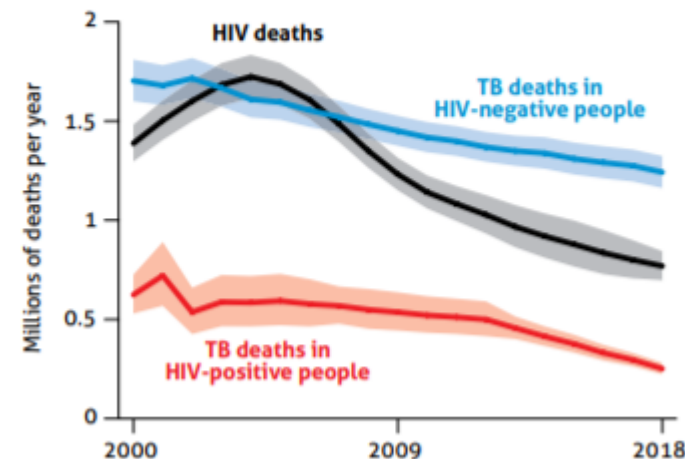


# ТБ до сих пор представляет серьезную угрозу глобальному здравоохранению



- По оценкам, в 2018 году туберкулезом заболели 10 миллионов человек и умерло не менее 1,2 миллиона человек, что эквивалентно ежедневным потерям более трех тысяч жизней.
- По данным ВОЗ, "туберкулез является ... одной из основных причин плохого здоровья, одной из десяти основных причин смерти во всем мире и ведущей причиной смерти от одного единственного возбудителя инфекции, занимая в этом отношении более высокое место, чем ВИЧ/СПИД".
- В 2018 г. на 30 стран с высоким бременем заболевания ТБ приходилось 87% новых случаев заражения ТБ. Восемь стран (включая Индию, Индонезию и Китай) составляют две трети от общего числа.
- Растущей проблемой является МЛУ-ТБ. В 2018 г. было зарегистрировано около полумиллиона новых случаев туберкулеза с устойчивостью к рифампицину, из которых почти четыреста тысяч были связаны с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью.
- Риски, связанные с КОВИД-19, значительно усугубляют ситуацию: по оценкам партнерства "Остановить ТБ", в период с 2020 по 2025 гг. в результате пандемии может быть зарегистрировано еще 1,4 млн. смертей от ТБ.

Global trends in the estimated number of deaths caused by TB and HIV, 2000–2018.<sup>a,b</sup> Shaded areas represent uncertainty intervals.



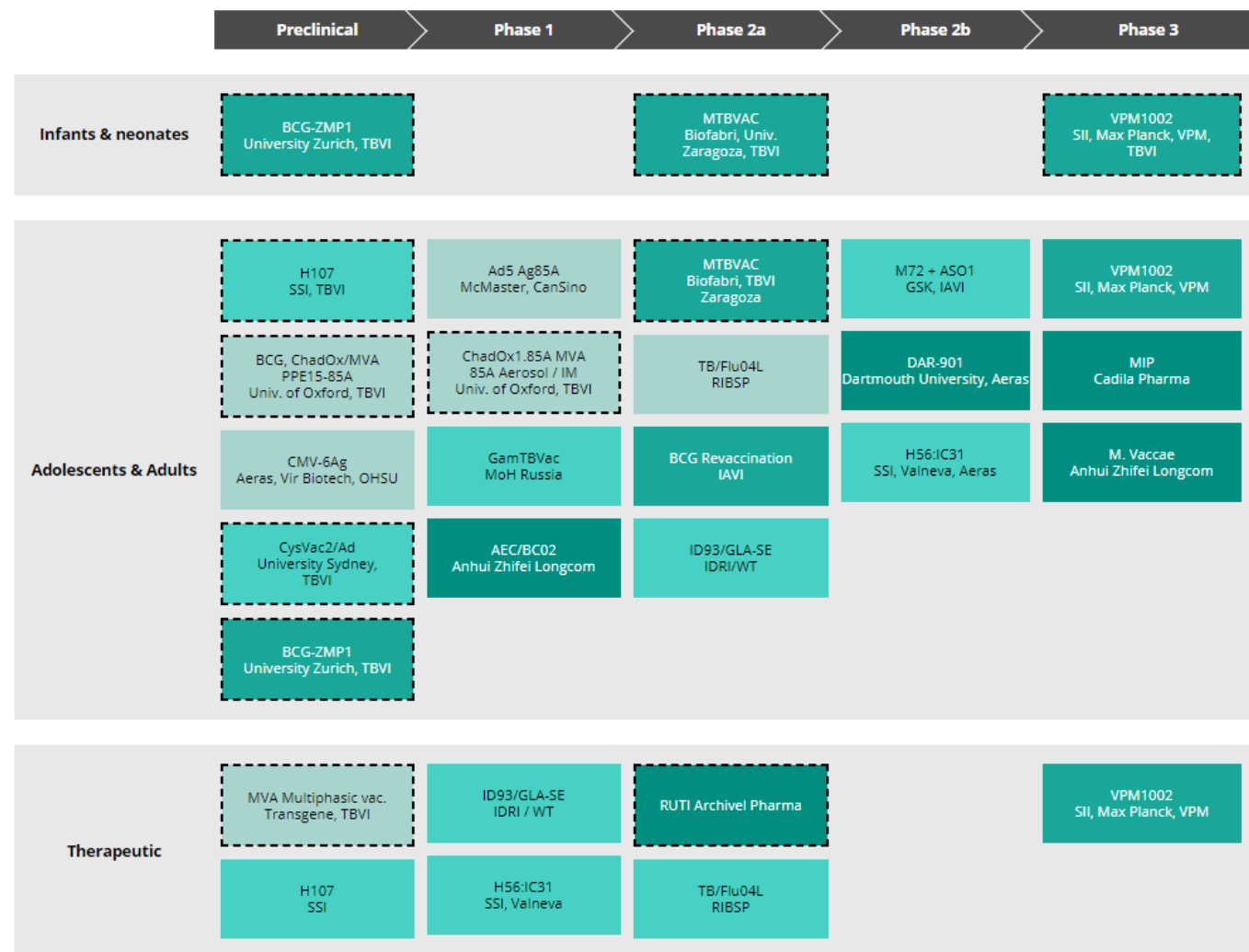
# Необходимы новые противотуберкулезные вакцины



- Единственная существующая противотуберкулезная вакцина, БЦЖ, была впервые использована около 100 лет назад и, хотя она частично эффективна для профилактики тяжелых форм туберкулеза у младенцев и детей младшего возраста, она не позволяет адекватно предупреждать легочный туберкулез у подростков и взрослых. Если сегодня вы получите прививку от туберкулеза, врач будет использовать вакцину примерно того же возраста, что и модель автомобиля T Ford.
- В 2018 г. мир потратил в общей сложности около 750 млн долл. на научные исследования и разработки новых вакцин против ВИЧ/СПИДа и около 160 млн долл. на разработку вакцин против малярии, но только около 65 млн долл. на разработку вакцин против туберкулеза.
- По оценкам одного из исследований, только 1,1% новых лекарств, утвержденных в период 1975-1999 гг., предназначались для лечения болезней, связанных с бедностью и "забытых" болезней, несмотря на то, что на них приходилось 12% глобального бремени болезней.

- За последние несколько лет произошел настоящий прорыв в разработке противотуберкулезных вакцин, в результате чего прошли плановые испытания многочисленных вакцин-кандидатов.
- В конце 2019 г. GSK и IAVI сообщили, что **вакцина-кандидат M72/AS01<sub>E</sub>** обеспечивала значительную защиту от легочного ТБ у ВИЧ-негативных взрослых с латентной инфекцией ТБ.
  - Исследование проводилось в эндемичных по ТБ регионах (Кения, Южная Африка и Замбия) с участием ок. 3500 человек, которые получили либо вакцину M72, либо плацебо. У 13 человек, получивших вакцину, развился активный легочный ТБ по сравнению с 26 участниками из группы плацебо. Это означает, что общая эффективность вакцины превышает 50%, а иммунный ответ сохранялся три года. Впервые за почти 100 лет появилась новая вакцина, позволяющая обеспечить защиту от ТБ.
- В ходе другого отдельного исследования было обнаружено, что повторная **вакцинация БЦЖ** помогает значительно снизить устойчивые ТБ инфекции у подростков.
- Также продолжаются исследования применения вакцин против ТБ для лечения и профилактики КОВИД-19.
- Несколько других вакцин-кандидатов также находятся на стадии клинических испытаний – похоже, что мы как никогда ранее близки к появлению новой вакцины.

# Плановые разработки вакцин



Live
  Wholecell
  Subunit
  Vector

TBVI



# Проблемы остаются



- Разработка противотуберкулезной вакцины находится на критическом этапе. Чтобы вывести на рынок новые вакцины, меняющие ход игры, нам необходимо провести испытания эффективности вакцины-кандидата M72 на поздней стадии, подготовиться к лицензированию и использованию новой противотуберкулезной вакцины, сформировать понимание эпидемиологии туберкулеза и продолжить работу по продвижению разнообразного ассортимента вакцин-кандидатов.
- Некоторые из научных препятствий сложны, но одним из самых больших является финансирование - клинические испытания на поздней стадии могут стоить сотни миллионов долларов. Во всем мире финансирование НИОКР предоставляют несколько крупных доноров - NIH, Фонд Гейтса и несколько фармацевтических фирм - в совокупности они обеспечивают почти три четверти финансирования НИОКР в области противотуберкулезных вакцин.
- Существует также проблема сокращения числа разрабатываемых вакцин - после десятилетий недоинвестирования, если нынешние ведущие вакцины-кандидаты окажутся неудачными, у нас не будет большого количества альтернатив для дальнейшего развития.
- Нам необходимо содействовать проведению испытаний эффективности противотуберкулезных вакцин-кандидатов на поздних стадиях испытаний этой вакцины и готовиться к внедрению противотуберкулезной вакцины, а также разрабатывать перспективные вакцины следующего поколения для удовлетворения текущих и будущих неудовлетворенных потребностей и облегчения идентификации человеческих коррелятов для рационализации разработки противотуберкулезной вакцины. Поэтому устойчивое инвестирование в научные исследования и разработки является необходимым условием.

IAVI gratefully acknowledges the generous support provided by the following major donors



BILL & MELINDA  
GATES foundation



Foundation for the National Institutes of Health | National Institute of Allergy and Infectious Diseases | amfAR, The Foundation for AIDS Research |  
The Buimer Group | Broadway Cares/Equity Fights AIDS | Cancer Research UK | The City of New York, Economic Development Corporation |  
Congressionally Directed Medical Research Program (DoD) | GSK | The Hearst Foundations | Keith Haring Foundation |  
Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA (known as MSD outside the USA and Canada)

And many other generous individuals and partners around the world

As of September 2020

# Широкие преимущества исследований противотуберкулезной вакцины

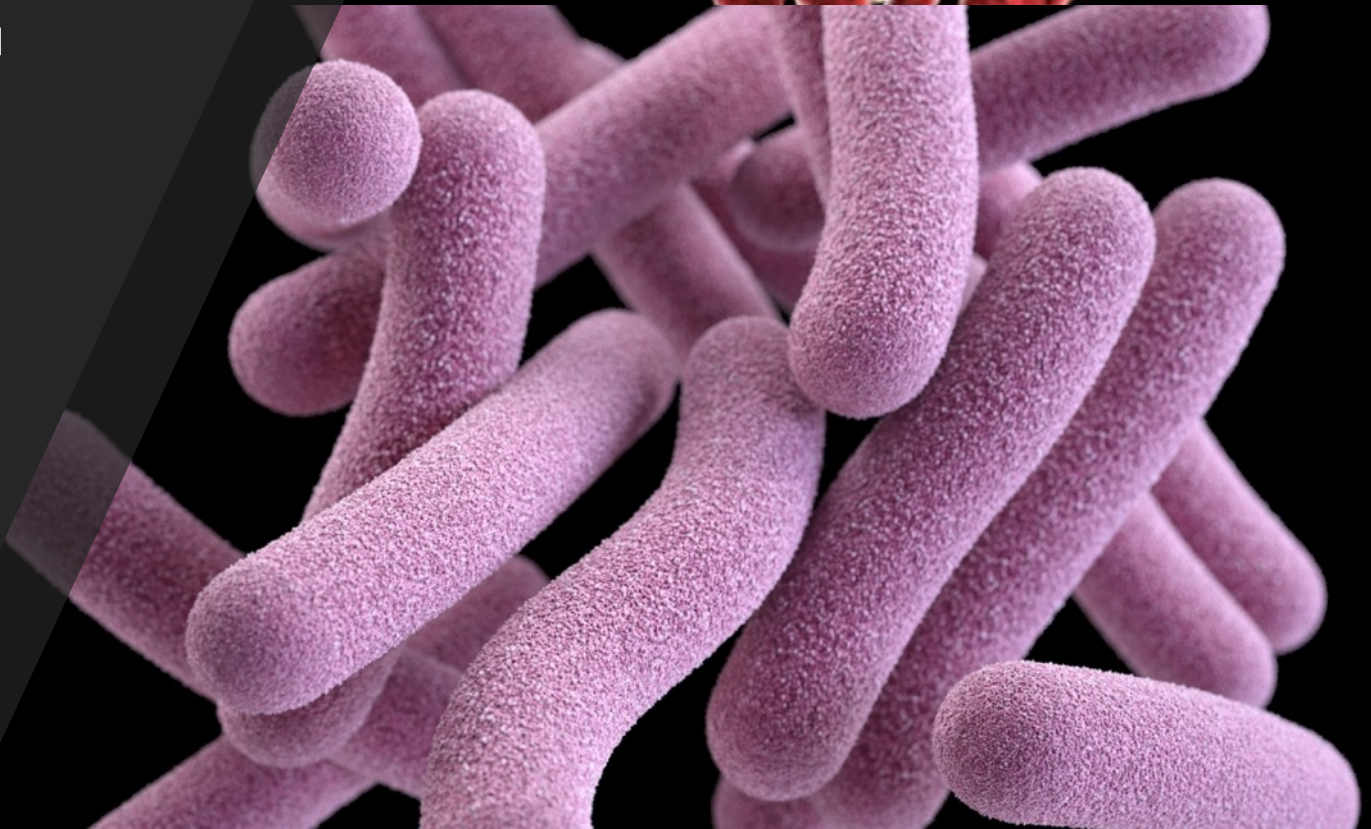
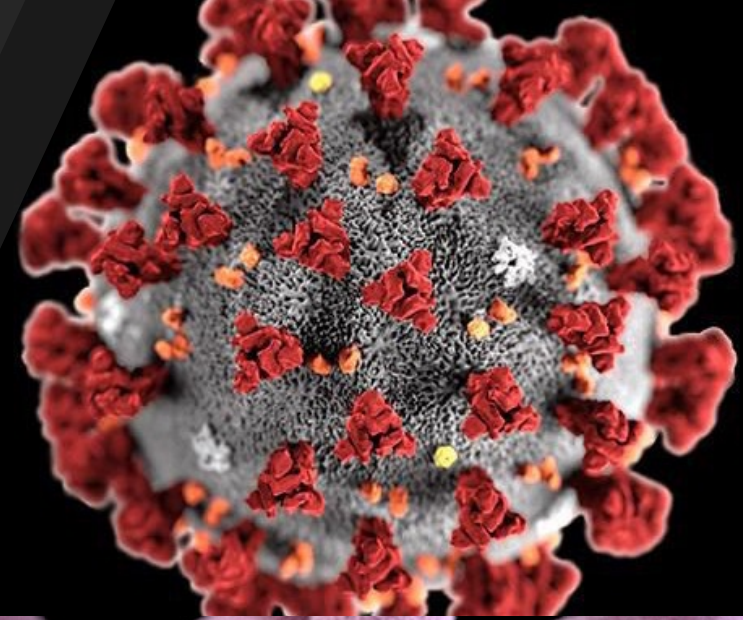
Влияние **COVID-19** на исследования и разработку противотуберкулезных вакцин

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:

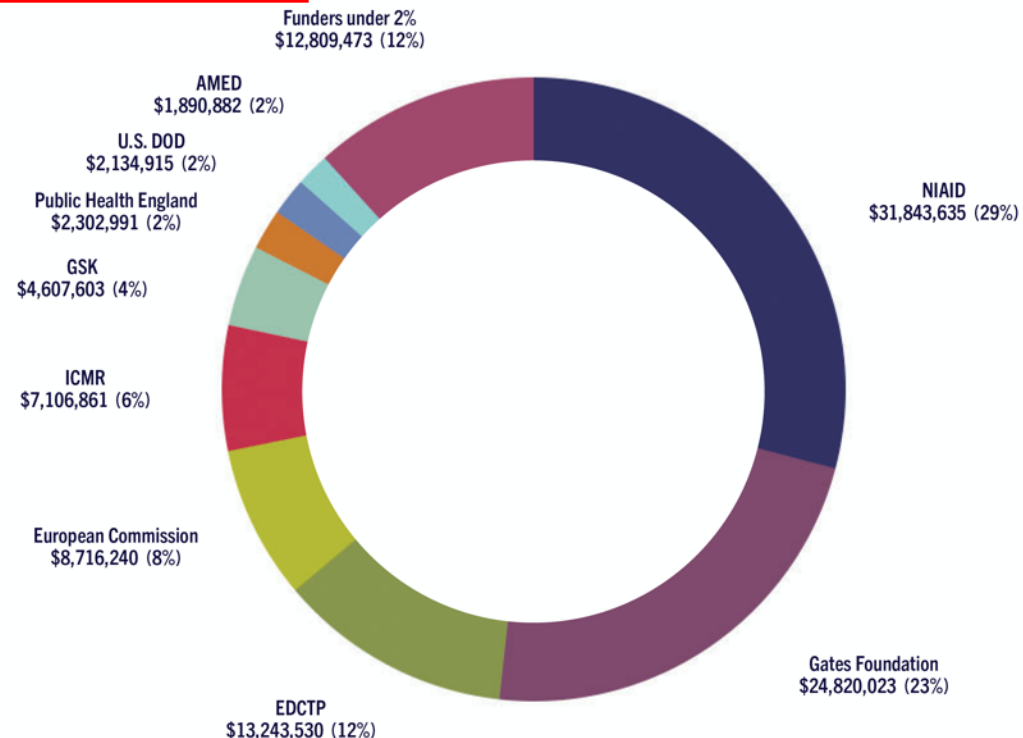
- \$1,525 млрд - Moderna\*
- \$1,001 млрд - Janssen
- \$2,042 млрд - Sanofi и GSK
- \$1,950 млрд - Pfizer/BioNTech
- \$1,600 млрд - Novavax
- \$1,200 млрд - AstraZeneca
- \$38 млн млрд - Merck и IAVI

\* 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

