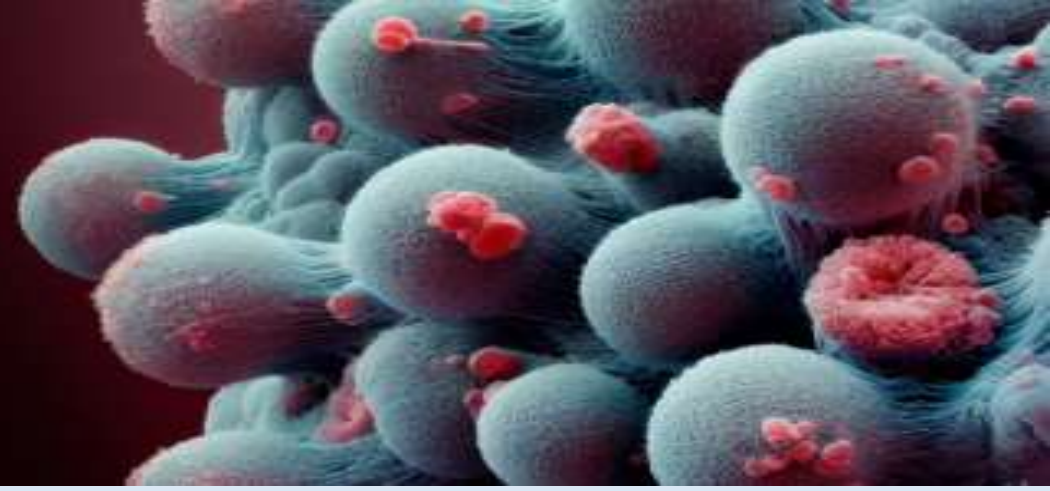




Tüberkülozda Yeni Aşı Çalışmaları

Prof.Dr. Onur KAYA

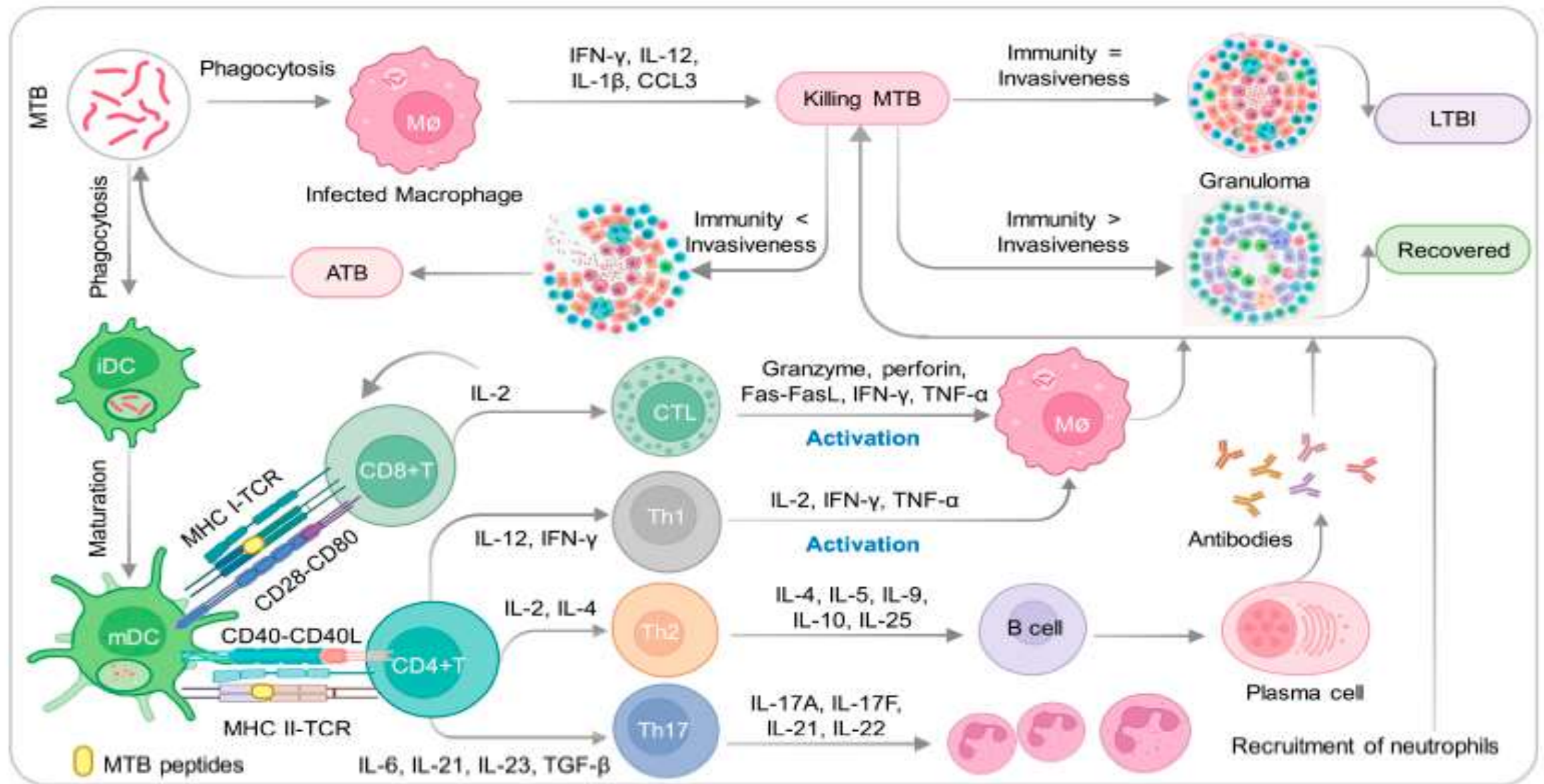
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Isparta

Bacillus Calmette-Guerin (BCG)

- Yenidoğanlarda ve çocuklarda dissemine tüberküloz, tüberküloz menenjitisi önleme
- Erişkinlerde etkinlik
- 1-Maskeleme Hipotezi
 - Çevresel mikobakterilere maruziyet ile bağışıklık
 - Bu nedenle YD'da aşı uygulanmıktadır
 - Yetişkinlerde çevresel mikobakterilerle oluşan duyarlılık nedeniyle BCG etkisi?
- 2-Blokaj Hipotezi
 - Mikobakterilere özgü antijenler nedeniyle önceden gelişen immunitenin BCG replikasyonunu engellemesi





Tüberküloz Aşılarında Beklenti

DSÖ: *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonu olan/olmayan ergenler ve yetişkinler için yeni tüberküloz aşıları tüberküloza karşı en az %50 etkinliğe sahip olmalı ve bu etkinlik en az 2 (ve ideal olarak 10) yıl boyunca sürdürülmelidir

- 1- Profilaktik aşılar
M.tuberculosis ile ilk karşılaşmadan önce (yenidoğanlara) uygulanır.
İleride güçlendirici olarak uygulanabilir
- 2- Maruziyet sonrası koruyucu aşılar
Latent TB enfeksiyonu olan ve BCG aşıli ergenleri/yetişkinleri koruma
- 3- Rekurrensin önlenmede etkili aşılar
- 4- Terapötik aşılar
Anti-tüberküloz ilaçlarına ek olarak uygulanır.

Tüberkülozda (TB) Aşı Çalışmaları

Canlı attenuue aşılar

MTBVAC
BCG

İnaktif aşılar

MIP
RUTI
M.vaccae
DAR-901

Vektör aşıları

MVA85A
ChAdOx1.85A
TB/FLU-01L
AdHu5AAg85A

DNA aşıları

GX-70

Alt birim aşıları

M72/AS01E
GamTBvac
H56:IC31
H4:IC31
ID93+GLA-SE
AEC/BC02

rBCG aşıları

VPM1002

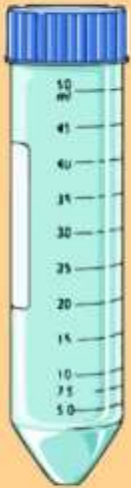
mRNA aşıları

BNT164

Zhuang L. et al. *Vaccines* 2023;1304.

Li J et al. *Human Vaccines and Immunother* 2025;21

PRECLINICAL



Laboratory Research determines if treatment is useful and safe in in vitro and animal models

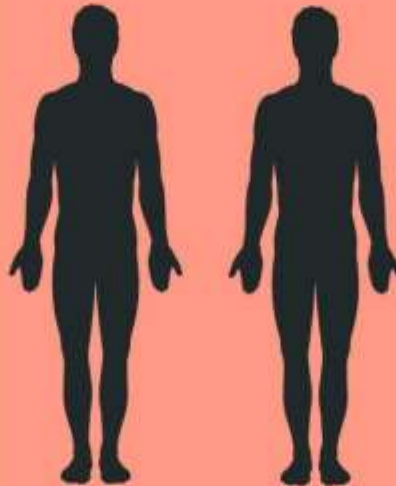
PHASE 1



Safety and tolerability, pharmacokinetics and drug-drug interactions in healthy volunteers

PHASE 2

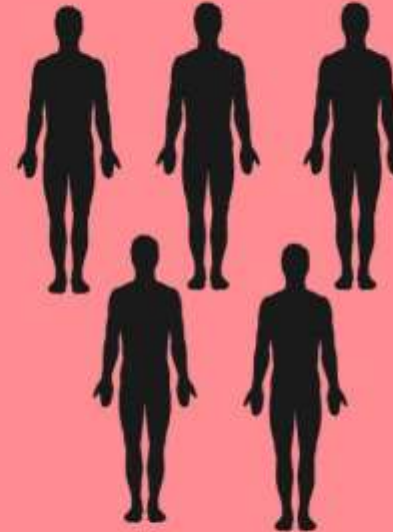
<100



Safety, tolerability and short-intermediate term efficacy in tuberculosis infected patients

PHASE 3

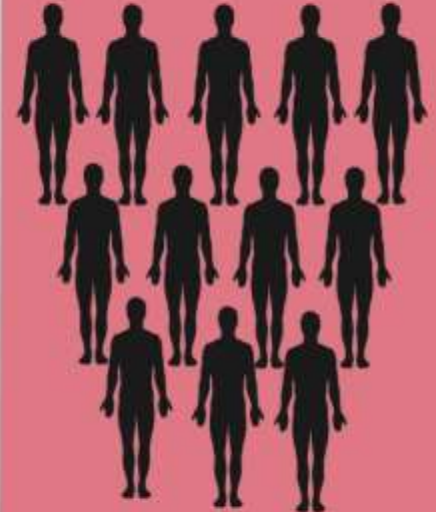
>100



Confirmatory evidence showing new treatment is safe and efficacious in TB infected patients

PHASE 4

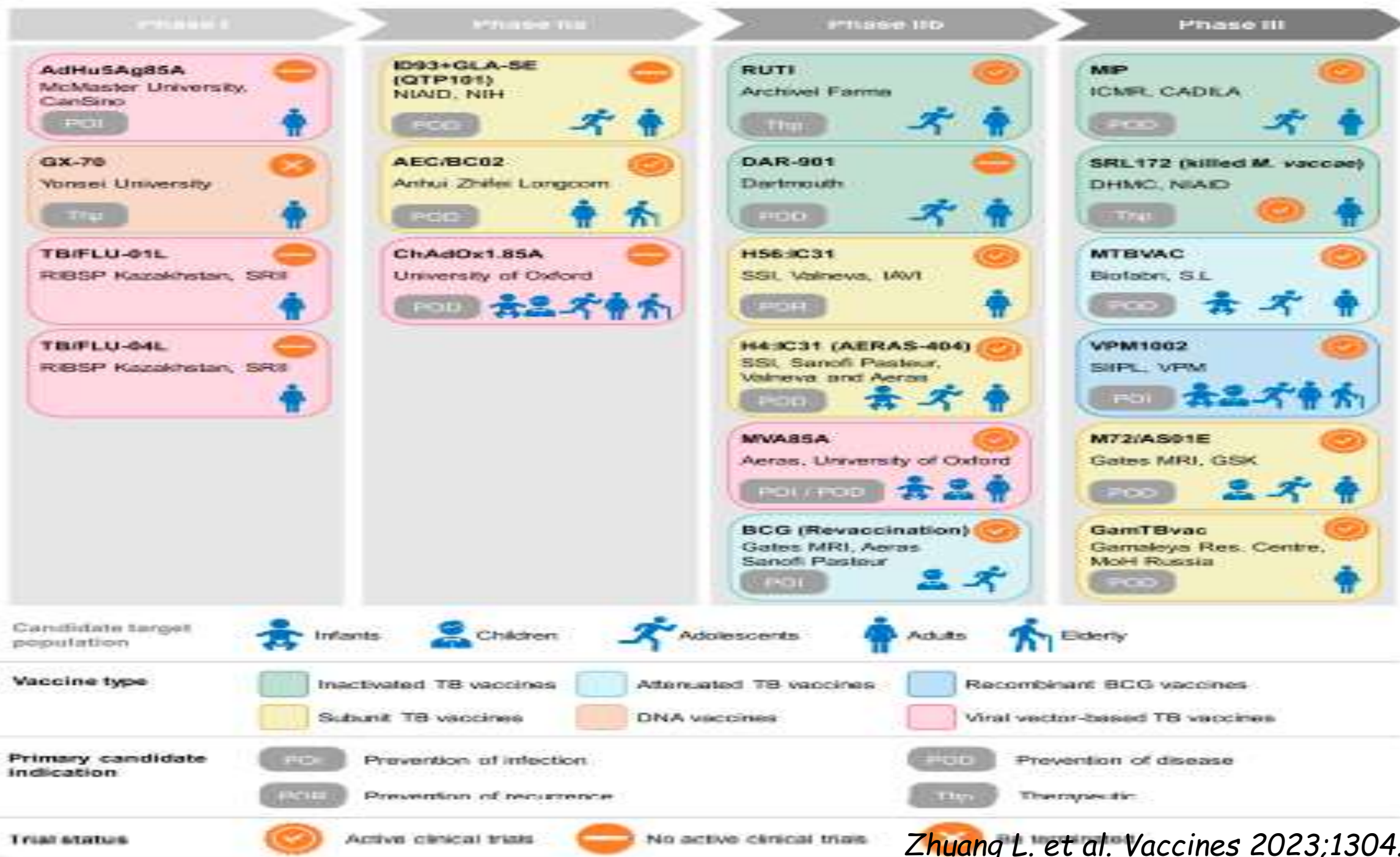
>1000



Treatment is marketed
Testing long term safety in diverse patient population

Drug approved for testing in humans

FDA review
Drug is approved



İnaktif TB Aşıları

- İnaktive edilmiş mikobakteriler veya bunların parçaları kullanılır
- Uzun zamandır tüberkülozun önlenmesi ve tedavine katkı açısından araştırılmaktadır
- Th1 hücre aracılı ve humoral immunité ile hücre dışı mikobakteri infeksiyonlarına karşı savunma sağlar
- Avantajları: Stabilité, güvenlik, üretim
- Dezavantajı: Bağışıklama süresinin kısalığı, çoklu doz gereksinimleri, yüksek doz gereksinimi

Zhuang L. et al. Vaccines 2023;1304.

Romano M et al. Cells 2023;12:317.

MIP (İnaktif TB Aşısı)

- *Mycobacterium indicus pranii* (*Mycobacterium w*) patojen olmayan, hızlı üreyen Runyon Grup IV de yer alan TDM
- *M.leprae* ve *M.tuberculosis* ile ortak antijenler içerir
- TLR-4 yoluyla NF-KB'yi aktive ederek ve *M.tbc* ile infekte olmuş makrofajların proinflamatuvar sitokinler ve NO salgılamasını sağlar
- Lepra hastalarının tedavisinde ve temas edenlerin profilaksisinde kullanımları ile ilgili başarılı sonuçlar elde edilmiştir.
- BCG yanıtı olan/olmayan deney hayvanlarında tüberküloza karşı önemli koruma sağlamıştır.

MIP (İnaktif TB Aşısı)

- Hindistan'da yaklaşık 28.948 kırsal nüfusta koruyucu etkisi değerlendirildi.
- Lepra hastalarının ev içi temaslılarına koruyucu etkileri araştırılmaktaydı
- 6 ay ara ile i.d
 - 2 doz aşı ilki 1×10^9 , ikincisi 5×10^8 (yarısı)
 - Plasebo
- Aşılanan grupta pulmoner tb insidansında 10-13 yıl sonra azalma oldu mu?

Hasta Grubu	Değerlendirilen hasta sayısı	Yeni yayma pozitif hastalar	Önceden kısmen tedavi edilen hastalar	Aşılamadan sonra geçmişte TB tanısı alan hasta sayıları
Mw aşılananlar	11825	5*	24	78
Plasebo	11813	12	28	119
Toplam	23648	17	52	197

- 69 akciğer tüberkülozu

- 42'si ARB +

- 30 kültür +

- Dirençli suş yok

- 69 olgunun **17'si yeni vaka**, diğerleri daha önce kısmen tedavi almış olgular

Table 3 Table showing the BCG vaccination status in the contacts examined

Status of examined population	BCG scar	Total screened	No TB	TB present (new + old)	% Prevalence
Mw vaccinated	No scar	10,518	10,442	76	0.72
	Scar present	1,317	1,310	7	0.53
	Total	11,835	11,752	83	0.70
Placebo administered	No scar	10,094	9,974	120	1.18
	Scar present	1,719	1,708	11	0.64
	Total	11,813	11,682	131	1.11

MIP (İnaktif TB Aşısı)



- Prospektif, Randomize, Çift Kör, plasebo kontrollü çok merkezli

Kategori II Akciğer TB (n=890)

MIP aşısı + DGT (n=449)
(İki ay boyunca iki haftada bir i.d 5×10^8 MIP)

Plasebo + DGT (n=441)

- MIP kolunda 121, plasebo kolunda 127 hasta çalışmadan ayrıldı
 - (MIP (n=328), plasebo (n=314))
- Çalışmanın primer sonlanım noktası balgam klirensi
- Kategori II*: Önceki tedavide başarısız olan, tedaviyi bırakan, nükseden hastalar

Week	Smeat conversion till (in weeks)				P	Odds Ratio (95% C.I.)	Culture conversion till (in weeks)				P	Odds Ratio (95% C.I.)
	MIP Arm (N = 328)		Placebo Arm(N = 314)				MIP Arm (N = 328)		Placebo Arm (N = 314)			
	Converted (Cumulative numbers)	%	Converted (Cumulative numbers)	%			Converted (Cumulative numbers)	%	Converted (Cumulative numbers)	%		
2	175	53.35	153	48.7	0.24	1.2 (0.87–1.66)	139	42.37	118	37.5	0.215	1.22 (0.87–1.69)
4	234	71.34	216	68.78	0.48	1.13 (0.79–1.61)	220	67.1	179	57.0	0.0002*	1.86 (1.31–2.64)
6	268	81.7	242	77.1	0.146	1.33 (0.89–1.98)	257	78.35	215	68.47	0.0046*	1.67 (1.15–2.41)
8	281	85.67	261	83.1	0.37	1.21 (0.77–1.9)	286	87.1	248	78.98	0.0054*	1.8 (1.16–2.84)
12	298	90.85	274	87.3	0.14	1.45 (0.85–2.48)	301	91.77	269	85.67	0.014*	1.86 (1.1–3.22)
16	303	92.37	280	89.17	0.16	1.47 (0.82–2.64)	303	92.37	270	85.98	0.009*	1.97 (1.14–3.46)
26	305	92.98	283	90.13	0.19	1.45 (0.79–2.67)	306	93.29	275	87.58	0.0136*	1.97 (1.1–3.58)
35	306	93.29	283	90.13	0.15	1.52 (0.83–2.83)	306	93.29	277	88.2	0.026**	1.86 (1.03–3.39)
36	—	—	—	—			309	94.2	280	89.17	0.02*	1.97 (1.06–3.75)
39	309	94.2	284	90.4	0.073	1.72 (0.91–3.3)	309	94.2	280	89.17	0.02*	1.97 (1.06–3.75)
40	—	—	—	—			—		281	89.49		
Median Time (range)	2 (2–39)		2 (2–39)				4 (2–36)		4 (2–40)			

Süre aralığı (Aylar)	MIP (n=297)		Plasebo (n=270)		p	OR
	Relaps	%	Relaps	%		
6	23	7.74	16	5.92	0.39	1.33 (0.68-2.58)
12	6	2.02	7	2.59	0.64	0.77 (0.25-2.33)
18	2	0.67	2	0.74	0.65	0.9 (0.13-6.5)
24	3	1.01	1	0.37	0.34	2.7 (0.28-26.54)

642 iyileşen hastanın 593'ünde nüks gelişti, bunların 26'sının verilerine ulaşamadı

Her iki kol arasında 6., 12, 18-24. aylarda nüks oranları aynı

Sharma SK et al. Sci Rep 2017; 7:3354.

Olay	MIP (n=449)		Plasebo (n=441)	
	Hasta sayısı	Advers olay sayısı	Hasta sayısı	Advers olay sayısı
Enjeksiyon bölgesinde deri lezyonu (apse, papül)	309	310	10	10
Enjeksiyon alanında lokal reaksiyon (ağrı, şişlik, kaşıntı, kızarıklık)	58	114	8	10
Enjeksiyon alanında skar	3	3	-	-
Toplam	370	427	18	20

M.vaccae (İnaktif TB Aşısı)

- *M.vaccae* Bonickse ve Juhasz tarafından tanımlanan *M.tuberculosis* ile aynı cinse ait toprak ve suda yaygın bulunan düşük patojeniteye sahip, hızlı üreyen bir türdür.
- Mikobakterilerle ortak antijenlere sahip olup Th1 tipi yanıtı neden olur
- İlk olarak 1980'lerde Stanford ve arkadaşları tarafından TB aşısı olarak incelenmiştir
- Kanseri türlerinde immunoterapötik ajan olarak kullanılmıştır

Immunotherapy with *Mycobacterium vaccae* as an addition to chemotherapy for the treatment of pulmonary tuberculosis under difficult conditions in Africa

P. C. ONYEBUJOH*, T. ABDULMUMINI†, S. ROBINSON‡, G. A. W. ROOK* AND J. L. STANFORD*§

Nijerya'da yapılan çalışma
M.vaccae + antitbc (n=34) & antitbc (n=47)

3.Hafta balgam klirensi daha iyi
%73-%19

10-14 ay sonra balgam yayma pozitifliği
%11-%84

Mortalite
0-%40

Immunotherapy with *Mycobacterium vaccae* in the treatment of tuberculosis in Romania. 2. Chronic or relapsed disease

E. CORLAN^{*§}, C. MARICA^{*}, C. MACAVEI[†], J. L. STANFORD[‡] AND C. A. STANFORD[‡]

Relaps pulmoner tüberküloz
Tedaviye yanıtızsız

M.vaccae
(n=56)

Plasebo
(n=46)

Aşı kolunda tedavinin 1. ayında i.d *M.vaccae* uygulandı

Immunotherapy with *Mycobacterium vaccae* in the treatment of tuberculosis in Romania. 2. Chronic or relapsed disease

E. CORLAN^{*§}, C. MARICA^{*}, C. MACAVEI[†], J. L. STANFORD[‡] AND C. A. STANFORD[‡]

	<i>M. vaccae</i> n=56		Plasebo n=45	Anti tüberküloz tedavisinin 2.ayı, aşılamadan sonraki 1.ay
Bakteriyoloji				
Mikroskopi pozitif	16/53 (%30)	P<0.02	25/45 (%56)	
Kültür pozitif	25/56 (%45)	P=0.00 8	32/45 (%72)	
Kültür pozitif ve İlaç direnci	16/32 (%50)	P=0.05	19/25 (%76)	
Kültür pozitif ve ÇİD	10/18 (%56)		11/15 (%79)	Anti tüberküloz tedavisinin 6.ayı
	<i>M. vaccae</i> n=40		Plasebo n=30	
Bakteriyoloji				
Mikroskopi pozitif	1/39 (%3)	P<0.02	7/28 (%25)	
Kültür pozitif	1/39 (%3)	p<0.02	7/28 (%25)	
Kültür pozitif ve İlaç direnci	0/17	P=0.04	4/13 (%31)	
Kültür pozitif ve ÇİD	0/8		2/6 (%33)	

Immunotherapy with *Mycobacterium vaccae* in the treatment of tuberculosis in Romania. 2. Chronic or relapsed disease

E. CORLAN^{*§}, C. MARICA^{*}, C. MACAVEI[†], J. L. STANFORD[‡] AND C. A. STANFORD[‡]

Anti tüberküloz tedavisinin sona ermesinden sonra 6.ay

	<i>M. vaccae</i> n=40		Plasebo n=30
Bakteriyoloji			
Mikroskopi pozitif	1/39 (%3)	P<0.02	7/28 (%25)
Kültür pozitif	1/39 (%3)	P<0.02	7/28 (%25)
Kültür pozitif ve İlaç direnci	0/17	P=0.04	4/13 (%31)
Kültür pozitif ve ÇİD	0/8		2/6 (%33)

Immunotherapy with *Mycobacterium vaccae* in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis: a randomised controlled trial

*Durban Immunotherapy Trial Group

Lancet 1999; 354: 116–19

- Yeni tanı alan akciğer tbc olguları
- Tüberküloz tedavisinin 8.gününde aşılar yapıldı
- *M.vaccae* (n=172) plasebo (n=175)
- 8.haftada kültür negatifliği 70/65 fark yok

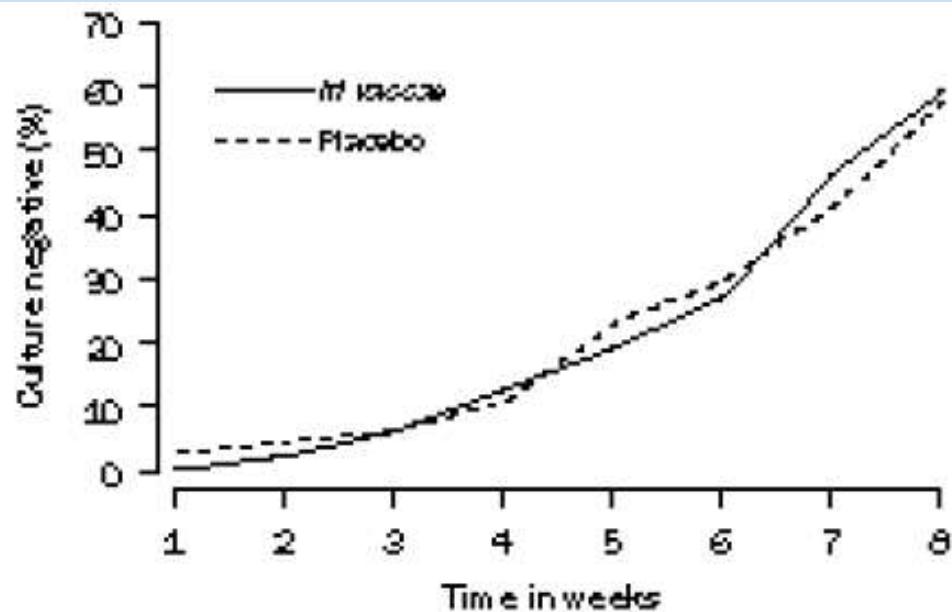


Figure 3: Proportion of trial patients per treatment group with negative cultures

Culture status at 6 months *	HIV negative		HIV positive	
	<i>M vaccae</i>	Placebo	<i>M vaccae</i>	Placebo
Favourable				
Negative at 3–6 months	79	78	38	43
Negative after 6 months	13	10	8	5
Unfavourable				
Positive at 3–6 months	7	8	2	0
Not assessable				
Negative by week 8	4	6	5	6
Positive at week 8	8	15	7	4

*For complete definitions see text.

Table 3: Culture status at month 6 by treatment group and HIV status

@ *Mycobacterium vaccae* (SRL172) immunotherapy as an adjunct to standard antituberculosis treatment in HIV-infected adults with pulmonary tuberculosis: a randomised placebo-controlled trial

Alwyn Mwinga, Andrew Nunn, Bagrey Ngwira, Chifumbe Chintu, David Warndorff, Paul Fine, Janet Dartbyshire, Allmuddin Zumla, for the LUSKAR collaboration

- RKÇ, çift kör plasebo kontrollü, çok merkezli
- HIV + ve HIV - akciğer tüberkülozu olguları
- Tüberküloz tedavisinin 2.haftasında aşılama
- Tüberküloz tedavisi 8 ay veriliyor

	HIV +		HIV -	
	SRL 172	Plasebo	SRL 172	Plasebo
8.Hafta kültür negatifliği	%82	p=0.14 %87.4	%79	p=00.6 %66
12.Ay kültür negatifliği	%50	%52	%68	%64

RESEARCH PAPER



Efficacy of *Mycobacterium vaccae* immunotherapy for patients with tuberculosis: A systematic review and meta-analysis

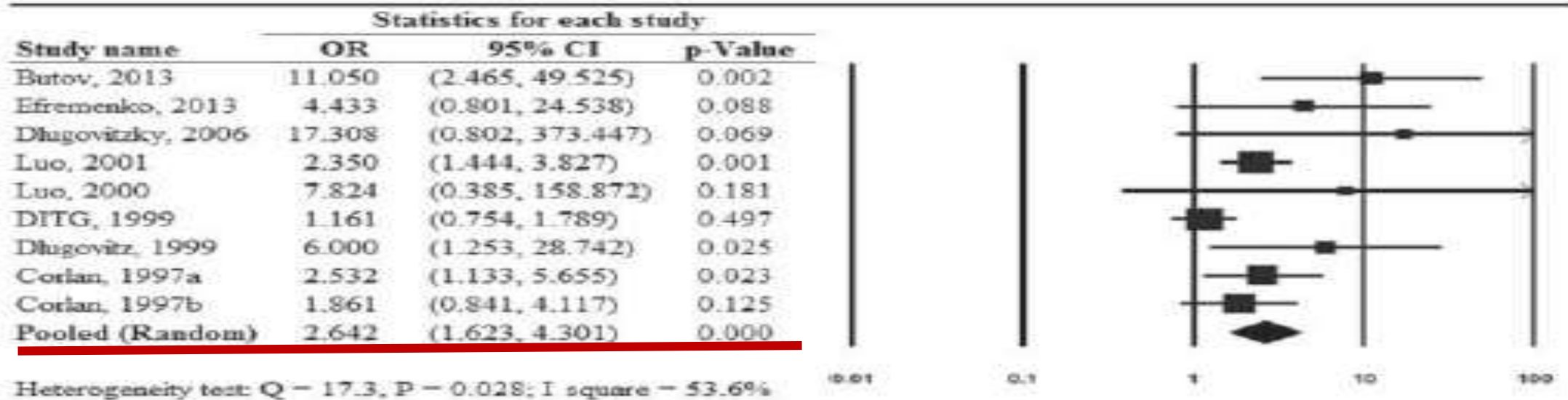
Chen-Yi Huang and Wen-Yeh Hsieh

- 2015 yılına kadar yayınlanmış Randomize Kontrollü Çalışmalar
- 13 RKÇ
- Hasta sayıları: 22-1337
- Hasta yaşları ortalaması: 26.4-44.3
- Primer sonlanım: 1-2.ayda ve 6. ayda balgam yayması negatifliği
- Sekonder sonlanım: 1-2.ayda ve 6.ayda kültür negatifliği, radyolojik düzelme, mortalite, sedimantasyon, hemoglobin, lökosit değerleri

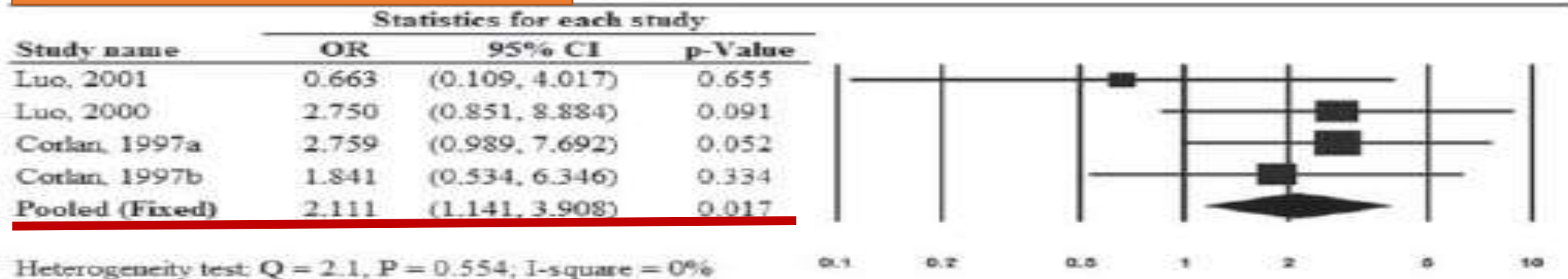
Table 1. Basic characteristics of included studies.

Author (publication year)	Study design	Number of patients	Intervention	Age (y)	Male (%)	Type of M. tuberculosis
Butov (2013) ¹⁵	RCT	20	M. vaccae	36.8 (12)	80%	Drug-sensitive: 45% Drug-resistant: 35% Retreated TB: 20% Drug-sensitive: 67% Drug-resistant: 28% Retreated TB: 5%
		21	Placebo	39.9 (10)	90%	
Efremenko (2013) ⁷	RCT	22	M. vaccae	41.9 (10)	68%	n/a
		21	Placebo	44.3 (11)	81%	
Dlugovitzky (2006) ¹²	RCT	12	M. vaccae	33.1 (14.8)	100%	n/a
		10	Placebo	36.8 (12.8)	80%	
Johnson (2004) ¹⁶	RCT	664	M. vaccae	30.7 (9.1)	66%	n/a
		673	Placebo	30.6 (9.5)	63%	
Mwinda (2002) ¹⁷	RCT	559	M. vaccae	30.5 (8.7)	58%	n/a
		586	Placebo	30.5 (8.7)	54%	
Luo (2001) ¹⁸	RCT	171	M. vaccae	18–65	n/a	n/a
		171	Placebo			
Luo (2000) ¹¹	RCT	28	M. vaccae	18–65	n/a	n/a
		28	Placebo			
Mayo (2000) ¹⁹	RCT	102	M. vaccae	36.4 (16.9)	n/a	n/a
		102	Placebo	35.1 (15.9)		
Johnson (2000) ²⁰	RCT	61	M. vaccae	26.4 (6.6)	66%	n/a
		59	Placebo	29.2 (8.1)	78%	
Durban Immunotherapy Trial Group (1999) ²¹	RCT	172	M. vaccae	32 (9)	77%	Drug-sensitive: 98% Drug-resistant: 2% Drug-sensitive: 95% Drug-resistant: 5%
		175	Placebo	32 (10)	75%	
Dlugovitz (1999) ²²	RCT*	23	M. vaccae	40.4 (12.3)	n/a	n/a
		17	Placebo	39.4 (16.7)		
Corlan (1997) ²³	RCT	56	M. vaccae	44.1 (12.9)	84%	Drug-resistant: 98%
		46	Placebo	40.3 (11.3)	70%	
Corlan (1997) ²⁴	RCT	97	M. vaccae	36.0 (13.1)	49%	Drug-resistant: 20%
		109	Placebo	36.2 (13.9)	52%	

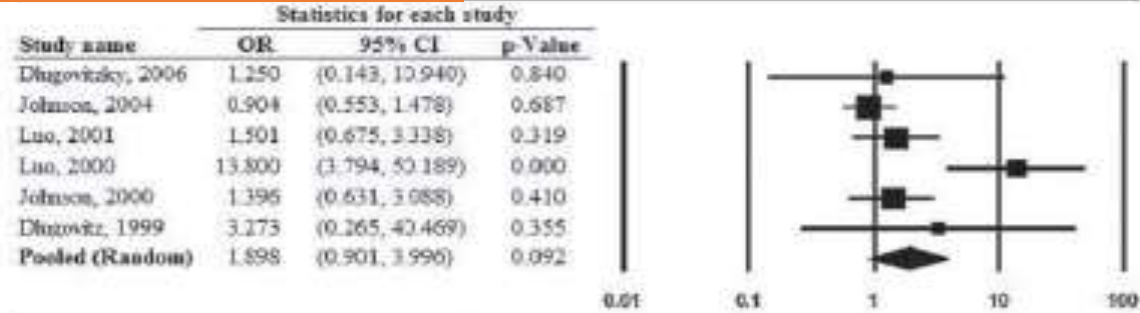
Balgam yayması negatifliği (1 ve 2 .ay)



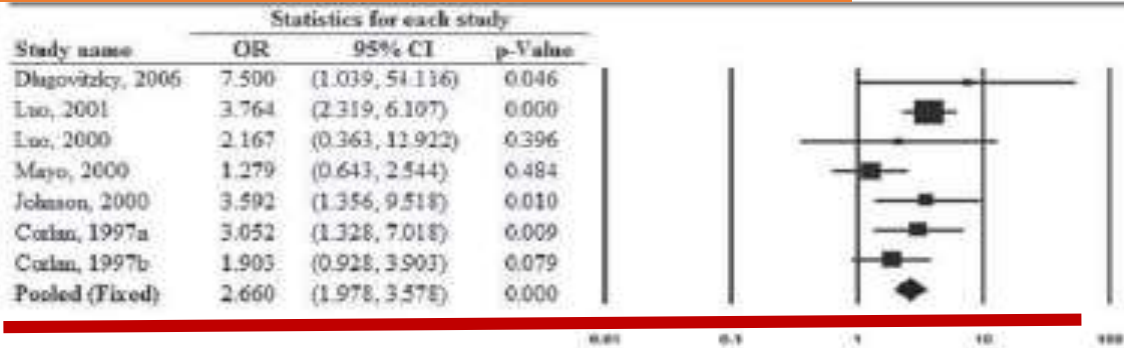
Balgam yayması negatifliği (6.ay)



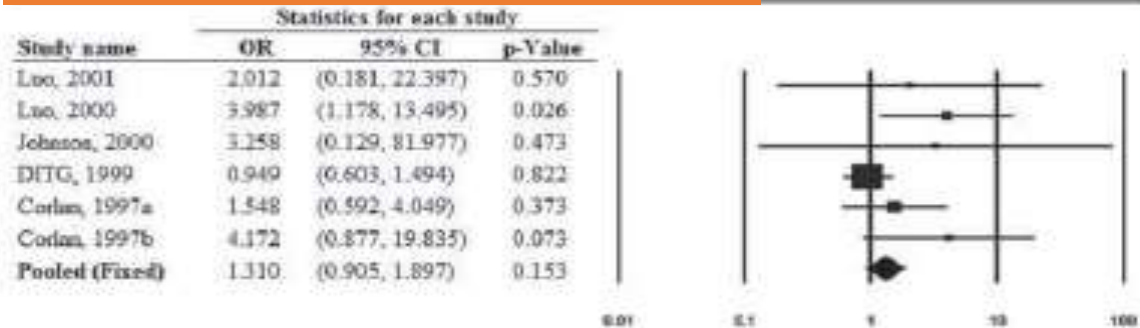
Radyolojik düzelme



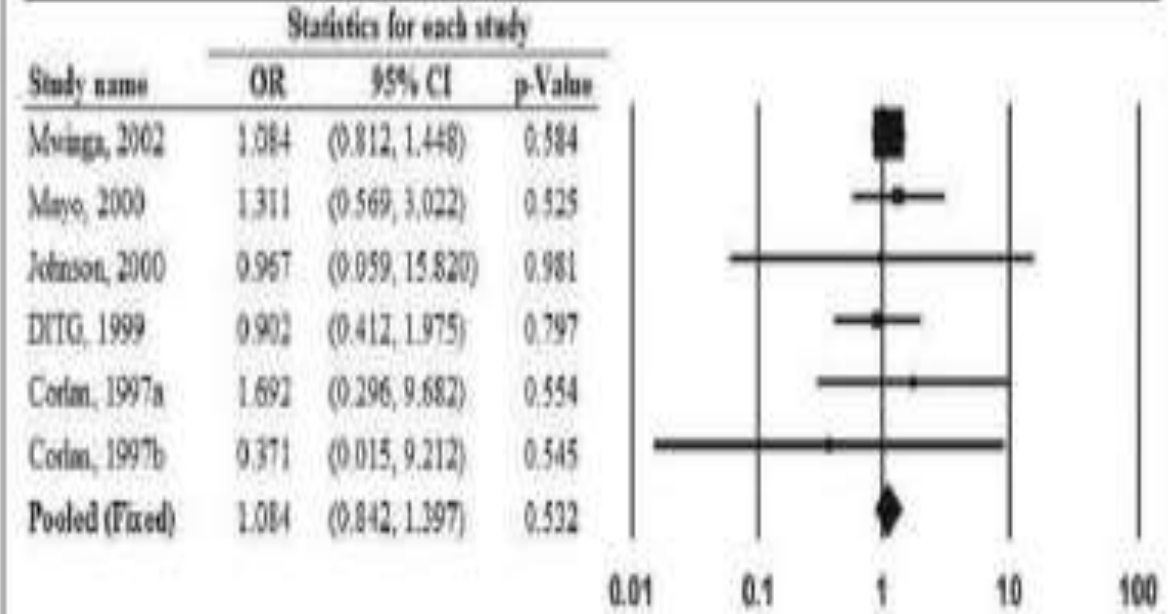
Balgam kültürü negatifliği (1 ve 2.ay)



Balgam kültürü negatifliği (6.ay)



Mortalite



Sedimentasyon hızı
Hemoglobin
Lökosit değerleri değişimlerinde farklılık yok

M.vaccae aşısı

- 1980 yılından bu yana araştırılan bir aşı
 - Kanser, TB tedavisi, otoimmün hastalıklar
- Oral ve enjektabl formları bulunmakta
- *Vaccae* TM Çin FDA tarafınca TB ek tedavisi için onaylanmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü tarafından TB'nin immünoterapisi için önerilen tek aşıdır.

RUTI (İnaktif TB Aşısı)

- *M.tuberculosis*'in saflaştırılmış ve lipozomal hücre parçalarını içeren aşıdır
- Latent basillerden gelen antijenlere karşı güçlü bir hücresel-humoral yanıt verir
- Aşının uygulamasından sona
- Deney hayvanlarında LTBI'nu kontrol etmede etkili
- Sağlıklı gönüllülerde Faz 1 immunojenik, enjeksiyon bölgesi advers olayları daha fazla (plaseboya göre)

Safety, Tolerability, and Immunogenicity of the Novel Antituberculous Vaccine RUTI: Randomized, Placebo-Controlled Phase II Clinical Trial in Patients with Latent Tuberculosis Infection

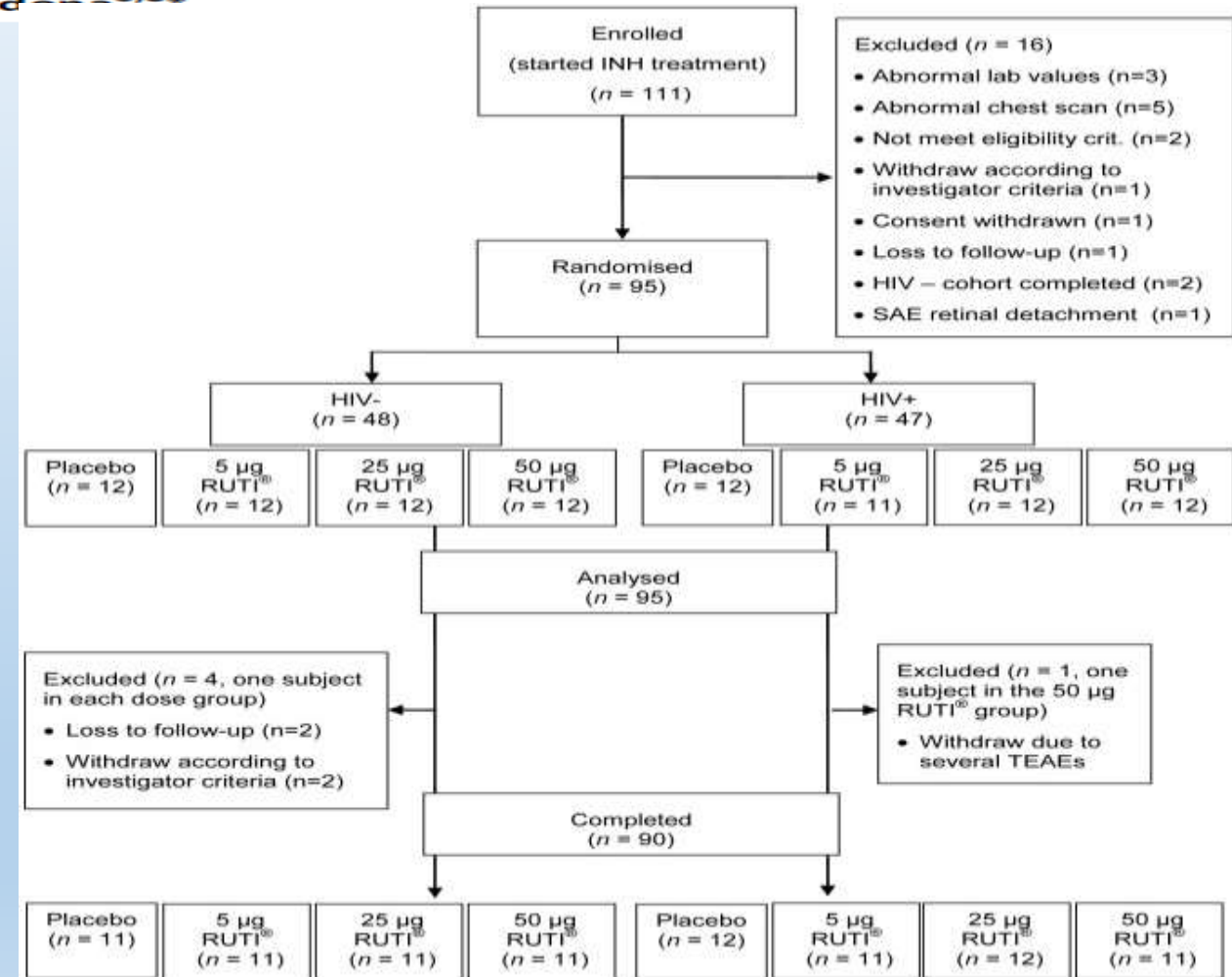
Andre S. Nell¹, Eva D'Iom², Patrick Bouic³, Montserrat Sabaté⁴, Ramon Bosser⁵, Jordi Picas⁶, Mercè Amat⁶, Gavin Churchyard⁷, Pere-Joan Card^{1,2,3,4,5,6,8*}

- RKÇ, çift kör plasebo kontrollü
- LTBI olanlarda
- 5-25-50 µg-plasebo
- HIV + 47 hasta
- HIV - 48 hasta
- 1 aylık INH sonra 28 gün ara ile 2 doz aşı s.c

18-50 yaş arası

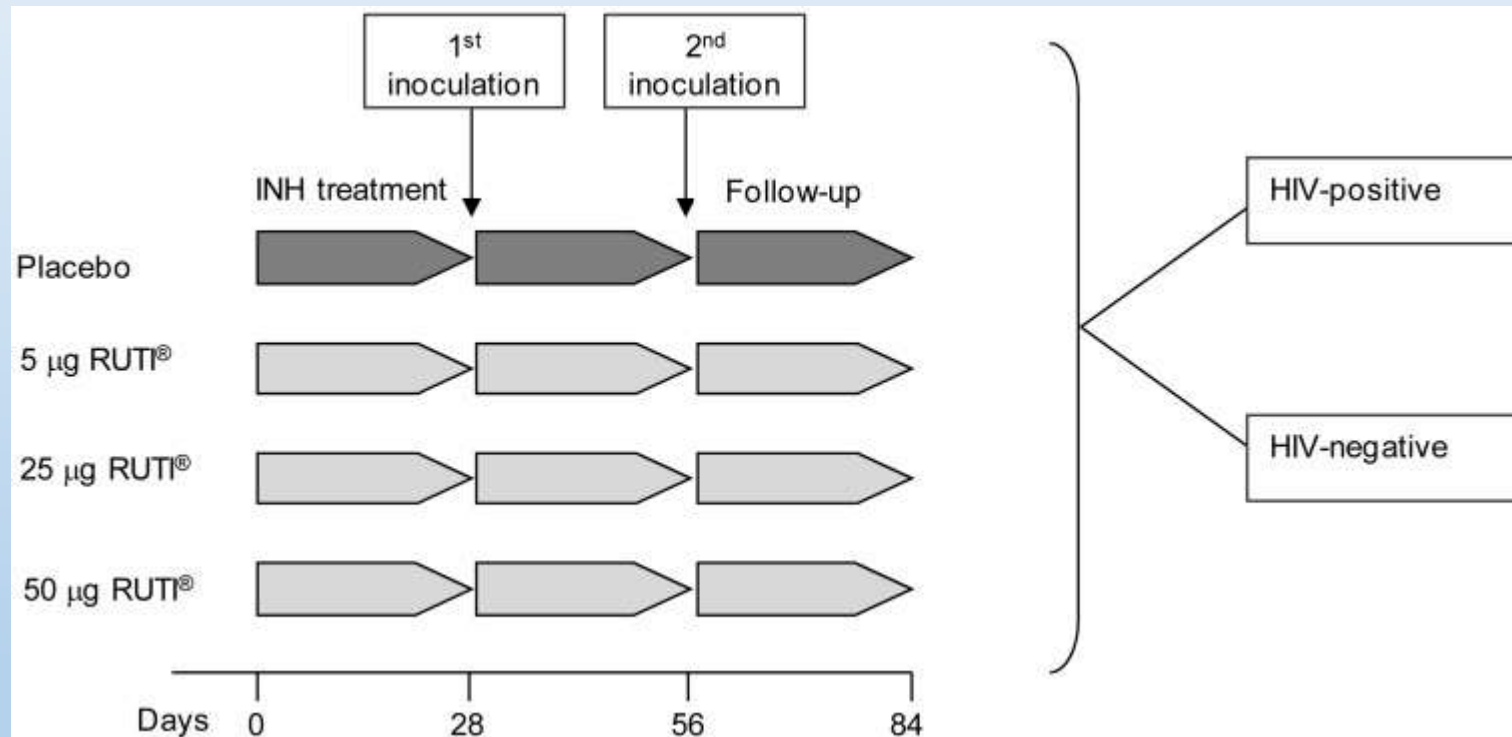
Ppd ve QFT +

HIV + grupta CD4 sayısı > 350 hücre /mL



Safety, Tolerability, and Immunogenicity of the Novel Antituberculous Vaccine RUTI: Randomized, Placebo-Controlled Phase II Clinical Trial in Patients with Latent Tuberculosis Infection

Andre S. Nell¹, Eva D'Iom², Patrick Bouic³, Montserrat Sabaté⁴, Ramon Bosser⁵, Jordi Picas⁶, Mercè Amat⁶, Gavin Churchyard⁷, Pere-Joan Cardona^{6,8*}



Lokal İstenmeyen olay	RUTI HIV + (%)	RUTI HIV - (%)	Plasebo HIV + (%)	Plasebo HIV - (%)
Eritem	91	92	42	42
Sertleşme	94	92	25	25
Nodül	46	25	-	-
Ağrı	66	75	8	42
Apse	6	6	-	-
Şişlik	33	17	33	17

Reaksiyonlar daha çok 25 ve 50 μ g HIV + ve HIV - olgularda HIV+ ve 50 μ g alan bir kişi advers olay nedeniyle ayrıldı

- En iyi immunojenik yatnı 25 μ g dozunda
- Lokal advers olaylar için araştırmalar yapılmalı

RUTI (İnaktif TB Aşısı)

- Şu an yürütülmekte olan:
([NCT04919239](#) ve [NCT05455112](#)),
- Standart MDR-TB tedavisine olumlu yanıt veren DS-(İlaç Duyarlı) ve MDR-TB (Çoklu İlaç Dirençli) hastalarda RUTI® aşısının etkinliğini değerlendirmek için prospektif, randomize, çift kör, çok merkezli, plasebo kontrollü klinik faz IIb çalışması.
- Tüberkülozlu Hastalarda Standart Tedavi ile RUTI® İmmünoterapisinin Uygulanmasının Etkinliğini ve Güvenliğini Değerlendirmek İçin Faz IIb Klinik Çalışması

Canlı-Attenuate TB Aşıları

MTBVAC
BCG

- *M.tuberculosis*'de yer alan virülansta önemli bazı genlerin çıkarılması
- Daha geniş bir antijenik epitop yelpazesine sahip olması
- Doğal infeksiyona benzer bağışıklık tepkileri indüklemesi
- Uzun vadeli koruma sağlaması

MTBVAC (Canlı-attenué TB aşısı)

- *M.tuberculosis*'in *phoP* (Rv0757) ve *fadD26* (Rv2930) genlerinin delesyonu (Mt103)
- *phoP* geni TB basilinin makrofajlarda üreyebilmesini sağlar
- *fadD26* virülansla ilişkili hücre duvarı lipidleri sentezi

Profilaktik amaçlı YD'da BCG yerine geçebilir mi?
Adolesan ve yetişkinlerde güçlendirici olabilir mi?

- Yetişkinlerde ve YD'da faz 1 ve 2yi tamamlamış, BCG'ye kıyasla daha etkili.

Safety of human immunisation with a live-attenuated *Mycobacterium tuberculosis* vaccine: a randomised, double-blind, controlled phase I trial

François Spertini*, Régine Audran, Reza Chakour, Olfa Karoui, Viviane Steiner-Monard, Anne-Christine Thierry, Carole E Mayor, Nils Rettby, Katia Jaton, Laure Vallotton, Catherine Lazor-Blanchet, Juana Doce, Eugenia Puentes, Dessislava Marinova, Nacho Aguila, Carlos Martin*

18-45 yaş arası HIV negatif, BCG aşısız, TB infeksiyonu geçirmeyen, tb hastalığı geçirmeyen gönüllülerde BCG ile karşılaştırmalı olarak MTBVAC'ın güvenliği ve immunojenitesi çift kör RK ve doz arttırımlı Faz 1 çalışması

36 gönüllü dahil edildi

3 farklı doz :

5×10^3 CFU, 5×10^4 CFU, 5×10^5 CFU MTBVAC i.d BCG 5×10^5 CFU
210.Güne kadar takip

MTBVAC veya BCG'ye yanıtın eşdeğer dozlarda benzer ancak CD4+ T hücresi yanıtları MTBVAC aşılamasından sonra daha iyi sonuçlanmıştır

En yüksek dozda
Lokal/sistemik advers olay sıklığı arasında fark yok

Live-attenuated *Mycobacterium tuberculosis* vaccine MTBVAC versus BCG in adults and neonates: a randomised controlled, double-blind dose-escalation trial



Michele Tameris*, Helen Mearns*, Adam Penn-Nicholson, Yolande Gregg, Nicole Bilek, Simbarashe Mabwe, Hennie Geldenhuys, Justin Shenje, Angelique Kany Kany Luabeya, Ingrid Murillo, Juana Doce, Nacho Aguilo, Dessislava Marinova, Eugenia Puentes, Esteban Rodríguez, Jesús Gonzalo-Asensio, Bernard Fritzell, Jelle Thole, Carlos Martin, Thomas J Scriba†, Mark Hatherill†, and the MTBVAC Clinical Trial Team

	BCG group (2.5×10^5 colony-forming units; n=8)	MTBVAC groups		
		2.5×10^3 colony-forming units (n=9)	2.5×10^4 colony-forming units (n=9)	2.5×10^5 colony-forming units (n=10)
Age, days	1.9 (1.1)	2.2 (1.3)	1.6 (0.7)	1.5 (0.7)
Length, cm	49.0 (3.0)	49.4 (1.6)	48.3 (3.3)	47.6 (1.7)
Weight, kg	3.21 (0.49)	2.98 (0.23)	3.06 (0.57)	2.95 (0.37)
Sex				
Female	5 (63%)	4 (44%)	5 (56%)	9 (90%)
Male	3 (38%)	5 (56%)	4 (44%)	1 (10%)
Race				
Black	2 (25%)	1 (11%)	3 (33%)	5 (50%)
Cape mixed ancestry	6 (75%)	8 (89%)	6 (67%)	5 (50%)

Data are mean (SD) or n (%).

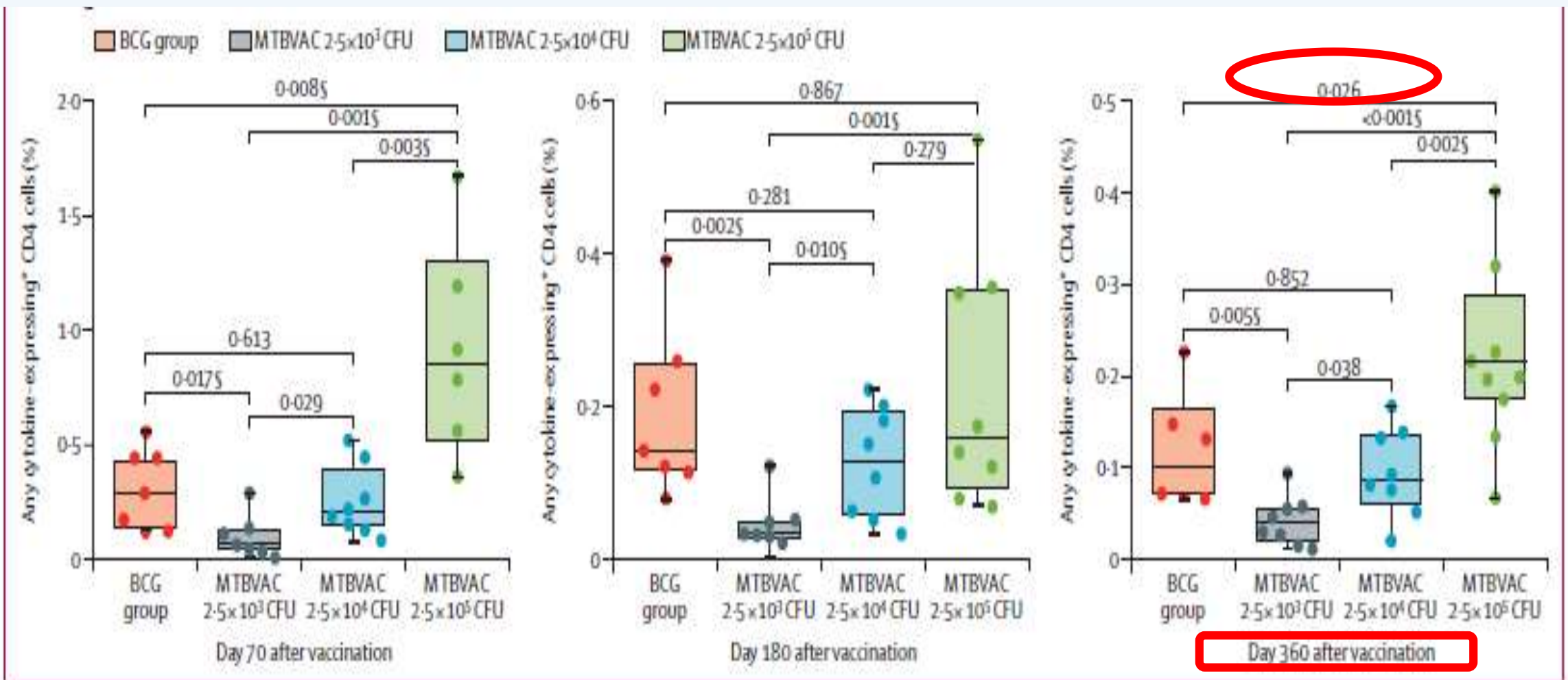
Table 4: Baseline demographics in the infant cohort

	BCG group (2.5×10^5 CFU; n=8)	MTBVAC groups		
		2.5×10^3 colony-forming units (n=9)	2.5×10^4 colony-forming units (n=9)	2.5×10^5 colony-forming units (n=9)
Participants with at least one adverse event	8 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	10 (100%)
Adverse events	67	44	33	67
Solicited adverse events	26	2	5	13
Severity*				
Mild	59 (88%)	34 (77%)	27 (82%)	62 (93%)
Moderate	5 (7%)	7 (16%)	5 (15%)	5 (7%)
Severe	3 (4%)	3 (7%)	1 (3%)	0
Relationship to vaccine†				
Not related	29 (43%)	37 (84%)	32 (97%)	44 (66%)
Related	38 (57%)	7 (16%)	1 (3%)	23 (34%)
Serious adverse events	1 (1%)	1 (2%)	3 (9%)	2 (3%)
Local solicited adverse events				
Injection-site erythema	4 (50%)	0	0	1 (10%)
Injection-site swelling	6 (75%)	0	0	8 (80%)
Injection-site pustule	3 (38%)	0	0	0
Systemic solicited adverse events				
Failure to thrive	1 (13%)	2 (22%)	2 (22%)	1 (10%)
Irritability	3 (38%)	0	2 (22%)	0
Pyrexia	1 (13%)	0	1 (11%)	0
Unsolicited adverse events				
Upper respiratory tract infection	3 (38%)	6 (67%)	3 (33%)	6 (60%)
Popular rash	3 (38%)	2 (22%)	3 (33%)	5 (50%)
Increased alkaline phosphatase concentrations	1 (13%)	2 (22%)	4 (44%)	5 (50%)
Diaper dermatitis	3 (38%)	2 (22%)	3 (33%)	4 (40%)
Injection-site scarring	7 (88%)	0	0	5 (50%)

Data are n or n (%). This table lists common adverse events of interest and summarises severity, relationship to vaccine, and seriousness of adverse events, by study groups. A table showing all adverse events is in the appendix (pp 5–6).

*Participants were counted once at the highest severity level in each dose group; percentages are calculated on the basis of the total number of adverse events.

Table 5: Adverse events in the infant cohort



NCT02933281	Ib/IIa	Healthy adults	144	Experimental 1–4: QFT negative, i.d. MTBVAC 5×10^3 , 5×10^4 , 5×10^5 , or 5×10^6 CFUs at day 0, respectively. Experimental 5–8: QFT positive, i.d. MTBVAC 5×10^3 , 5×10^4 , 5×10^5 , or 5×10^6 CFUs at day 0, respectively. Active comparator: i.d. BCG 5×10^5 CFUs at day 0.	Safety and reactogenicity of MTBVAC at escalating dose levels compared to BCG vaccine by assessing number of participants with AEs and SAEs	NA
NCT03536117	IIa	Newborn infants	99	Experimental 1–3: i.d. 0.05 mL MTBVAC (2.5×10^4 , 2.5×10^5 , or 2.5×10^6 CFUs), respectively. Active comparator: i.d. 0.05 mL BCG (2.5×10^5 CFUs).	1. Number of participants with treatment-related AEs as defined in protocol 2. Immunogenicity analysis in infants	NA
NCT04975178	III	Newborn infants	6960	Experiment: i.d. 0.05 mL MTBVAC. Active comparator: i.d. 0.05 mL BCG.	Prevention of TB disease in healthy HIV-uninfected and HIV-exposed uninfected neonates	NA

- **MTBVAC Study in Adults With and Without Latent Tuberculosis Infection in South Africa NCT02933281**
 - Dört farklı doz MTBVAC immunojenitesi, güvenliği
 - Tamamlandı, sonuçlar?
- **Dose-Defining Safety and Immunogenicity Study of MTBVAC in South African Neonates (MTBVAC-03) NCT03536117**
 - 3 farklı doz MTBVAC immunojenitesi, güvenliği
 - Tamamlandı, sonuçlar?
- **Efficacy, Safety and Immunogenicity Evaluation of MTBVAC in Newborns in Sub-Saharan Africa**
 - Devam ediyor

rBCG Aşıları

- Klinik Faz aşamasında geçenler:
- VPM1002
- rBCG30
- AERAS-422

Etkinlik sorunu
Güvenlik sorunu

VPM1002 (rBCG aşısı)

- rBCG teknolojisine göre elde edilmiştir
- *L.monocytogenes*'in Listeriolizin O (LLO) enzim geninin (*hyl*) BCG genomuna eklenmesi
- BCG'deki üreaz *C* geninin (*urec*) çıkartılması
- *hyl* eklenmesi ile mikobakterilerin fagosite edildikleri fagozomun hücre membranını parçalar
- *ureC* kaybı ile fagozom içinde asidik pH ortamı gelişir
- Sitozole salınan antijenler CD4 ve CD8 T hücrelerinin yapımını arttırır, inflamatuvar aktiviteyi, otofajiyi ve apoptozu tetikler



AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY

Clinical and Vaccine
Immunology®

VACCINES



Safety and Immunogenicity of the Recombinant *Mycobacterium bovis* BCG Vaccine VPM1002 in HIV-Unexposed Newborn Infants in South Africa

André G. Loxton,^a Julia K. Knaul,^b Laander Grode,^b Andreas Gutschmidt,^a Christiane Moller,^b Bernd Elsola,^b Hilary Johnstone,^c Gian van der Spuy,^a Jeroen Maertzdorf,^d Stefan H. E. Kaufmann,^d Anneke C. Hesselink,^e Gerhard Walzl,^a Mark F. Cotton,^f the VPM Study Group

Yenidoğanlarda
n=36 VPM1002
n=12 BCG

Her iki aşı ile IL-17 ilişkili yanıtlar iyi olmasına karşın
VPM1002 grubunda CD8 IL-17 T hücreleri 16.hafta ve 6.ayda belirgin yüksek

Lokal advers olaylar VPM1002 grubunda daha az

Safety and immunogenicity of VPM1002 versus BCG in South African newborn babies: a randomised, phase 2 non-inferiority double-blind controlled trial

Mark F Cotton, Shabir A Madhi, Angélique K Luabeya, Michèle Tameris, Anneke C Hesseling, Justin Shenje, Elisma Schoeman, Mark Hatherill, Sajjad Desai, Dhananjay Kapse, Sina Brückner, Anthonet Koen, Lisa Jose, Andrew Moultrie, Sutika Bhikha, Gerhard Walzl, Andrea Gutschmidt, Leigh A Kotze, Devon Lallies, Andre G Laxton, Umesh Shaligram, Maria Abraham, Hilary Johnstone, Leander Grode, S H E Kaufmann, Prasad S Kulkarni

Summary

Background Tuberculosis is a major public health problem worldwide. Immunisation with *Mycobacterium bovis* BCG vaccine is partially effective in infants, reducing the incidence of miliary and tuberculosis meningitis, but is less effective against pulmonary tuberculosis. We aimed to compare safety and immunogenicity of VPM1002—a recombinant BCG vaccine developed to address this gap—with BCG in HIV exposed and HIV unexposed newborn babies.

Methods This double-blind, randomised, active controlled phase 2 study was conducted at four health centres in South Africa. Eligible neonates were aged 12 days or younger with a birthweight of 2.5–4.2 kg, and could be HIV exposed (babies were excluded if they had acute or chronic infection, or if they received blood products or received blood products in the preceding 6 months, any acute infectious disease, or any suspected substance abuse). Participants were randomly assigned to VPM1002 or BCG vaccination in a 3:1 ratio, stratified by HIV status using the random number generator function in SAS, using a block size of eight participants. The primary outcome was non-inferiority (margin 15%) of VPM1002 to BCG vaccine in terms of incidence of grade 3–4 adverse drug reactions or ipsilateral or generalised lymphadenopathy of 10 mm or greater in diameter by 12 months. The primary outcome was assessed in all vaccinated participants (safety population) at regular follow-up visits until 12 months after vaccination. Secondary immunogenicity outcomes were interferon- γ levels and percentages of multifunctional CD4⁺ and CD8⁺ T cells among all lymphocytes across the 12 month study period. The study was registered with ClinicalTrials.gov, NCT02391415.

Grade 3 ve üzeri advers reaksiyon
veya ipsilateral veya jeneralize LAP

BCG (n=104)

34 (%32.7)

VPM (n=312)

7 (%2.2)

Lancet Infect Dis 2022;
22: 1472–83

Published Online
June 27, 2022

[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00222-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00222-5)

See Comment page 1404

Tygerberg Academic Hospital,
Parow Valley, South Africa

(Prof M F Cotton MD);
South African Medical Research
Council Vaccines and Infectious
Diseases Analytical Research
Unit, Faculty of Health Sciences

(Prof S A Madhi PhD,
A Koen MBChB, L Jose MBChB,
A Moultrie BSc, S Bhikha MBChB)

and Department of Science/
National Research
Foundation—Vaccine
Preventable Diseases

(Prof S A Madhi, A Koen, L Jose,
A Moultrie, S Bhikha,
Prof M Hatherill MD); University

of the Western Cape, South Africa

(Prof M Hatherill MD); University
of the Western Cape, South Africa

(Prof M Hatherill MD); University
of the Western Cape, South Africa

(Prof M Hatherill MD); University
of the Western Cape, South Africa

	BCG			VPM1002				
	HIV-u (n=52)	HIV-e (n=52)	All (n=104)	HIV-u (Hyg+) (n=52)	HIV-u (Hyg-) (n=104)	All HIV-u (n=156)	HIV-e (Hyg-) (n=156)	All (n=312)
Any adverse reaction	47 (90.4%)	50 (96.2%)	97 (93.3%)	45 (86.5%)	85 (81.7%)	130 (83.3%)	117 (75.0%)	247 (79.2%)
Injection site erythema	21 (40.4%)	17 (32.7%)	38 (36.5%)	26 (50.0%)	40 (38.5%)	66 (42.3%)	48 (30.8%)	114 (36.5%)
Injection site pain	13 (25.0%)	15 (28.8%)	28 (26.9%)	24 (46.2%)	39 (37.5%)	63 (40.4%)	37 (23.7%)	100 (32.1%)
Crying	18 (34.6%)	12 (23.1%)	30 (28.8%)	8 (15.4%)	33 (31.7%)	41 (26.3%)	38 (24.4%)	79 (25.3%)
Injection site induration	26 (50.0%)	26 (50.0%)	52 (50.0%)	7 (13.5%)	26 (25.0%)	33 (21.2%)	43 (27.6%)	76 (24.4%)
Injection site scar	40 (76.9%)	37 (71.2%)	77 (74.0%)	4 (7.7%)	25 (24.0%)	29 (18.6%)	36 (23.1%)	65 (20.8%)
Injection site mass	4 (7.7%)	2 (3.8%)	6 (5.8%)	4 (7.7%)	13 (12.5%)	17 (10.9%)	21 (13.5%)	38 (12.2%)
Somnolence	6 (11.5%)	8 (15.4%)	14 (13.5%)	4 (7.7%)	15 (14.4%)	19 (12.2%)	17 (10.9%)	36 (11.5%)
Injection site swelling	8 (15.4%)	7 (13.5%)	15 (14.4%)	5 (9.6%)	14 (13.5%)	19 (12.2%)	16 (10.3%)	35 (11.2%)
Infantile vomiting	5 (9.6%)	1 (1.9%)	6 (5.8%)	4 (7.7%)	10 (9.6%)	14 (9.0%)	7 (4.5%)	21 (6.7%)
Decreased appetite	1 (1.9%)	3 (5.8%)	4 (3.8%)	1 (1.9%)	7 (6.7%)	8 (5.1%)	7 (4.5%)	15 (4.8%)
Lymphadenopathy	1 (1.9%)	2 (3.8%)	3 (2.9%)	1 (1.9%)	0	1 (1.0%)	11 (7.1%)	12 (3.8%)
Pyrexia	1 (1.9%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)	1 (1.9%)	4 (3.8%)	5 (3.2%)	6 (3.8%)	11 (3.5%)
Injection site vesicles	1 (1.9%)	0	1 (1.0%)	1 (1.9%)	3 (2.9%)	4 (2.6%)	3 (1.9%)	7 (2.2%)
Injection site discolouration	0	0	0	2 (3.8%)	4 (3.8%)	6 (3.8%)	1 (1.0%)	7 (2.2%)
Injection site abscess	10 (19.2%)	13 (25.0%)	23 (22.1%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	2 (1.3%)	3 (1.9%)	5 (1.6%)
Injection site erosion	0	0	0	3 (5.8%)	0	3 (1.9%)	2 (1.3%)	5 (1.6%)
Injection site scab	5 (9.6%)	4 (7.7%)	9 (8.7%)	0	0	0	4 (2.6%)	4 (1.3%)
Injection site ulcer	7 (13.5%)	8 (15.4%)	15 (14.4%)	0	0	0	1 (1.0%)	1 (<1%)
Tenderness	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	2 (1.0%)
Rash	0	0	0	1 (1.9%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	2 (1.0%)
GGT increased	1 (1.9%)	2 (3.8%)	3 (2.9%)	2 (3.8%)	5 (4.8%)	7 (4.5%)	5 (3.2%)	12 (3.8%)
Blood creatinine increased	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	4 (2.6%)	5 (1.6%)
Neutrophil count decreased	0	0	0	0	0	0	2 (1.3%)	2 (1.0%)
Haemoglobin decreased	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1%)	1 (<1%)
Blood bilirubin increased	1 (1.9%)	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (<1%)

Adverse reactions were events assessed as "definitely", "probably", or "possibly" related to the study vaccine or where the relationship was considered to be "not assessable".
GGT= gamma-glutamyl transferase. HIV-e= HIV exposed. HIV-u= HIV unexposed. Hyg+= hygromycin resistant. Hyg-= hygromycin sensitive.

Table 3: Adverse reactions related to study vaccination by MedDRA preferred term

	IFN γ concentrations (pg/mL)		Difference (95% CI)	p value
	BCG	VPM1002		
Day 0				
Participants	37	102	--	--
Mean (SD)	0.55 (2.35)	2.59 (7.97)	--	--
Median	0	0	0 (0-0)	0.2206
Range	0-12.6	0-44.71	--	--
Day 14				
Participants	36	100	--	--
Mean (SD)	4.96 (10.85)	19.84 (34.49)	--	--
Median	0	0	0 (0-3.54)	0.0191
Range	0-53.31	0-191.77	--	--
Week 6				
Participants	37	102	--	--
Mean (SD)	601.40 (684.76)	214.56 (288.41)	--	--
Median	338.89	112.28	-190.02 (-344.23 to -67.79)	0.0005
Range	0-2589.77	0-1829.68	--	--
Week 12				
Participants	37	103	--	--
Mean (SD)	251.44 (272.59)	75.12 (83.75)	--	--
Median	170.43	48.23	-95.62 (-145.55 to -55.43)	<0.0001
Range	0-1150.60	0-341.12	--	--
Month 6				
Participants	37	101	--	--
Mean (SD)	91.81 (150.97)	33.17 (51.84)	--	--
Median	35.99	14.14	-19.71 (-35.99 to -5.44)	0.0033
Range	0-778.98	0-286.07	--	--
Month 12				
Participants	37	103	--	--
Mean (SD)	158.49 (589.69)	17.24 (28.30)	--	--
Median	29.97	0	-15.39 (-31.76 to 0)	0.0008
Range	0-2502.52	0-110.88	--	--

Table 4: Concentrations of interferon γ in the supernatant as determined by whole-blood ELISA after re-stimulation with tuberculin purified protein derivative for 7 h in VPM1002 and BCG groups

BMJ Open PreVenTB trial: protocol for evaluation of efficacy and safety of two vaccines VPM1002 and Immuvac (Mw) in preventing tuberculosis (TB) in healthy household contacts of newly diagnosed sputum smear-positive pulmonary TB patients: phase III, randomised, double-blind, three-arm placebo-controlled trial

Manjula Singh ¹, Sanjay Mehendale,² Randeep Guleria,^{3,4} Rohit Sarin,⁵ Srikanth Tripathy,^{6,7} Raman R Gangakhedkar,⁸ Kiran Katoch,⁸ Ravindra Mohan Pandey,^{8,9} Samiran Panda ¹, Sanghamitra Pati ¹⁰, Prasanta Raghab Mohapatra,¹¹ Sindhu Joshi,¹² Somashekar Narasimhaiah,¹³ Parul Kodan,^{8,14} Sangeeta Bhaskar,¹⁵ Rajni Rani,^{8,15} Abdul Mabood Khan,^{8,16}

Table 2 Summary of vaccine schedule with respect to vaccine candidates

The vaccines schedule

Study Arm	Intervention	Dose 1 (intradermal injection in upper arm at insertion of the deltoid) Day 0	Dose 2 (intradermal injection in upper arm at insertion of the deltoid, 2 cm away from first injection site only in one arm.). 4 weeks after the first dose
Arm 1	VPM1002	0.1 mL reconstituted solution [2.8×10^5 Colony forming Units (CFU)] in either of the upper arm. In the other upper arm, 0.1 mL of Placebo	0.1 mL of placebo will be administered
Arm2	Immuvac	0.2 mL (1×10^9 bacilli) of Immuvac will be administered in two divided dose of 0.1 mL each in both upper arms	0.1 mL (0.5×10^9 bacilli) will be administered (single dose)
Arm 3	Placebo	Two doses each of 0.1 mL of Placebo will be administered in both upper arms	0.1 mL of placebo (single dose) will be administered

Ev içi temaslılarda tüberkülozun önlenmesi

LTBI'na karşı önleme

İstenmeyen olaylar ve ciddi yan etki sıklığı

Farklı yaş gruplarında tüberkülozun önlenmesi

İmmunojenite

Yayınlanması bekleniyor

Alt Birim Aşıları

- *M.tuberculosis* 4000 kadar protein eksprese eder
- Alt birim aşılarda antijen seçimi
 - Hayvan/insan çalışmalarında immundominant özellik
 - Aktif tb ve LTBI'da görülen ekspresyon özelliklerine göre
- Düşük maliyetli
- Güvenli
- Sınırlı antijenik uyarı
- Kısa süreli immunojenite
- Bellek hafızada düşük olması
- Genellikle adjuvan isterler
- Genellikle BCG aracılı korumayı arttırmak için BCGden sonra uygulanması

Table 1

Antigens used in subunit TB vaccines

Vaccine	Antigen	Description
M72	Rv1196	PPE family member
	Rv0125	Peptidase
H1	ESAT-6	Prominent antigen of Mtb encoded in region of difference 1
	Ag85B	Mycolyl transferase
H4	TB10.4	Prominent TB antigen
	Ag85B	Mycolyl transferase
H56	H1 + Rv2660c	Dormancy antigen
ID93	Rv2608	PPE family member
	Rv3619	Virulence factor
	Rv3620	Virulence factor
	Rv1813	Dormancy antigen
Ad5Ag85A	Antigen 85A	Mycolyl transferase
MVA85A	Antigen 85A	Mycolyl transferase
Ad35	Antigen 85A	Mycolyl transferase
	TB10.4	Prominent TB antigen
Ag85B	Antigen 85B	Mycolyl transferase
TB-FLU-04L	Antigen 85A	Mycolyl transferase

TB, tuberculosis; PPE, proline, poline, glutamate residues; Mtb, *Mycobacterium tuberculosis*.

Alt Birim Aşıları

- M72/AS01E
- GamTBvac
- H56:IC31
- H4:IC31
- ID93+GLA-SE
- AEC/BC02

Table 2

Adjuvants used for TB vaccines

Vaccine	Name	Composition
H1, H4, H56	IC31	Cationic peptide/TLR9 agonist
H1	CAF01	Cationic liposome/immunomodulatory glycolipid
ID93	GLA-SE	Oil in water emulsion/TLR4 agonist
M72	AS01E	Liposome/TLR4 agonist

TB, tuberculosis; TLR, toll-like receptor.

Adjuvanlar

- Enjeksiyon bölgesinde depo
- Antijenin bozulmaması
- Adjuvanların geliştirilmesinde geri kalınmıştır
- Yıllarca Alum tek lisanslı adjuvan
- GLA (Glukopiranozil lipid adjuvanı TLR-4 agonisti) ve AS01 gibi emülsiyonlar ve lipozomlar
- ıC31 gibi füzyon proteinleri
- CpG (Sitozin fosfat Guanozin) nükleotidleri

Phase 2b Controlled Trial of M72/AS01_E
Vaccine to Prevent Tuberculosis

O. Van Der Meeren, M. Hatherill, V. Nduba, R.J. Wilkinson, M. Muyoyeta,

M72/AS01E (Alt birim aşısı)

- İki antijen ile birlikte AS01E adjuvanını içerir
- Antijenler: M.tb 32A ve M.tb 39A

Çift kör RKÇ, plasebo kontrollü
Kenya, G.Afrika, Zambiya'da
18-50 yaş arası HIV (-), LTB +
M72/AS01E (n=1623) Plasebo (n=1660)
1:1 dağılım 1 ay ara ile 2 doz aşı i.m

Primer sonlanım: Pulmoner tbc önlenmesi

Aşı etkinliği %54

M72/AS01E
Plasebo

10 olguda tüberküloz
22 olguda tüberküloz

25 yaş ve altında tbc gelişmesi
M72/AS01E 2/705
Plasebo 13/724

Enjeksiyondan sonra 30 gün içinde
istenmeyen olay sıklığı:
Aşı kolunda daha fazla %67.4-%45.4

Final Analysis of a Trial of M72/AS01_E Vaccine to Prevent Tuberculosis

D.R. Tait, M. Hatherill, O. Van Der Meeren, A.M. Ginsberg, E. Van Brakel, B. Salaun, T.J. Scriba, E.J. Akite, H.M. Ayles, A. Bollaerts, M.-A. Demoitié, A. Diacon, T.G. Evans, P. Gillard, E. Hellström, J.C. Innes, M. Lempicki, M. Malahleha, N. Martinson, D. Mesia Vela, M. Muyoyeta, V. Nduba, T.G. Pascal, M. Tameris, F. Thienemann, R.J. Wilkinson, and F. Roman

• 36.ay verileri

M72/AS01E
Plasebo

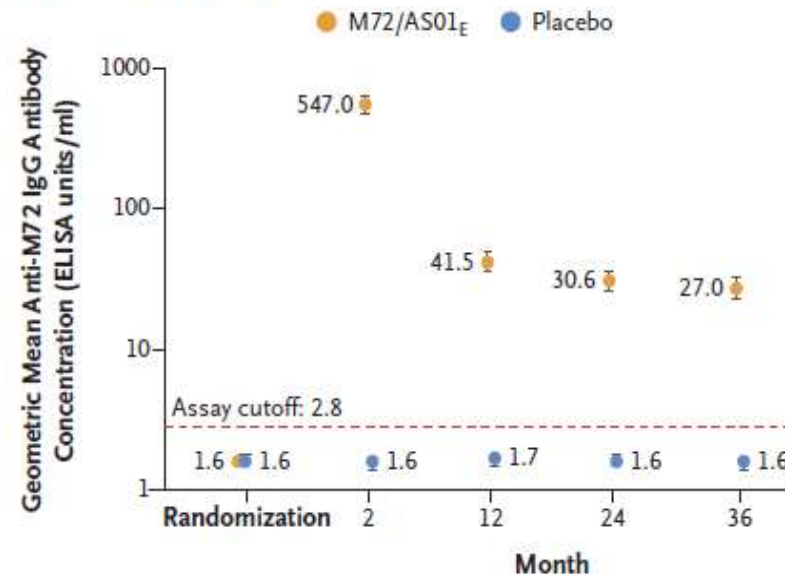
13 olguda tüberküloz
26 olguda tüberküloz

36.Ayda

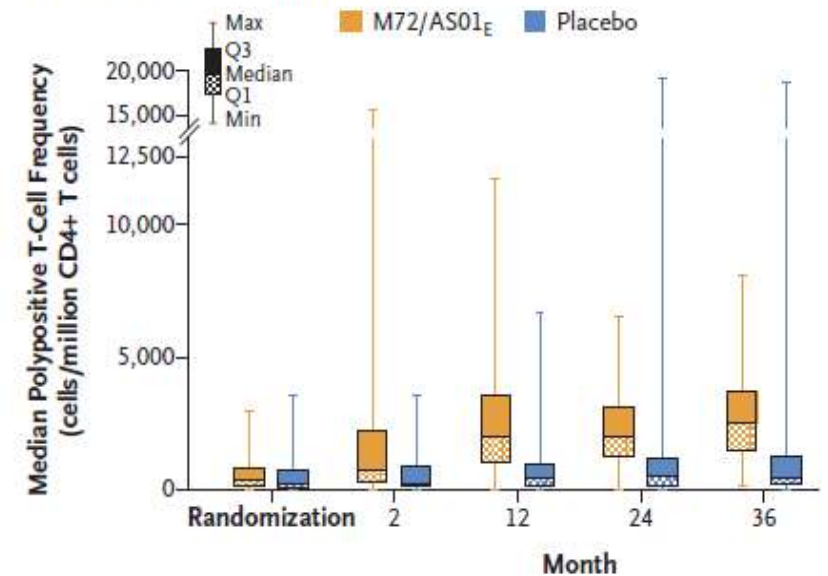
M72 antikorları yüksek düzeyde
M72 spesifik CD4+ T lenfosit sayıları yüksek

36. Ayın sonunda aşı etkinliği %49.7

A Anti-M72 IgG Antibodies



B M72-Specific Polypositive CD4+ T Cells



M72/AS01E (Alt birim aşısı)

- Faz 3 çalışması
- ART altındaki HIV+ olgular
- Yüksek endemik bölgede olan
 - 18.000 IGRA +
 - 1000 IGRA -
- Pulmoner tüberkülozu önleme

GamTBvac

- Rekombinant alt birim aşısı
- Ag85a ve ESAT-6, CFP-10 antijenleri + CpG adjuvanı
- CpG TLR-9'u sinyallemesini aktive eden ajan
- Faz 1 de immunojenitesi yüksek

Article

First-In-Human Trials of GamTBvac, a Recombinant Subunit Tuberculosis Vaccine Candidate: Safety and Immunogenicity Assessment

Daria V. Vasina ¹, Denis A. Kleymenov ¹, Victor A. Manuylov ¹, Elena P. Mazunina ¹, Egor Yu. Koptev ¹, Elena A. Tukhovskaya ², Arkady N. Murashev ², Alexander L. Gintsburg ^{1,3}, Vladimir A. Gushchin ^{1,4,*} and Artem P. Tkachuk ¹

GamTBvac	NCT03255278	I	Healthy adults	60	Placebo comparator: s.c. 0.5 mL placebo. Safety and portable study group: s.c. 0.25 mL GamTBvac. Experimental 1: s.c. 0.25 mL GamTBvac. Experimental 2: s.c. 0.5 mL GamTBvac. Experimental 3: s.c. 1 mL GamTBvac.	The number of AEs	Different doses of vaccines were evaluated for immunogenicity, with half dose (0.5 mL) having the best effect	[81]
	NCT03878004	II	Healthy adults	180	Experiment: s.c. 2 doses of 0.5 mL GamTBvac, with an interval of 8 weeks. Placebo comparator: s.c. 2 doses of 0.5 mL placebo, with an interval of 8 weeks.	1. Level of IFN- γ secretion in whole blood or PBMC fraction 2. Number of participants with AEs	The vaccine is well tolerated and induces specific and persistent Th1 and Humoral immunity responses	[82]
	NCT04975737	III	Healthy adults	7180	Experiment: s.c. 2 doses of 0.5 mL GamTBvac, with an interval of 8 weeks. Placebo comparator: s.c. 2 doses of 0.5 mL placebo, with an interval of 8 weeks.	Preventive efficacy (Ep)	NA	

GamTBvac

Article

Safety and Immunogenicity of the GamTBvac, the Recombinant Subunit Tuberculosis Vaccine Candidate: A Phase II, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study

- Faz II çift kör, randomize, çok merkezli, plasebo kontrollü, sağlıklı BCG aşıları yetişkinler
- 18-49 yaş
- HIV negatif, BCG aşıları
- 3:1 GamTBvac n=135 Plasebo n=45
- 0. ve 8. hafta aşısı
- 5 ay gözlem
- Advers olaylar
- İmmunojente değerlendirilmesi (hücresel ve humoral)
 - QFT, IFN gamma, CD4/CD8
 - Antikorlar

Advers olaylar daha fazlaydı

Ciddi istenmeyen olay görülmedi

150.Güne kadar Spesifik ve sürdürülebilir Th1 ve humoral immun yanıt görüldü.

Tkachuk AP et al.

Vaccines 2020; 8:652.

Viral Vektör Aşıları

- *M.tuberculosis*'e ait antijenleri kodlayan genetik dizilerin virüsler aracılığıyla transfer edilmesidir
- Yüksek güvenlik, kolay üretim ve düşük maliyet
- Daha büyük gen parçaları taşınabilir
- Virülansın geri kazanılması, genlerin dengesiz ifadesi dezavantajları
- En sık kullanılanlar:
 - Poxvirüs grubundan Ankara Virüsü (Modifiye Vaccinia Ankara)
 - İnfluenza
 - CMV
 - İnsan ve Şempanze Adenovirüsleri (Ad5, Ad35)
 - Sendai virüsü

Viral Vektör Aşıları

- En büyük dezavantajları virüse karşı bağışıklığın varlığı
- Böyle bir bağışıklık varsa vektöre karşı immünite tepkisi artıp virüs erken temizlenecek ve *M.tuberculosis*'e. özgü yanıt azalacak
- Bu nedenle insanda nadir enfeksiyona sebep olan türler seçiliyor
- Bazı vektörler aracılığıyla ilgili genin konağa aktarımında - entegrasyonunda antijen toleransı gelişebilir
- Dolaşımdaki vahşi virüslerle genetik yeniden düzenleme (genetic reassortment) riski vardır.
- Adjuvanlara gerek yoktur-immunyanıtları iyi olduğu için

Viral Vektör Aşıları

- Preklinik
 - CMV-9
- Faz 1
 - AdHu5Ag85A
 - Aeras-402
- Faz 2
 - MVA85A
 - ChAdOx1.85A
 - TB/FLU-041

mRNA Aşısı

- SARS-CoV2 pandemisinde başarılı sonuçlar vermiştir
- Viral genomlardaki düşük karmaşıya rağmen *M.tuberculosis* 4000 gen bulunmaktadır
- BNT164
- 3 dozluk randomize, kontrolü faz 1 çalışması 2023 de başlamıştır

DNA Aşısı

- DNA aşıları bozulmaya eğilimlidir
- Farklı biyolojik bariyerler, DNA aşılarının hedeflerine ulaşmasını engelleyebilir;
- İnsan hücre çekirdeğindeki düşük düzey ekspresyon, DNA aşılarının düşük immünojenitesine yol açabilir
- DNA aşılarının en büyük riski, insan hücrelerinin çekirdeğindeki DNA'ya yabancı DNA'nın müdahalesidir.
- Klinik çalışmalara girebilen tek DNA aşısı (**GX70**) sonlandırıldı.

Uygulama Yolları

Aerosol delivery, but not intramuscular injection, of adenovirus-vectored tuberculosis vaccine induces respiratory-mucosal immunity in humans

Aerosol olarak verilmesi i.m uygulamaya göre daha immunojenik
Jeyanathan M. JCI 2022;7:3

Safety of a controlled human infection model of tuberculosis with aerosolised, live-attenuated *Mycobacterium bovis* BCG versus intradermal BCG in BCG-naïve adults in the UK: a dose-escalation, randomised, controlled, phase 1 trial

Iman Satti*, Julia L. Marshall*, Stephanie A. Harris, Rachel Wittenberg, Rachel Tanner, Raquel Lopez Ramon, Marven Wilkie, Fernando Ramos Lopez, Michael Riste, Daniel Wright, Marco Polo Peralta Alvarez, Nicola Williams, Hazel Morrison, Elena Stylianou, Pedro Falegatti, Daniel Jenkin, Samantha Vermaak, Linnea Rask, Ingrid Cabrera Puig, Rebecca Powell Doherty, Alison Lawrie, Paul Moss, Timothy Hinks, Henry Bettinson, Helen McShane

Summary

Background *Mycobacterium tuberculosis* is the main causative agent of tuberculosis. BCG, the only licensed vaccine, provides inadequate protection against pulmonary tuberculosis. Controlled human infection models are useful tools for vaccine development. We aimed to determine the safety of aerosolised live-attenuated *M. bovis* BCG in BCG-naïve adults.



Lancet Infect Dis 2024; 24: 909–21
Published Online

Article

Prevention of tuberculosis in macaques after intravenous BCG immunization

Darrah PA et al. Nature 2020; 577:95

<https://doi.org/10.1038/s41586-019-1817-8>

Received: 11 June 2019

Accepted: 11 November 2019

Published online: 1 January 2020

Open access

Patricia A. Darrah¹, Joseph J. Zappa², Pauline Matello², Joshua A. Hackney², Marc H. Wadsworth II^{3,4,5}, Travis K. Hughes^{3,4,5}, Supriya Pokkali⁶, Phillip A. Swanson II⁶, Nicole L. Grant⁶, Mark A. Rodgers⁷, Megha Kamath⁸, Chelsea M. Causgrove², Dominick J. Laddy¹, Aurelio Bonavia⁹, Danilo Casimiro⁹, Philana Ling Lin⁹, Edwin Klein⁹, Alexander G. White⁹, Charles A. Scanga⁹, Alex K. Shalek^{3,4,5,10}, Mario Roederer¹¹, JoAnne L. Flynn¹² & Robert A. Seder^{12*}

Makaklarda aynı doz (5×10^7 CFU) BCG i.v-aerosol-i.d olarak etkinliği karşılaştırılmış
24 hafta izlenmiş
i.v ile kanda, dalakta, BAL ve akciğer lenf nodlarında CD4 ve CD8 T hücre sayıları daha fazla saptanmış

frontiers | Frontiers in Immunology

TYPE Clinical Trial
PUBLISHED 14 November 2024
DOI 10.3389/fimmu.2024.1427371

Check for updates

OPEN ACCESS

EDITED BY
Sarah Fortune,
Harvard University, United States

REVIEWED BY
Paul Ogora,
University of California San Francisco,
United States
Aneesh Vijayan,
Independent researcher, Leiden, Netherlands

*CORRESPONDENCE
Helen McShane
✉ helen.mcshane@ndm.ox.ac.uk

[†]These authors share first authorship

RECEIVED 03 May 2024
ACCEPTED 14 October 2024
PUBLISHED 14 November 2024

CITATION
Fredsgaard-Jones T, Harris SA, Morrison H, Ateere A, Nassanga B, Ramon RL, Mitton C, Fletcher E, Decker J, Preston-Jones I, Jackson S, Mawer A, Satti I, Barer M, Hinks T,

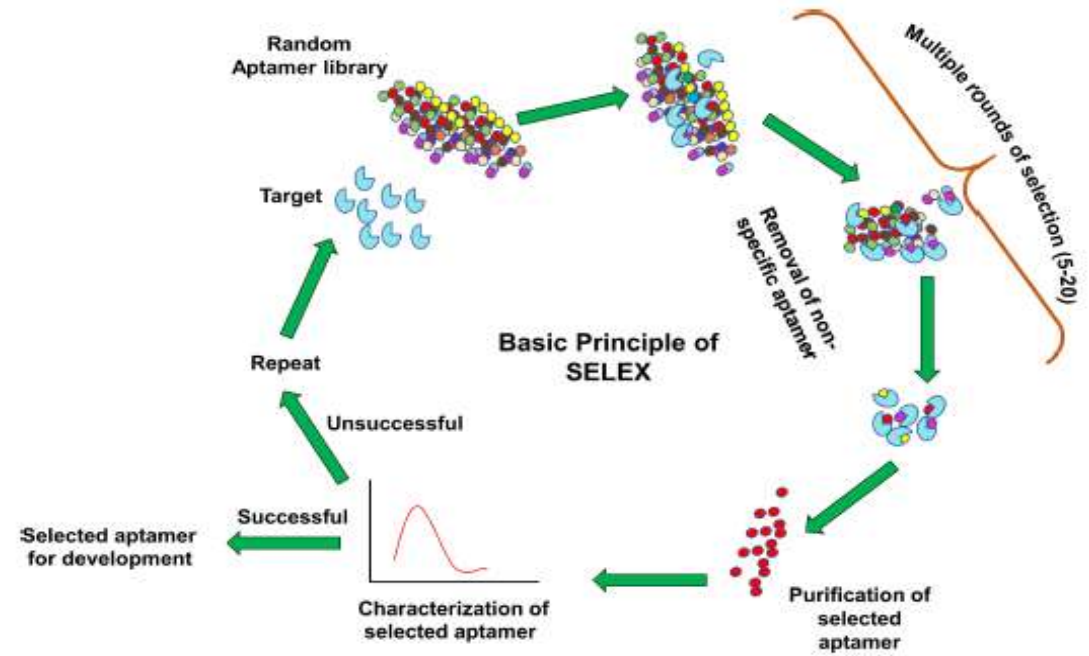
A dose escalation study to evaluate the safety of an aerosol BCG infection in previously BCG-vaccinated healthy human UK adults

Timothy Fredsgaard-Jones^{1†}, Stephanie A. Harris^{1†}, Hazel Morrison¹, Alberta Ateere¹, Beatrice Nassanga¹, Raquel Lopez Ramon¹, Celia Mitton¹, Eve Fletcher², Jonathan Decker², Hannah Preston-Jones¹, Susan Jackson¹, Andrew Mawer¹, Iman Satti¹, Michael Barer², Timothy Hinks³, Henry Bettinson³ and Helen McShane^{1*}

¹The Jenner Institute, University of Oxford, Oxford, United Kingdom, ²Department of Respiratory Science, University of Leicester, Leicester, United Kingdom, ³Oxford Centre for Respiratory Medicine, Nuffield Department of Clinical Medicine, University of Oxford, Oxford, United Kingdom

Aptamerler

- Kimyasal antikorlardır
- 30 yıldır araştırılmakta
- Hedef bölgeye yüksek özgüllük ve afiniteyle bağlanan DNA veya RNA molekülleridir
- 20-60 nükleotid içerir
- Antikora göre daha kısa üretim süresi, daha düşük üretim maliyeti, daha yüksek değiştirilebilirliğe, daha iyi termal kararlılığa, daha yüksek hedef potansiyele sahiptir
- SELEX denilen in vitro prosedürü ile elde edilirler



Aptamer Bazlı Aşılar

- Aptamer bazlı aşılar
 - ZXL1
 - *M.tuberculosis* Mannoza kaplı Lipoarabinomannan
 - BCG bağlanamaz
 - M.tb-Apt1 ve M.tb-Apt6
 - Asetohidroksi asit sentaz

TABLE 3 | Aptamers developed for diagnosis and therapeutic applications in tuberculosis.

S. No.	Aptamer	Type	Organism	Target	Reference
For Diagnosis					
1.	CE24 CE15	DNA	<i>Mtb</i> H ₃₇ Rv	CE protein	Tang et al., 2014
2.	CSIR.2.11	DNA	<i>Mtb</i>	CE protein	Rotherham et al., 2012
3.	MPT64-A1	DNA	<i>Mtb</i>	MPT64	Zhu et al., 2012
4.	G43 G78	RNA	<i>Mtb</i>	EsxG protein	Ngubane et al., 2014
5.	MA1	DNA	<i>Mtb</i>	Whole-bacterium	Aimali et al., 2015
6.	Aptamer 1	DNA	<i>Mtb</i>	Whole-bacterium	Chen et al., 2007
7.	Au-IDE/CFP10- ESAT6	DNA	<i>Mtb</i>	Whole-bacterium	He et al., 2016
For therapeutic					
8.	NK2	DNA	<i>Mtb</i> H37Rv	Whole-bacterium	Chen et al., 2007
9.	ZXL1	DNA	<i>Mtb</i> H37Rv	ManLAM	Pan et al., 2014
10.	M. tb -Apt1 M. tb -Apt8	DNA	<i>Mtb</i>	Acetylhydroxyacid synthase	Baig et al., 2015
11.	BM2	DNA	BOG	ManLAM	Sun et al., 2016
12.	T9	DNA	<i>Mtb</i> Beijing strains	ManLAM	Tang et al., 2016
13.	CD44-TA-SMP	-	<i>Mtb</i>	CD44 receptor	Leonard et al., 2017

PE/PPE protein aşıları

- PE: Prolin glutamat
- PPE: Prolin prolin glutamat
- Bu aile *M.tuberculosis* genomunun %10'unu temsil eder ve virülansta önemlidir
- PE4 :Th1 ve Th2 sitokinlerini indükler
- PPE57: TLR-2'ye bağlı bir Th1 aktivitesi sağlar
 - *M.tbc* ile infekte deney hayvanlarında BCG'ye kıyasla bakteri yükünü azalttığı

Sonuç

- Aşı geliştirme araştırmaları maliyetli, uzun süreli
 - Gelişmiş ülkelerin daha fazla katkı sağlaması gerekir
 - COVID-19 için etkili bir aşı geliştirilmesine 1 yılda 90 milyar dolar harcandı
 - Yeni tüberküloz aşılara 11 yılda 1.1 milyar dolar yatırım yapıldı
 - İmmünolojik sonuçların iyi olması kliniğe yansımayabilir
 - *M.tuberculosis*'in hücre içinde davranış değişikliğine sahip olabilecek birçok virülans faktörü vardır
 - Yeni çalışmalara ihtiyaç var
- Srivastava S et al. Vaccines 2023; 11:1013.*
- Zhuang L. et al. Vaccines 2023;1304.*

