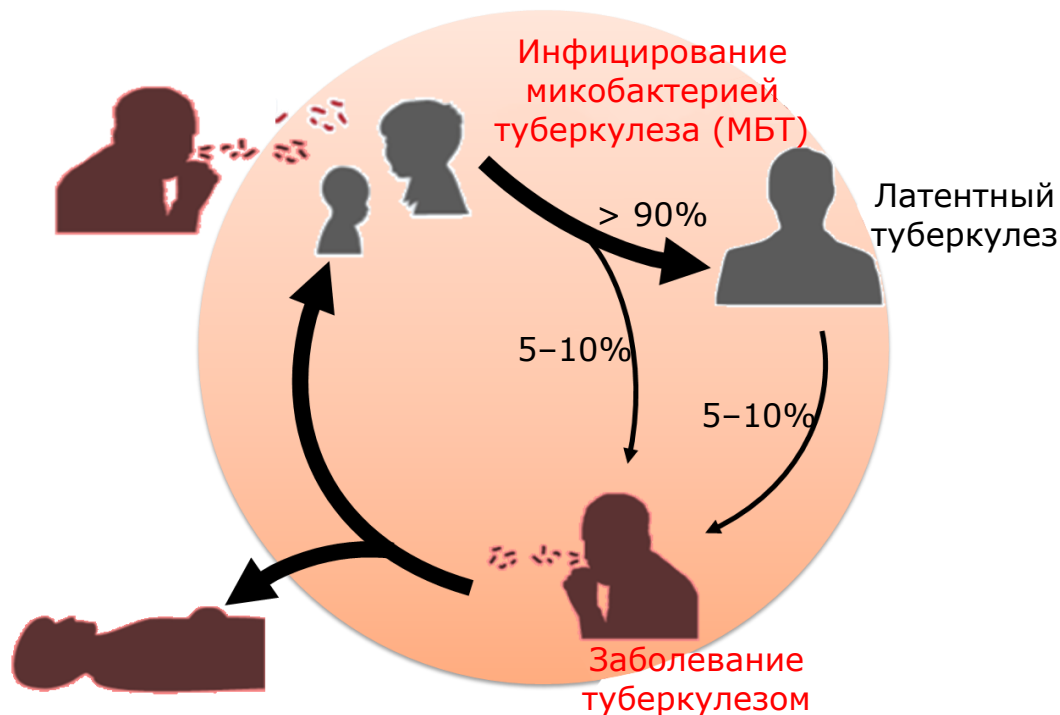

C-Tb

**Кожная проба нового поколения для
выявления туберкулеза**

Июнь 2021



Зачем диагностировать инфекцию МБТ/латентный туберкулез?



❑ Скрытый туберкулез протекает бессимптомно, но в 5–10 % случаев инфекция переходит в туберкулез (ТБ), который является заразным и требует лечения.

❑ Высокий фокус! Выявление инфекции МБТ/латентного туберкулеза является ключевым компонентом искоренения туберкулеза и одобрено ВОЗ.



C-Tb

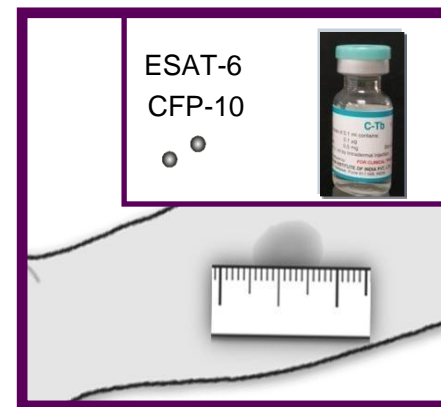
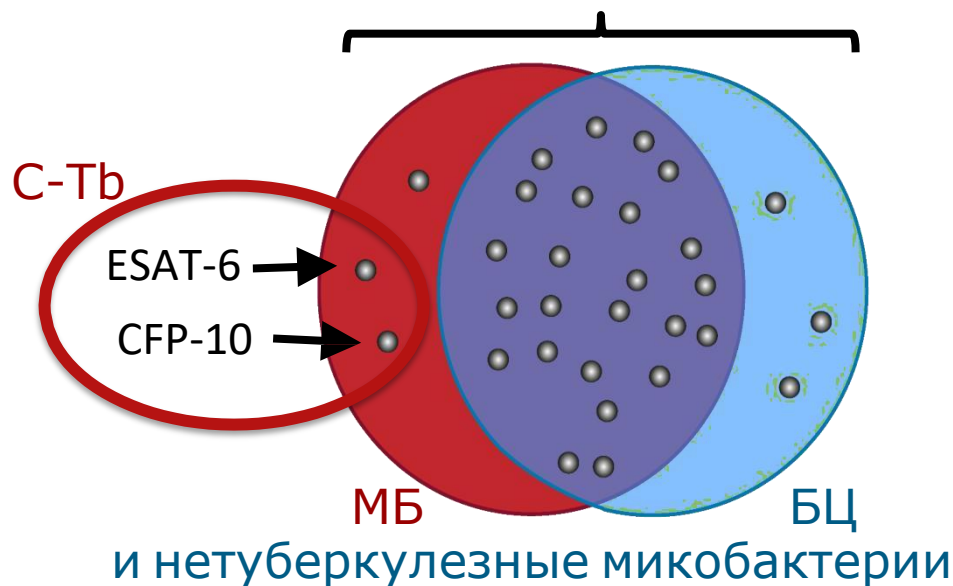
- ❑ **C-Tb** — это кожная проба нового поколения для выявления туберкулеза.
 - Прост в применении (удобный)
 - Пункт оказания помощи (на месте)
 - Специфичный тест (на основе антигенов МБТ ESAT-6 и CFP-10)
- ❑ C-Tb может служить отличным диагностическим тестом для менеджента латентного туберкулеза из-за его высокой специфичности для выявления заражения *микобактериями туберкулеза*.
 - Не зависит от статуса вакцинации БЦЖ
 - Простая замена для пробы Манту (туберкулиновая кожная проба) в пунктах оказания помощи (на местах)
- ❑ Рекомбинантные ESAT-6 и CFP-10, клонированные в *Lactococcus lactis*.
- ❑ Все клинические испытания проведены SSI в Великобритании, ЮАР и ЕС



C-Tb специфичен для Mtb

- ❑ **Туберкулиновая кожная проба** содержит грубую смесь антигенов, присутствующих в МБТ, БЦЖ и нетуберкулезных микобактериях
- ❑ **C-Tb и IGRA** содержат очищенные ESAT-6 и CFP-10
- ❑ **ESAT-6 и CFP-10 присутствуют только в МБТ**
- ❑ C-Tb сочетает в себе простоту кожной пробы с диагностической точностью анализа секреции гамма-интерферона

Туберкулиновая кожная проба



Сравнение тестов

	С-Ть	PPD (туберкулиновая кожная проба)	Анализ секретиции гамма-интерферона
Специфичность	Высокая, в том числе у вакцинированных БЦЖ	Низкая у вакцинированных БЦЖ	Высокая, в том числе у вакцинированных БЦЖ
Чувствительность	Высокая	Высокая	Высокая
Простота в применении	Удобство работы в полевых условиях, единый порог измерения обеспечивает простую интерпретацию теста	Удобство работы в полевых условиях, сложная интерпретация проб	Требуются лаборатории и инфраструктура
Стоимость пробы	Низкая	Низкая	Высокая
Производство	Надежное, с высокой продуктивностью, четко определенное и полностью охарактеризованное	Сложное, старый продукт	Сложное, многокомпонентное
Доступность	Возможны постоянные поставки в больших объемах	Непостоянное производство, частый глобальный дефицит	Доступно
Отдельные категории пациентов			
— Дети	Более надежный	Влияние только в молодом возрасте	Влияние только в молодом возрасте
– ВИЧ-инфицированные	Более надежный с низким уровнем CD4	Требуется информация о ВИЧ-статусе для правильной интерпретации	Влияния ВИЧ статуса и низкого уровня CD4



Информация о препарате

Название

- С-Тб

Качественный и количественный состав

- Одна доза (0,1 мл) содержит:
 - rdESAT-6: 50 нг
 - rCFP-10: 50 нг

Лекарственная форма

- Раствор для инъекций
- Прозрачный раствор, от бесцветного до бледно-желтого цвета

Показания к применению

- Диагностика заражения *Mycobacterium tuberculosis* у лиц в возрасте от 28 дней

Дозировка

- Дозировка 0,1 мл.

Способ применения

- С-Тб вводится внутрикожно по методу Манту

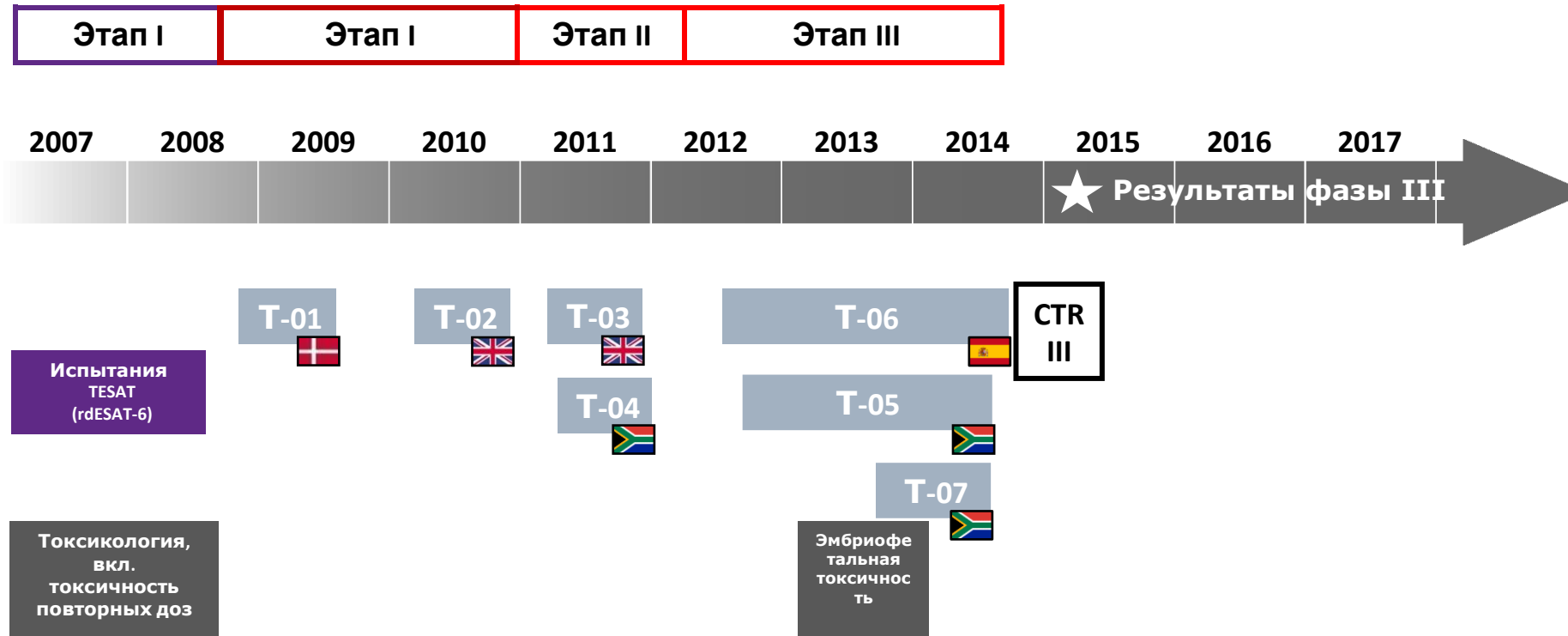
Интерпретация

- Индурация ≥ 5 мм считается положительным результатом теста, который указывает на инфекцию *Mycobacterium tuberculosis*

Отдельные категории пациентов

- ВИЧ-инфицированные люди
- Пациенты детского возраста

Клиническое исследование



СЕМЬ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3109 участников

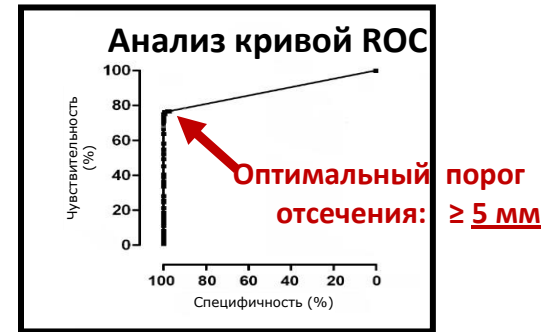
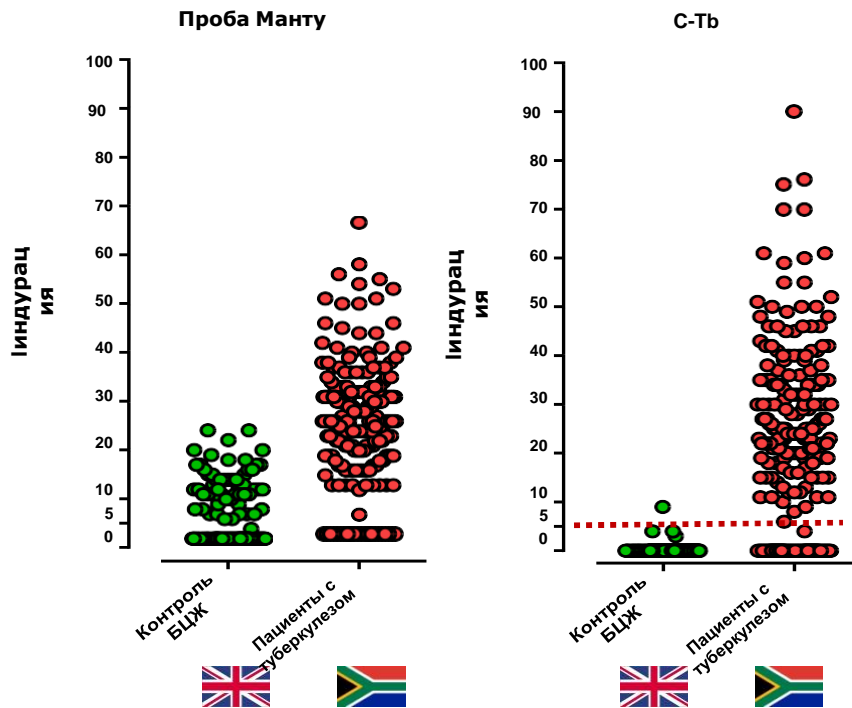
□ 723 ребенка

□ 498 ВИЧ-инфицированных



Порог С-Тб (исследования этапа II)

- Универсальный порог измерения 5 мм для С-Тб подтверждена в клинических испытаниях
- Высокая чувствительность и специфичность во всех целевых/рыночных сегментах



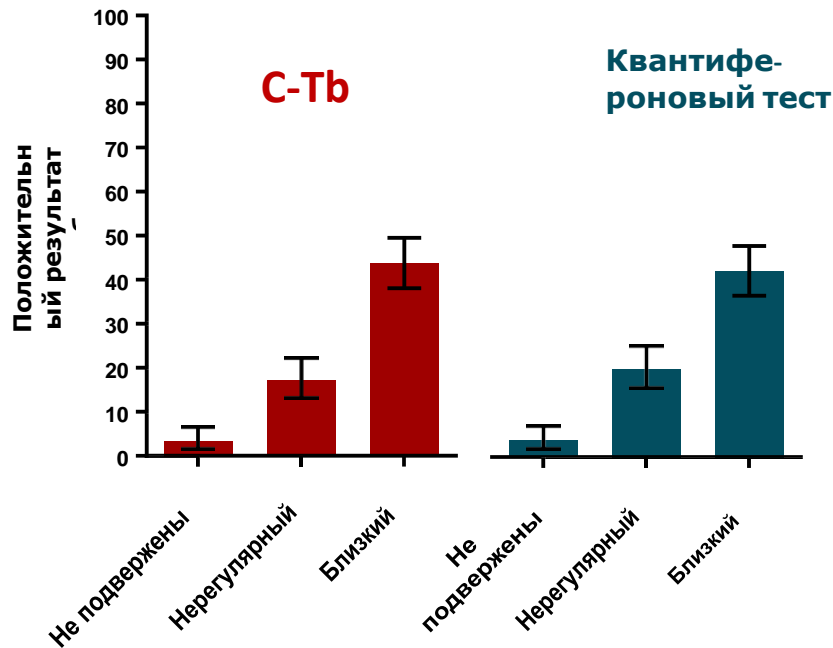
Контроль БЦЖ N = 153 (все ВИЧ-)
Пациенты с туберкулезом N = 241
(146 ВИЧ- и 95 ВИЧ+)

Аггербек и др., PlosOne 2013; Хофф и др., ERJ 2016

C-Tb в сравнении с QuantiFeron®

□ Чувствительность и специфичность C-Tb сопоставимы с наиболее точным диагностическим тестом *in vitro* в целевом сегменте на современном ключевом рынке: выявлении Mtb

Все участники (N = 834)



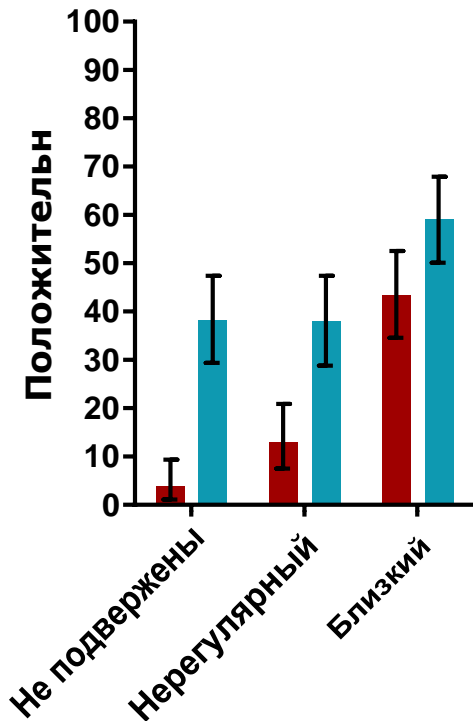
		Кв		Σ
		+	-	
C-Tb	+	162	22	184
	-	27	623	650
	Σ	189	645	834

$P = 0,5682$

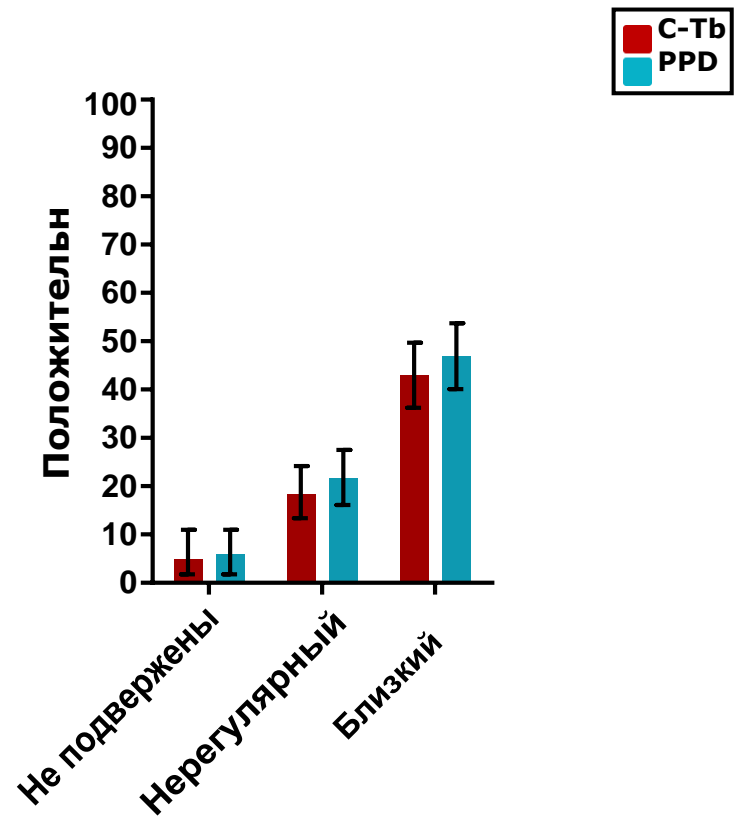
C-Tb специфичен для вакцинированных БЦЖ

- Предшествующая БЦЖ не влияет на C-Tb

Вакцинированные БЦЖ (N = 322)

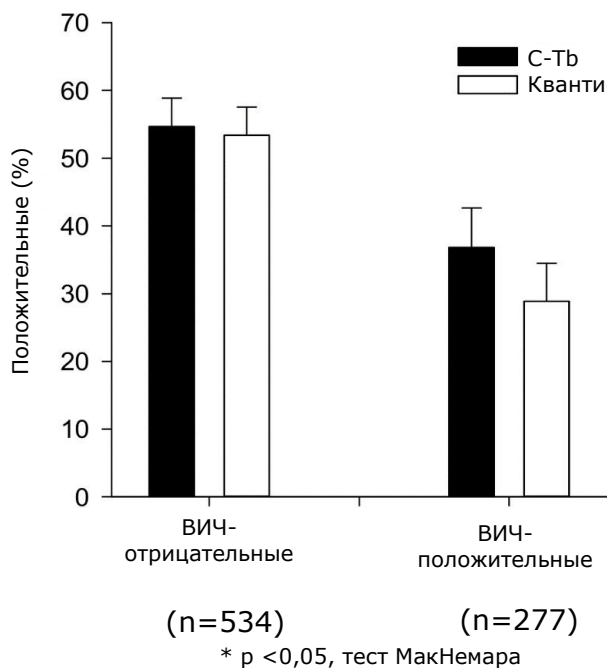


Невакцинированные БЦЖ (N = 505)

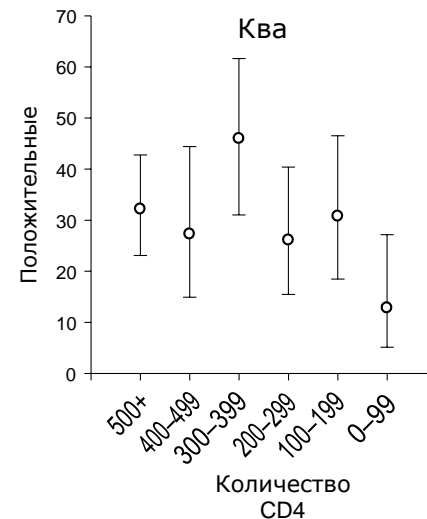
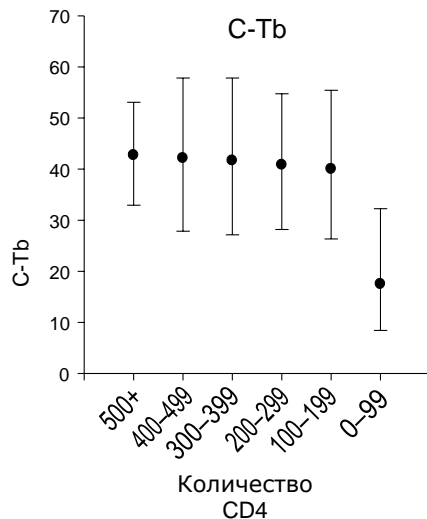


Надежность С-Тб у ВИЧ-инфицированных

- ❑ С-Тб имеет сопоставимый уровень положительности у ВИЧ инфицированных лиц с подозрением на туберкулез, но значительно более высокий уровень положительности у ВИЧ инфицированных по сравнению с квантифероновым тестом
- ❑ Показатели С-Тб выглядят устойчивыми у ВИЧ инфицированных с $CD4 > 100$ клеток/мкл

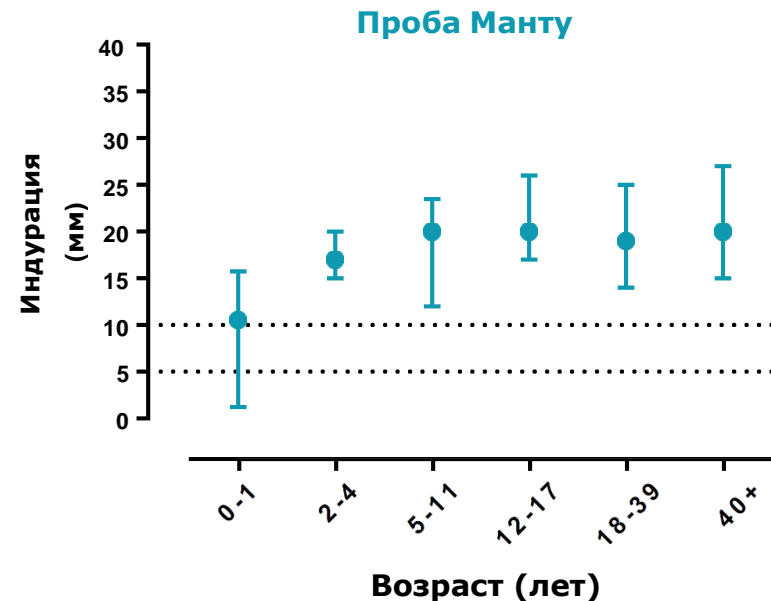
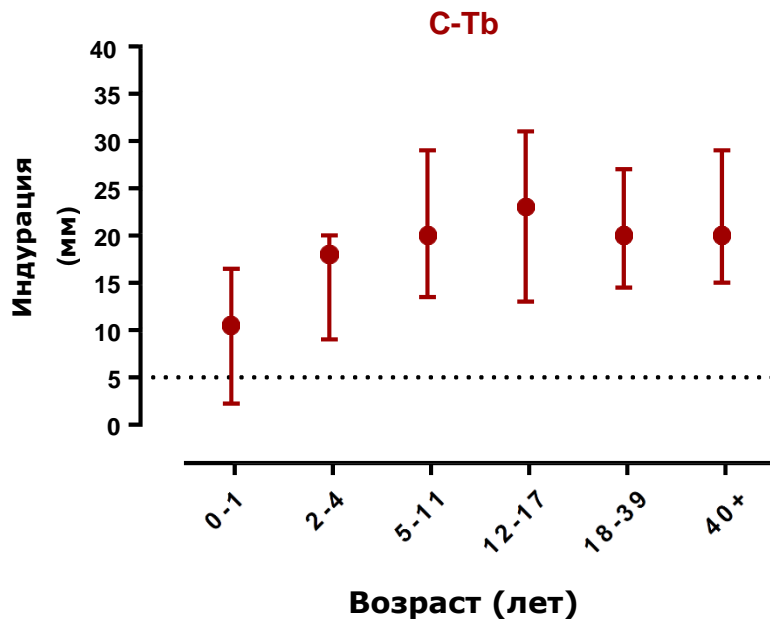


Положительные результаты ВИЧ, разделенные на количество Т-лимфоцитов



C-Tb надежен для использования у детей

- ❑ Влияние возраста на C-Tb меньше, чем на пробу Манту
- ❑ Универсальная граница измерения 5 мм для C-Tb приемлема для всех возрастных групп
- ❑ Мы наблюдали возрастное снижение чувствительности как к C-Tb, так и к пробе Манту детей <5 лет. Это было ожидаемо, поскольку у маленьких детей снижена способность к формированию иммунного ответа.



Aggerbaek, Dheda et al, представлено 2017

- Группы пациентов: 905 пациентов с симптомами активного туберкулеза, 185 детей в возрасте до 5 лет, которые контактировали с пациентом с активным туберкулезом, и 100 эндемичных контрольных пациентов
- Все участники с индукцией ≥ 1 мм сравнивались в разных возрастных группах (n = 523)

Краткие итоги

- ❑ Результаты теста C-Tb коррелируют с заражением *M. tuberculosis*
- ❑ C-Tb и квантифероновый тест имеют одинаковые показатели положительности
- ❑ Профиль безопасности C-Tb сопоставим с пробой Манту
- ❑ Отличные диагностические возможности у детей, подростков и взрослых
- ❑ Единый порог измерения, независящий от эндемичной ситуации и статуса болезни/вакцинации
- ❑ C-Tb обеспечивает эффективность, подобную анализу секретиции гамма-интерферона, в удобном для полевых условий формате кожных проб, используя универсальный 5-миллиметровый порог

OPEN ACCESS Freely available online
First-in-Man Open Clinical Trial of a Combined rESAT-6 and rCFP-10 Tuberculosis Specific Skin Test Reagent
Winnie Bergstedt¹, Pernille N. Tingskov², Birgit Thierry-Carstensen³, Soren T. Hoff⁴, Henrik Aggerbeck⁴, Vibeke G...
¹ Department of Vaccines, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark, ² Department of Vaccines, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark, ³ Department of Vaccines, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark, ⁴ Department of Vaccines, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark

OPEN ACCESS Freely available online
Randomised Clinical Trial Investigating the Specificity of a Novel Skin Test (C-Tb) for Diagnosis of *M. tuberculosis* Infection
Henrik Aggerbeck^{1*}, Rafaela Giermsa², Paul...
¹ Department of Vaccines, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark, ² Department of Vaccines, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark

Sensitivity of C-Tb: a novel RD-1-specific skin test for the diagnosis of tuberculosis

Soren T. Hoff², Jonathan G. Peter¹, Grant Theron¹, Mellissa Pascoe¹, Pernille N. Tingskov², Henrik Aggerbeck³, Daniel Kolbus³, Morten Ruhwald⁴, Peter Andersen^{2,4} and Keertan Dheda^{1,4}

Affiliations: ¹Lung Infection and Immunity Unit, Division of Pulmonology and UCT Lung Institute, Medicine, University of Cape Town, Cape Town, South Africa, ²Dept of Infectious Diseases Immunology, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark, ³Dept of Vaccine Development, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark, ⁴Joint senior authors.

Correspondence: Keertan Dheda, 147 Old Main Building, Grootte Schuur Hospital, Observatory 7925, South Africa. Email: keertan.dhedad@uct.ac.za

ABSTRACT C-Tb, a novel *Mycobacterium tuberculosis* and 6-kDa early secretory antigenic target culture filtrate protein (ESAT-6/CFP-10)-specific skin test, has high specificity in bacille Calmette-Guérin vaccinated healthy controls. However, the sensitivity of C-Tb has hitherto not been determined. The objective was to determine the sensitivity of C-Tb in patients with tuberculosis (TB) in comparison with the tuberculin skin test (TST) and QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT). C-Tb and TST were randomly administered in a double-blinded fashion to one or the other forearm in

Safety and efficacy of the C-Tb skin test to diagnose *Mycobacterium tuberculosis* infection, compared with an interferon γ release assay and the tuberculin skin test: a phase 3, double-blind, randomised, controlled trial

Morten Ruhwald¹, Henrik Aggerbeck², Rafaela Giermsa³, Soren T. Hoff⁴, José Villate⁵, Bettine Borregaard⁶, José A. Martínez, Ingrid Kramann, Arán Pineda, Luis L. Arribas, María Luisa de Souza Galvão, Francisco Sánchez, José Ángel Rodrigo-Peralta, Arístides Moguero, Javier Martínez-Lucas, María Victoria Tuñez, Virginia Leiro-Fernández, Joan P. Millet, Antonio Moreno, Nisarait Cobos, José M. Miró, Lilian Rodan, Angélica Orcau, Peter Andersen, Joan A. Cayá, the TSECC Working Group

Summary Background: Targeted screening and treatment of *Mycobacterium tuberculosis* infection substantially reduces the risk of developing active tuberculosis. C-Tb (Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark) is a novel specific skin test based on ESAT-6 and CFP10 antigens. We investigated the safety and diagnostic potential of C-Tb compared with established tests in the contact-tracing setting.

Methods: Negative controls, close contacts, occasional contacts, and patients with active pulmonary tuberculosis were enrolled at 13 centres in Spain. We compared C-Tb with the QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT) Qiagen, Hilden, Germany) interferon γ release assay (IGRA) and the purified protein derivative (PPD) RT 23 tuberculin skin test (TST) (Statens Serum Institut). All participants older than 5 years were tested with QFT. Some participants in the negative control group received C-Tb without the TST to test for potential interactions between C-Tb and PPD RT 23. The test were randomly assigned in blocks of ten and tested with both C-Tb and TST, with five in each block receiving injection of C-Tb in the right arm and the TST in the left arm and five vice versa. The primary and safety analyses were done in all participants randomly assigned to a group who received any test. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT01631266, and with EudraCT, number 2011-005637-36.

Findings: From July 24, 2012, to Oct 2, 2014, 979 participants were enrolled, of whom 263 were negative controls, 299 were occasional contacts, 316 were close contacts, and 101 were patients with tuberculosis. 978 (99%) participants completed the trial. Induration sizes were similar for C-Tb and TST, but TST positivity was affected by BCG vaccination status. We found a strong positive trend towards C-Tb test positivity with increasing risk of infection, from 3% in negative controls to 43% in occasional contacts, to 43% in close contacts. C-Tb and QFT results were concordant in 78% (94%) of 834 participants aged 5 years and older, and results did not differ significantly between exposure groups. The safety profile of C-Tb was similar to that for the TST.

Lancet Infect Dis 2017
Published Online
January 21, 2017
http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30486-2
See Online Comment
http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30486-2
M. Ruhwald MD, A. Martínez MD, J. A. Martínez MD, A. Rodríguez MD, J. A. Cayá MD, C. Borja MD, F. Sánchez MD, V. Leiro-Fernández MD, J. P. Millet MD, A. Moreno MD, N. Cobos MD, J. M. Miró MD, L. Rodan MD, A. Orcau MD, P. Andersen MD, J. P. Millet MD, A. Cayá MD, the TSECC Working Group

Регистрационные сроки – приблизительны

№ п/п	Агентство	Подача регистрационного досье	Утверждение
1	DCG (I)	Декабрь 2021 г. / январь 2022 г.	Июль / август 2022 г.
2	ВОЗ	Декабрь 2021 г. / январь 2022 г.	3 квартал 2022 г.
3	ЕС	3 квартал 2022 г.	3 квартал 2023 г.

** График производства и последующие регистрационные сроки при условии наличия средств DS и DP для С-Тб в условиях COVID-19*

- Стремясь внести свой вклад в искоренение туберкулеза во всем мире, мы планируем производить миллионы доз С-Тб и распространять его по всему миру экономически эффективным образом.
- Цена будет рассчитана после того, как коммерческие партии будут размещены на SI IPL.

Профиль компании SI IPL

- ❑ Крупнейший в мире производитель вакцин по количеству произведенных доз (> 1,6 млрд доз в год)
- ❑ За последние пять десятилетий SI IPL успешно расширила масштабы различных новаторских технологий/продуктов, достигнув огромной экономии за счет масштаба и, как следствие, оптимизации затрат.
- ❑ Вакцины SI IPL используются **более чем в 170 странах**
- ❑ **65 %** детей получили хотя бы одну вакцину произведенную SI IPL
- ❑ Это наша филантропическая философия и **«наше стремление сделать качественные вакцины более доступными во всем мире, потому что мы твердо верим, что здоровье должно быть правом каждого ребенка»**



Основные

- **MenAfrivac:** резкое сокращение смертности от менингита группы А в Африке к югу от Сахары
- **Корь:** предотвращение более 24 миллионов случаев смерти
- **Краснуха:** ликвидация краснухи в панамериканских странах
- **Вакцины против дифтерии, столбняка, коклюша, гемофильского гриппа типа b, гепатита В, ASVS и антисыворотки** — бесчисленное количество жизней спасено в развивающихся странах
- **Туберкулез** — более 90 % поставок БЦЖ в мире
- **27 вакцин, преквалифицированных ВОЗ** — самое большое количество в мире



Спасибо!



SERUM INSTITUTE OF INDIA PVT. LTD.

Cyrus Poonawalla Group



Конфиденц