

SARS-CoV-2 Gripe HB ROTAVIRUS Meningococos C y ACWY VARICELA VNC RV NEUMOCO VRS VAR DTPa HEPATITIS B MenC Hib Tdap VPI

XV JORNADAS DE INMUNIZACIONES **AEP**  
GIRONA, 5 Y 6 DE ABRIL DE 2024
 vacunasaep.org

SARS-CoV-2 Gripe HB ROTAVIRUS Meningococos C y ACWY VARICELA VNC RV NEUMOCO VRS VAR DTPa HEPATITIS B MenC Hib Tdap VPI

MESA 2. VIEJOS CONOCIDOS QUE SIGUEN ENTRE NOSOTROS
 5 Abril 2024



TUBERCULOSIS, SIEMPRE A LA COLA

MTBVAC

MTBVAC



Carlos Martín
 Universidad de Zaragoza
 carlos@unizar.es



European Commission



National Institutes of Health

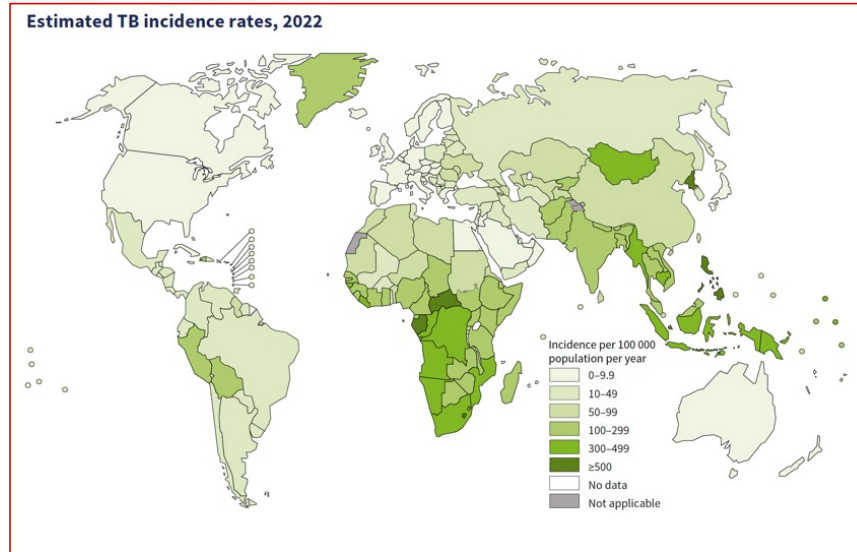


EDCTP

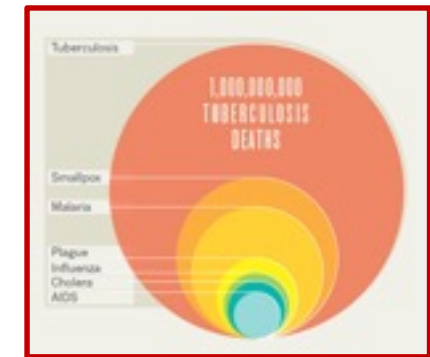
European and Developing Countries Clinical Trials



TUBERCULOSIS ONE OF THE DEADLIEST INFECTIOUS DISEASE OF OUR TIME!



TUBERCULOSIS



1.000 Millones de MUERTES POR TB ESTIMADAS ÚLTIMOS 200 AÑOS
Paulson Nature 2013

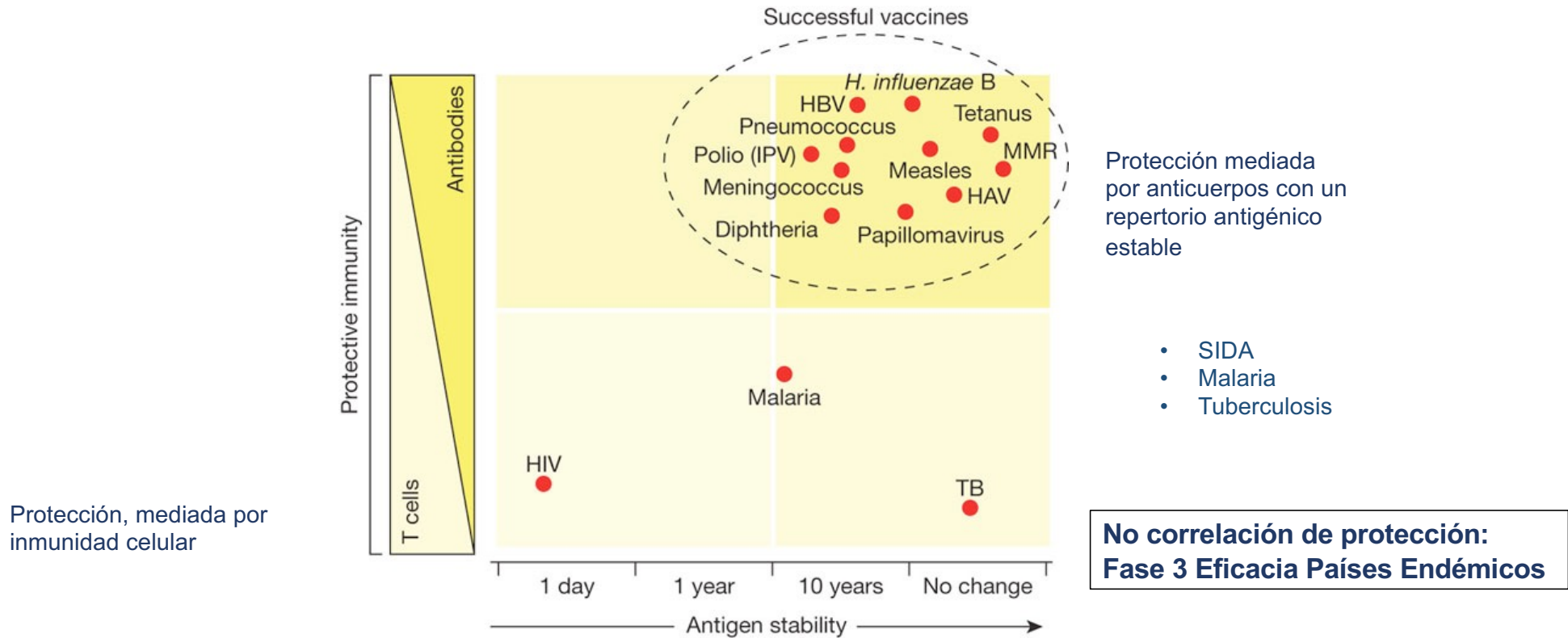
2022. ≈ 1.3 Millions of deaths caused by TB
≈ 10.6 TB Millions of new cases of

TODAY + 2.000 MILLIONS OF PEOPLE HAVE BEEN IN CONTACT WITH *Mycobacterium tuberculosis*

XV JORNADAS DE INMUNIZACIONES | AEP | GIRONA, 5 Y 6 DE ABRIL DE 2024 | vacunasaep.org

Rotavirus, Sarampión, rubéola y parotiditis, Gripe, COVID-19, Meningococos C y ACWY, Varicela, VNC, Hib, DTPa, Hepatitis B, Neumococo, VRS, VPI, MenACWY, Hib, Tdap, VPI, Poliomielitis.

¿PORQUE EL ENCONTRAR NUEVAS VACUNAS CONTRA LA TUBERCULOSIS SIGUE EN LA COLA ?



DISCOVERY

BCG / MTBVAC: del Laboratorio a los Ensayos Clínicos



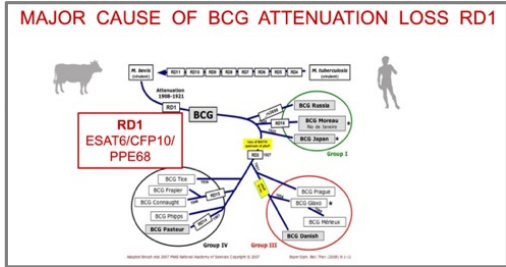
Estudios Preclínicos: ratones, cobayas, vacas, conejos ... Ensayo Clínico 1921-1926

BCG

BCG (Bacille Calmette Guérin) 100 años UNICA AUTORIZADA HOY EN USO

M. bovis

Atenuación tras 230 pases entre los años 1908 / 1921



Estudios Preclínicos: ratones Cobayas Primates

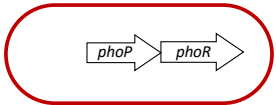
MTBVAC

MTBVAC (Mycobacterium Tuberculosis VACCINE) Estudios Preclínicos, First in Human 2012

M. tuberculosis

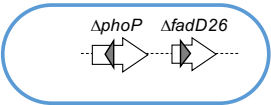
Atenuada por Ingeniería Genética 1999 / 2012 primera vez en humanos

M. tuberculosis Mt103
Lineage 4 clinical isolate



2000-2008
Universidad Zaragoza

MTBVAC



2008-present
BIOFABRI



DIVERSIDAD DE LOS DIFERENTES CANDIDATOS A VACUNA TUBERCULOSIS EN ENSAYOS CLINICOS

SUBUNITS						WHOLE CELL MYCOBACTERIA										
mRNA		VIRAL VECTORED				ADJUVANTED					INACTIVATED			LIVE ATTENUATED		
BNT164a1	BNT164b1	Ad Ag85A	ChAdOx MVA 85A	TB/Flu01L	TB/Flu04L	M72/AS01E	H56:IC31	GamTBVac	AEC/BC02	ID93/GLASE	MIP	DAR-901	RUTI	BCG revaccinator	VPM1002	MTBVAC
<i>M. tuberculosis</i>	<i>M. tuberculosis</i>	<i>M. tuberculosis</i>	<i>M. tuberculosis</i>	<i>M. tuberculosis</i>	<i>M. tuberculosis</i>	<i>M. tuberculosis</i>	<i>M. tuberculosis</i>	<i>M. tuberculosis</i>	<i>M. tuberculosis</i>	<i>M. tuberculosis</i>	<i>M. indicus pranii</i>	<i>M. vaccae</i> <i>M. obuense</i>	<i>M. tuberculosis</i> (fragments)	<i>M. bovis</i>	<i>M. bovis</i>	<i>M. tuberculosis</i>
Synthetic multi-antigenic mRNA	Synthetic multi-antigenic mRNA	Adenovirus	Chimpanzee Adenovirus +MVA	Influenza virus	Influenza virus	AS01E 3-O-desacyl-4'-MPL and saponin QS-21	IC31® antibacterial peptide and a synthetic oligonucleotide	DEAE-dextran core and CpG oligonucleotide	CpG oligonucleotide and aluminium salt	GLA-SE Glucopyranosyl Lipid A (GLA), in oil-in-water emulsion (SE)						
?	?	Ag85A	Ag85A	ESAT-6	ESAT-6 Ag85A	Rv0125 Rv1196	ESAT-6 Rv2660 Ag85B	ESAT-6 CFP-10 Ag85A	ESAT-6 CFP-10 Ag85B	Rv3620 Rv3619 Rv2608 Rv1813	?	?	?	Epitopes in RD regions absent	Epitopes in RD regions absent	Whole antigen repertoire <i>M.tb</i>
?	?	epitope content														



Bill & Melinda Gates Medical Research Institute (MRI)

Update on TB Vaccine Pipeline. Jesús Gonzalo: Martin et al Applied Sciences 2020. modified by Juan Calvet

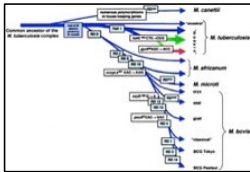
XV JORNADAS DE INMUNIZACIONES | AEP | GIRONA, 5 Y 6 DE ABRIL DE 2024 | vacunasaep.org

Rotavirus, Gripe, Meningococos C y ACWY, Varicela, Hepatitis B, Poliomielitis, Hib, DTPa, MCV, VPI, etc.

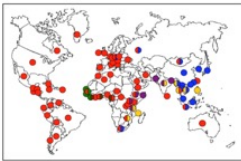
RACIONAL PARA EL DESARROLLO DE MTBVAC

Siguiendo los “Principios de Pasteur” para vacunas vivas atenuadas

1.- Atenuación del Patógeno de origen Humano



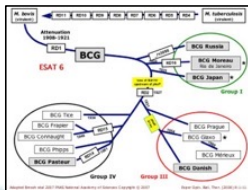
2.- Selección de una cepa clínica de *M. tuberculosis* ampliamente distribuida (Linaje 4 Europa, África, América)



phoP *fadD26*



3.- ¿Que genes Inactivar?



4.- No subcultivar en laboratorio: Socio Industrial



Sarampión, rubéola y parotiditis
SARS-CoV-2
Gripe
Haemophilus influenzae tipo b
Rotavirus
HB
MenC
MenB
MenA
MenD
MenE
MenF
MenG
MenH
MenI
MenJ
MenK
MenL
MenM
MenN
MenO
MenP
MenQ
MenR
MenS
MenT
MenU
MenV
MenW
MenX
MenY
MenZ
MenAA
MenAB
MenAC
MenAD
MenAE
MenAF
MenAG
MenAH
MenAI
MenAJ
MenAK
MenAL
MenAM
MenAN
MenAO
MenAP
MenAQ
MenAR
MenAS
MenAT
MenAU
MenAV
MenAW
MenAX
MenAY
MenAZ
MenBA
MenBB
MenBC
MenBD
MenBE
MenBF
MenBG
MenBH
MenBI
MenBJ
MenBK
MenBL
MenBM
MenBN
MenBO
MenBP
MenBQ
MenBR
MenBS
MenBT
MenBU
MenBV
MenBW
MenBX
MenBY
MenBZ
MenCA
MenCB
MenCC
MenCD
MenCE
MenCF
MenCG
MenCH
MenCI
MenCJ
MenCK
MenCL
MenCM
MenCN
MenCO
MenCP
MenCQ
MenCR
MenCS
MenCT
MenCU
MenCV
MenCW
MenCX
MenCY
MenCZ
MenDA
MenDB
MenDC
MenDD
MenDE
MenDF
MenDG
MenDH
MenDI
MenDJ
MenDK
MenDL
MenDM
MenDN
MenDO
MenDP
MenDQ
MenDR
MenDS
MenDT
MenDU
MenDV
MenDW
MenDX
MenDY
MenDZ
MenEA
MenEB
MenEC
MenED
MenEE
MenEF
MenEG
MenEH
MenEI
MenEJ
MenEK
MenEL
MenEM
MenEN
MenEO
MenEP
MenEQ
MenER
MenES
MenET
MenEU
MenEV
MenEW
MenEX
MenEY
MenEZ
MenFA
MenFB
MenFC
MenFD
MenFE
MenFF
MenFG
MenFH
MenFI
MenFJ
MenFK
MenFL
MenFM
MenFN
MenFO
MenFP
MenFQ
MenFR
MenFS
MenFT
MenFU
MenFV
MenFW
MenFX
MenFY
MenFZ
MenGA
MenGB
MenGC
MenGD
MenGE
MenGF
MenGG
MenGH
MenGI
MenGJ
MenGK
MenGL
MenGM
MenGN
MenGO
MenGP
MenGQ
MenGR
MenGS
MenGT
MenGU
MenGV
MenGW
MenGX
MenGY
MenGZ
MenHA
MenHB
MenHC
MenHD
MenHE
MenHF
MenHG
MenHH
MenHI
MenHJ
MenHK
MenHL
MenHM
MenHN
MenHO
MenHP
MenHQ
MenHR
MenHS
MenHT
MenHU
MenHV
MenHW
MenHX
MenHY
MenHZ
MenIA
MenIB
MenIC
MenID
MenIE
MenIF
MenIG
MenIH
MenII
MenIJ
MenIK
MenIL
MenIM
MenIN
MenIO
MenIP
MenIQ
MenIR
MenIS
MenIT
MenIU
MenIV
MenIW
MenIX
MenIY
MenIZ
MenJA
MenJB
MenJC
MenJD
MenJE
MenJF
MenJG
MenJH
MenJI
MenJJ
MenJK
MenJL
MenJM
MenJN
MenJO
MenJP
MenJQ
MenJR
MenJS
MenJT
MenJU
MenJV
MenJW
MenJX
MenJY
MenJZ
MenKA
MenKB
MenKC
MenKD
MenKE
MenKF
MenKG
MenKH
MenKI
MenKJ
MenKK
MenKL
MenKM
MenKN
MenKO
MenKP
MenKQ
MenKR
MenKS
MenKT
MenKU
MenKV
MenKW
MenKX
MenKY
MenKZ
MenLA
MenLB
MenLC
MenLD
MenLE
MenLF
MenLG
MenLH
MenLI
MenLJ
MenLK
MenLL
MenLM
MenLN
MenLO
MenLP
MenLQ
MenLR
MenLS
MenLT
MenLU
MenLV
MenLW
MenLX
MenLY
MenLZ
MenMA
MenMB
MenMC
MenMD
MenME
MenMF
MenMG
MenMH
MenMI
MenMJ
MenMK
MenML
MenMM
MenMN
MenMO
MenMP
MenMQ
MenMR
MenMS
MenMT
MenMU
MenMV
MenMW
MenMX
MenMY
MenMZ
MenNA
MenNB
MenNC
MenND
MenNE
MenNF
MenNG
MenNH
MenNI
MenNJ
MenNK
MenNL
MenNM
MenNN
MenNO
MenNP
MenNQ
MenNR
MenNS
MenNT
MenNU
MenNV
MenNW
MenNX
MenNY
MenNZ
MenOA
MenOB
MenOC
MenOD
MenOE
MenOF
MenOG
MenOH
MenOI
MenOJ
MenOK
MenOL
MenOM
MenON
MenOO
MenOP
MenOQ
MenOR
MenOS
MenOT
MenOU
MenOV
MenOW
MenOX
MenOY
MenOZ
MenPA
MenPB
MenPC
MenPD
MenPE
MenPF
MenPG
MenPH
MenPI
MenPJ
MenPK
MenPL
MenPM
MenPN
MenPO
MenPP
MenPQ
MenPR
MenPS
MenPT
MenPU
MenPV
MenPW
MenPX
MenPY
MenPZ
MenQA
MenQB
MenQC
MenQD
MenQE
MenQF
MenQG
MenQH
MenQI
MenQJ
MenQK
MenQL
MenQM
MenQN
MenQO
MenQP
MenQQ
MenQR
MenQS
MenQT
MenQU
MenQV
MenQW
MenQX
MenQY
MenQZ
MenRA
MenRB
MenRC
MenRD
MenRE
MenRF
MenRG
MenRH
MenRI
MenRJ
MenRK
MenRL
MenRM
MenRN
MenRO
MenRP
MenRQ
MenRR
MenRS
MenRT
MenRU
MenRV
MenRW
MenRX
MenRY
MenRZ
MenSA
MenSB
MenSC
MenSD
MenSE
MenSF
MenSG
MenSH
MenSI
MenSJ
MenSK
MenSL
MenSM
MenSN
MenSO
MenSP
MenSQ
MenSR
MenSS
MenST
MenSU
MenSV
MenSW
MenSX
MenSY
MenSZ
MenTA
MenTB
MenTC
MenTD
MenTE
MenTF
MenTG
MenTH
MenTI
MenTJ
MenTK
MenTL
MenTM
MenTN
MenTO
MenTP
MenTQ
MenTR
MenTS
MenTT
MenTU
MenTV
MenTW
MenTX
MenTY
MenTZ
MenUA
MenUB
MenUC
MenUD
MenUE
MenUF
MenUG
MenUH
MenUI
MenUJ
MenUK
MenUL
MenUM
MenUN
MenUO
MenUP
MenUQ
MenUR
MenUS
MenUT
MenUU
MenUV
MenUW
MenUX
MenUY
MenUZ
MenVA
MenVB
MenVC
MenVD
MenVE
MenVF
MenVG
MenVH
MenVI
MenVJ
MenVK
MenVL
MenVM
MenVN
MenVO
MenVP
MenVQ
MenVR
MenVS
MenVT
MenVU
MenVV
MenVW
MenVX
MenVY
MenVZ
MenWA
MenWB
MenWC
MenWD
MenWE
MenWF
MenWG
MenWH
MenWI
MenWJ
MenWK
MenWL
MenWM
MenWN
MenWO
MenWP
MenWQ
MenWR
MenWS
MenWT
MenWU
MenWV
MenWW
MenWX
MenWY
MenWZ
MenXA
MenXB
MenXC
MenXD
MenXE
MenXF
MenXG
MenXH
MenXI
MenXJ
MenXK
MenXL
MenXM
MenXN
MenXO
MenXP
MenXQ
MenXR
MenXS
MenXT
MenXU
MenXV
MenXW
MenXX
MenXY
MenXZ
MenYA
MenYB
MenYC
MenYD
MenYE
MenYF
MenYG
MenYH
MenYI
MenYJ
MenYK
MenYL
MenYM
MenYN
MenYO
MenYP
MenYQ
MenYR
MenYS
MenYT
MenYU
MenYV
MenYW
MenYX
MenYY
MenYZ
MenZA
MenZB
MenZC
MenZD
MenZE
MenZF
MenZG
MenZH
MenZI
MenZJ
MenZK
MenZL
MenZM
MenZN
MenZO
MenZP
MenZQ
MenZR
MenZS
MenZT
MenZU
MenZV
MenZW
MenZX
MenZY
MenZZ

XV JORNADAS DE INMUNIZACIONES | **AEP** | **vacunas aep.org**
GIRONA, 5 Y 6 DE ABRIL DE 2024

DISCOVERY

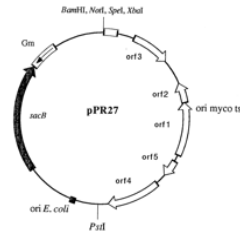
PRECLINICAL DEVELOPMENT

AÑOS 80's :DESARROLLO DE LAS HERRAMIENTAS GENETICAS PARA *Mycobacterium tuberculosis*

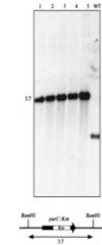
Brigitte Gicquel & col PNAS 1997



INSTITUT PASTEUR



Counter selective vectors Ts-sacB

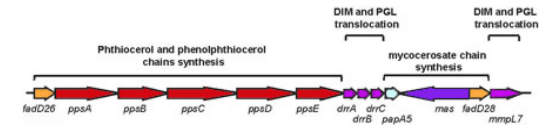


INACTIVACIÓN DE GENES
Recombinación Homóloga *M. tuberculosis*

PDIM : Phthiocerol Dimycocerosates : FACTOR DE VIRULENCIA MAYOR en in *M. tuberculosis*

Transposon mutagenesis for studying virulence *in vivo* BalBC mice

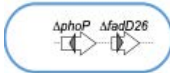
- Camacho *et al. Mol Microbiol.* 1999
- Cox *et al. Nature* 1999



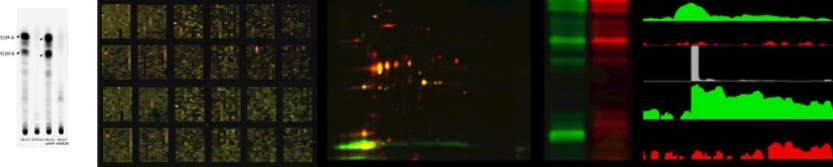
DISCOVERY **PRECLINICAL DEVELOPMENT**

DIFERENCIAS MAYORES *M. tuberculosis* / MTBVAC

Jesús Gonzalo. Modified from Broset E. et al. mBio 2015. Pérez et al Molecular Therapy: Nucleic Acids 2022



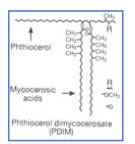
MTBVAC: Deletions *phoP* + *fadD26* (PhoP- PDIM-)



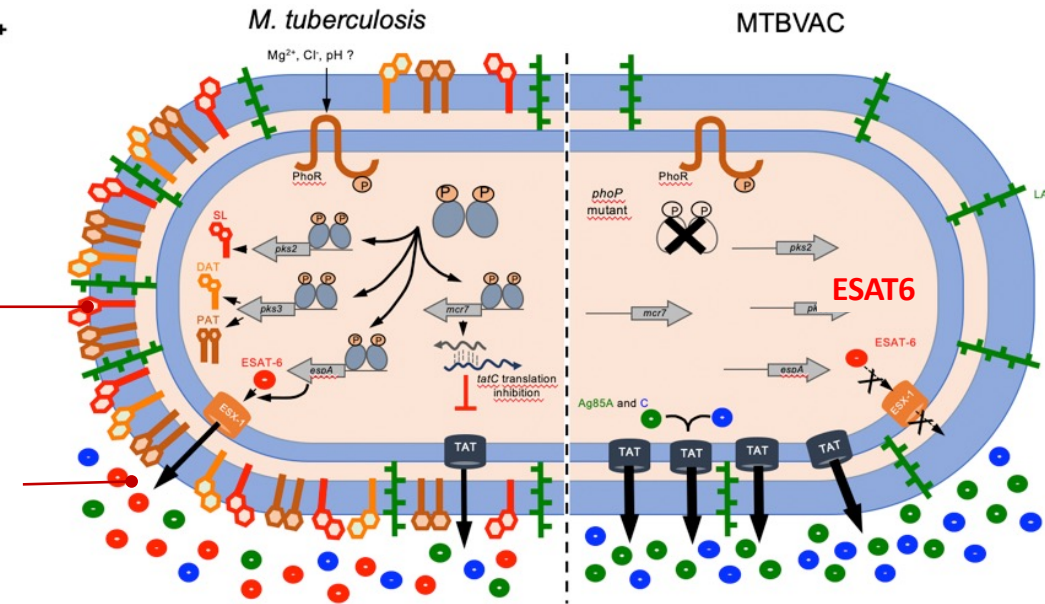
LIPIDOMICS - TRANSCRIPTOMICS - PROTEOMICS - METABOLOMICS



JESÚS GONZALO



PDIM +



PDIM-



↑↑ Innate immune responses



↑↑ Antigen recognition



- Sulfolipid
- Di-acil-trehalose
- Poly-acil-trehalose
- Lipoarabinomannan
- Phthiocerol dimycoesterate
- ESAT-6
- Antigen 85 A
- Antigen 85 C

↓ immune responses
 ↑↑ cough stimulus
 ↑↑ virulence

Phagosomal rupture
 Escape to the cytosol

XV JORNADAS DE INMUNIZACIONES **AEP** GIRONA, 5 Y 6 DE ABRIL DE 2024 vacunas.aep.org

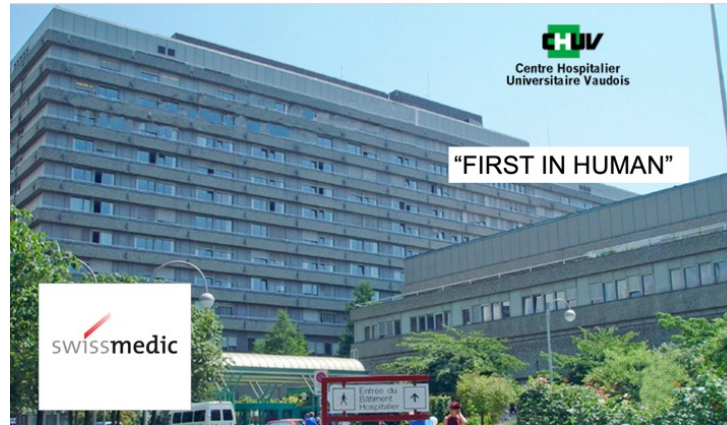
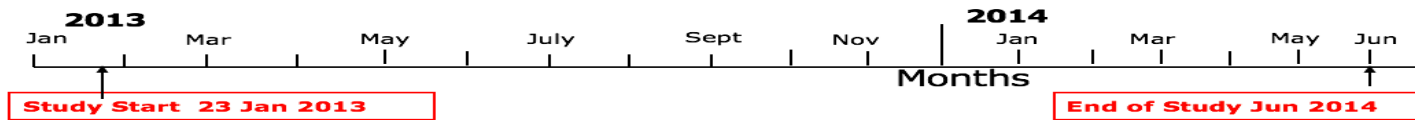
Fase 1a

Fase 1b

Fase 2

Fase 3

Estudio de escalado de dosis de MTBVAC para evaluar la seguridad e inmunogenicidad en adultos sanos (no BCG, VIH-) en comparación con BCG



"FIRST IN HUMAN"



36 Adultos Sanos (18-45, PPD-, BCG-, HIV-)

	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 3
BCG	5x10 ⁵ (n=3)	5x10 ⁵ (n=3)	5x10 ⁵ (n=3)
MTBVAC	5x10 ³ (n=9)	5x10 ⁴ (n=9)	5x10 ⁵ (n=9)



BIOFABRI

XV JORNADAS DE INMUNIZACIONES AEP
GIRONA, 5 Y 6 DE ABRIL DE 2024
vacunas.aep.org

Bar chart showing various vaccines: Sars-CoV-2, Gripe, HB, ROTAVIRUS, Meningococos C y ACWY, VARICELA, VNCr, NEUMOCOLO VRS, DTPa, HEPATITIS B, MenACWY, Hib, Tdap, VPI, Poliomielitis, etc.

Fase 1a

Fase 1b

Fase 2

Fase 3



36 Adultos Sanos (18-45 y, PPD-, BCG-, HIV-)

	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3
BCG	5x10 ⁵ (n=3)	5x10 ⁵ (n=3)	5x10 ⁵ (n=3)
MTBVAC	5x10 ³ (n=9)	5x10 ⁴ (n=9)	5x10 ⁵ (n=9)

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 Retby, Katia Jaton, Laure Vallotton, Catherine Lazor-Blanchet, Juana Doce, Eugenia Puentes, Dessislava Marinova, Nacho Aguilo, Carlos Martin*

Lancet Respir Med. 2015

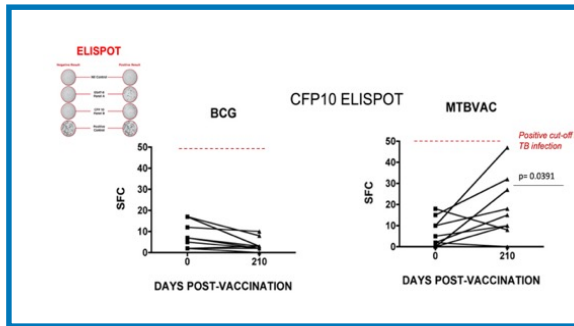
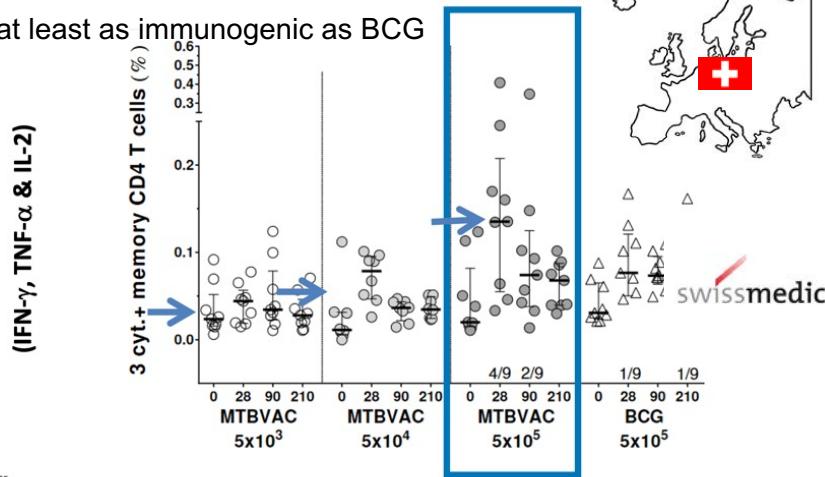


- OBJETIVO PRIMARIO : Seguridad similar to BCG
- OBJECTIVO SECUNDARIO : Immunogenogenicidad

Induce una dosis-respuesta contra antígenos TB (células T CD4) pico D28



MTBVAC was at least as immunogenic as BCG



SignifAumento significativo de células productoras IFN- γ -Eestimuladas con CFP10 en los vacunados con MTBVAC respecto vacunados con BCG

XV JORNADAS DE INMUNIZACIONES AEP

GIRONA, 5 Y 6 DE ABRIL DE 2024

vacunas.aep.org

Rotavirus, rubéola y parotiditis

SARS-CoV-2 Gripe

Rotavirus

Meningococos C y ACWY

Varicela

Neumococo

Difteria, tétanos y tosferina

Hepatitis B

Hib

Tdap

VPI

Polio

Fase 1a

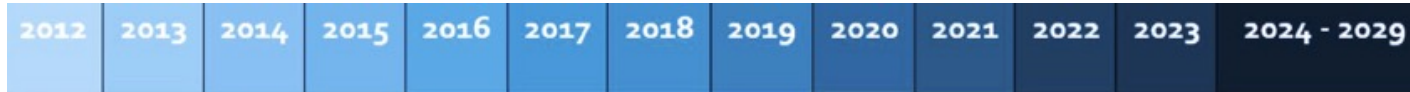
Fase 1b

Fase 2

Fase 3



PLAN DE DESARROLLO CLÍNICO MTBVAC EN RECIÉN NACIDOS::



36 Recién Nacidos

Fase 1b



99 Recién Nacidos

Fase 2



7.120 Recién Nacidos

Fase 3



XV JORNADAS DE INMUNIZACIONES **AEP** GIRONA, 5 Y 6 DE ABRIL DE 2024 vacunas.aep.org

Sarampión, rubéola y parotiditis
 SARS-CoV-2 Gripe H3N2
 Meningococos C y ACWY
 NEUMOCOCO VRS
 VPI * Difteria, tétanos y tosferina

Haemophilus influenzae tipo b
 ROTAVIRUS
 HIB
 MENC
 VPI * Difteria, tétanos y tosferina

Sarampión, rubéola y parotiditis
 SARS-CoV-2 Gripe H3N2
 Meningococos C y ACWY
 NEUMOCOCO VRS
 VPI * Difteria, tétanos y tosferina

Haemophilus influenzae tipo b
 ROTAVIRUS
 HIB
 MENC
 VPI * Difteria, tétanos y tosferina

Sarampión, rubéola y parotiditis
 SARS-CoV-2 Gripe H3N2
 Meningococos C y ACWY
 NEUMOCOCO VRS
 VPI * Difteria, tétanos y tosferina

Haemophilus influenzae tipo b
 ROTAVIRUS
 HIB
 MENC
 VPI * Difteria, tétanos y tosferina

Sarampión, rubéola y parotiditis
 SARS-CoV-2 Gripe H3N2
 Meningococos C y ACWY
 NEUMOCOCO VRS
 VPI * Difteria, tétanos y tosferina

Haemophilus influenzae tipo b
 ROTAVIRUS
 HIB
 MENC
 VPI * Difteria, tétanos y tosferina

Sarampión, rubéola y parotiditis
 SARS-CoV-2 Gripe H3N2
 Meningococos C y ACWY
 NEUMOCOCO VRS
 VPI * Difteria, tétanos y tosferina

Haemophilus influenzae tipo b
 ROTAVIRUS
 HIB
 MENC
 VPI * Difteria, tétanos y tosferina

Fase 1a

Fase 1b

Fase 2

Fase 3

ESTUDIO DE SEGURIDAD E INMUNOGENICIDAD DE ESCALADO DE DOSIS EN RECIÉN NACIDOS, CON BRAZO DE SEGURIDAD EN ADULTOS



18 adultos

BCG
(n=9)
 5×10^5

MTBVAC
(n=9)
 5×10^5



36 recién nacidos

Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 3	BCG
2.5×10^5 (n=3)	2.5×10^5 (n=3)	2.5×10^5 (n=3)	MTBVAC
2.5×10^3 (n=9)	2.5×10^4 (n=9)	2.5×10^5 (n=9)	



Fase 1a

Fase 1b

Fase 2

Fase 3



Tameris et al Lancet Respir Med 2019

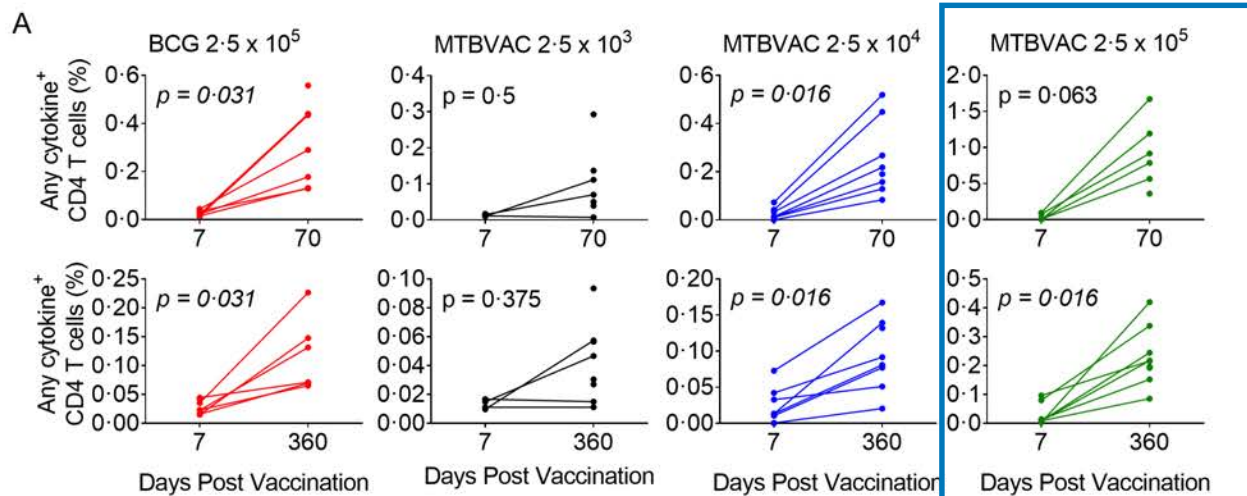
Live-attenuated *Mycobacterium tuberculosis* vaccine MTBVAC versus BCG in adults and neonates: a randomised controlled, double-blind dose-escalation trial



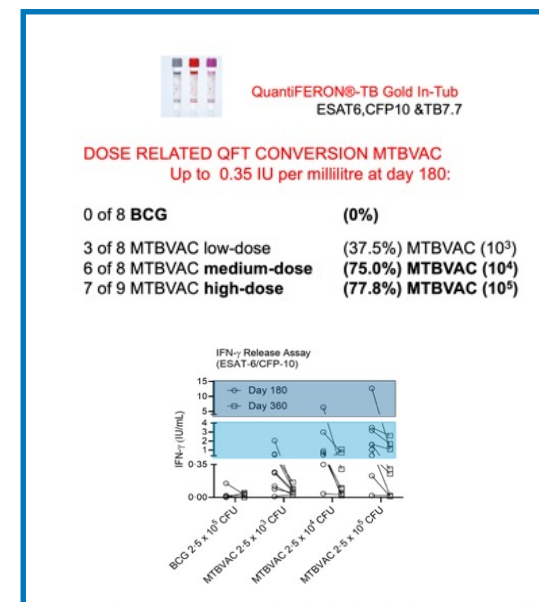
Michele Tameris*, Helen Mearns*, Adam Penn-Nicholson, Yolande Gregg, Nicole Bilek, Simbarashe Mabwe, Hennie Goldenhuys, Justin Shenje, Angelique Kany Kany Luabeya, Ingrid Murillo, Juana Doce, Nacho Aguila, Dessislava Marinova, Eugenia Puentes, Esteban Rodriguez, Jesús Gonzalo-Asensio, Bernard Fritzell,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

- OBJETIVO PRIMARIO : Seguridad similar to BCG
- OBJECTIVO SECUNDARIO : Immunogenicidad

Induce una dosis-respuesta contra antigenosa TB antigens (células T CD4) pico D70 D70 y D360 superior a BCG



QFT (ESAT6, CFP10) specific response in MTBVAC-vaccinated compared to BCG



Fase 1a

Fase 1b

Fase 2

Fase 3



FINALIZADA

Estudio de DEFINICIÓN DE DOSIS, SEGURIDAD e INMUNOGENICIDAD de MTBVAC en recién nacidos Sudafricanos (MTBVAC-202)



99 Recién nacidos (HIV unexposed)

FEBRUARY 2019, FIRST ENROLED NEWBORN



	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 3
BCG	2.5x10 ⁵ (n=8)	2.5x10 ⁵ (n=8)	2.5x10 ⁵ (n=8)
MTBVAC	2.5x10 ⁴ (n=25)	2.5x10 ⁵ (n=25)	2.5x10 ⁶ (n=25)



EDCTP2 "RIA-2016-V-1637"

MARCH 2021, FIRST AND LAST ENROLED BABIES

DATOS SIN PUBLICAR: AVALAN EL PASO A LA FASE 3 DE EFICACIA

European and Developing Countries Clinical Trials Partnership

XV JORNADAS DE INMUNIZACIONES AEP GIRONA, 5 Y 6 DE ABRIL DE 2024 vacunas.aep.org

Rotavirus, Meningococos C y ACWY, Varicela, Hepatitis B, Poliomielitis, etc.

Fase 1a

Fase 1b

Fase 2

Fase 3



Ensayo de fase 3, aleatorizado y doble ciego para evaluar la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de MTBVAC

6 sites in TB-endemic regions of Sub-Saharan Africa



7.120 Recién nacidos

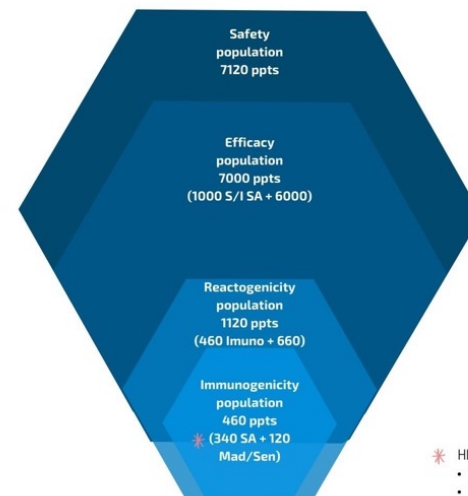
(healthy, HIV unexposed/exposed)

3.560
BCG
 2.5×10^5

3.560
MTBVAC
 2.5×10^5



Study Population



* HIV uninfected:
• 100 exposed
• 240 unexposed

MTBVACN3 - Consortium Partners

Randomized, Double Blind, Controlled Phase 3 to evaluate the Efficacy, Safety and Immunogenicity of MTBVAC administered in healthy HIV unexposed/uninfected and HIV exposed/uninfected newborns in Tuberculosis Endemic Regions of Sub-Saharan Africa

- Coordinators:** Biofabri (Spain), The University of Zaragoza (Unizar) (Spain), The University of Cape Town (UCT) (South Africa), Stellenbosch University (SUN) (South Africa)
- Partners:** European Union (EU), European Commission (EC), European Development Countries Clinical Trial Partnership (EDCTP), Enhancing Care Foundation (ECF), Center de Recherche Biomedicale Esprit Pour La Santé (CRB-EPLS) (Senegal), Institut Pasteur de Madagascar (IPM) (Madagascar), FHI Clinical - Contract Research Organization (South Africa)

XV JORNADAS DE INMUNIZACIONES | **AEP** | **GIRONA, 5 Y 6 DE ABRIL DE 2024** | vacunas.aep.org



WHO Preferred Product Characteristics for New Tuberculosis Vaccines



1.- PPC FOR NEW TB VACCINES: USE IN ADOLESCENTS AND ADULTS

PRIME (live attenuated **BCG**) / **BOOST** SUBUNITS VACCINES

2.- PPC FOR NEW TB VACCINES: USE IN NEONATES AND INFANTS

PRIME VACCINE: NEW LIVE ATTENUATED VACCINES
Better protection than BCG against pulmonary TB

Schrager *et al* Lancet Infectious Disease Vol 18 August 2018



TB Vaccine Pipeline

Vaccine candidates under clinical development

There are 16 vaccine candidates in the pipeline as of March 2024, of which 12 are in active trials. The candidates are placed under the phase which corresponds to the most advanced ongoing or completed trial.

Platform

- Mycobacterial - Live attenuated
- Mycobacterial - Inactivated
- Viral vector
- Protein/Adjuvant
- RNA

Trial status

- ✔ Active trials
- ⏸ No active trials

Candidate target population

- Elderly
- Adults
- Adolescents
- Children
- Infants
- People living with HIV
- Mtb People without Mtb infection
- +Mtb People with Mtb infection
- aTBd People with active TB disease
- MDR People with MDR-TB
- cTB People cured of active TB

Primary candidate indication

- POI Prevention of Infection
- POD Prevention of Disease
- POR Prevention of Recurrence
- Thp Therapeutic

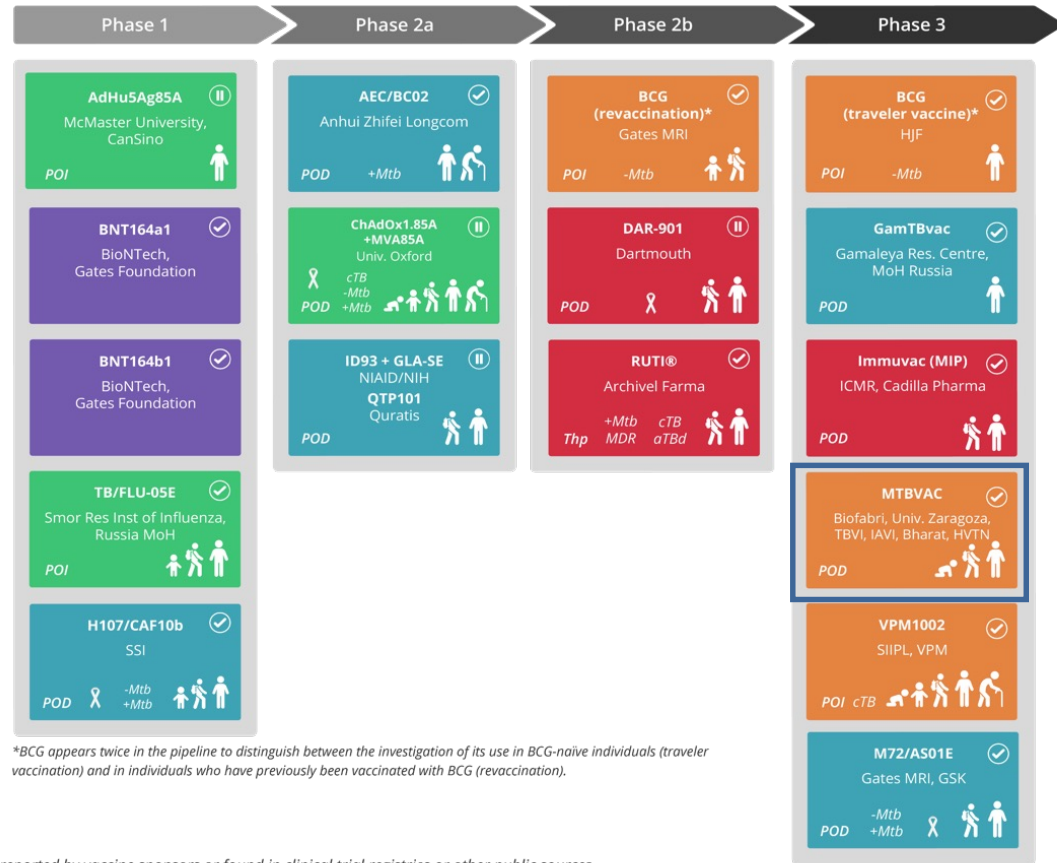


Information reported by vaccine sponsors or found in clinical trial registries or other public sources

Institutions listed are vaccine sponsors and development partners

Additional information, including the full list of clinical trials for each candidate, can be accessed via the QR code or at newtbvaccines.org/tb-vaccine-pipeline/

Last update: 18 March 2024



*BCG appears twice in the pipeline to distinguish between the investigation of its use in BCG-naïve individuals (traveler vaccination) and in individuals who have previously been vaccinated with BCG (revaccination).



Fase 1a

Fase 1b

Fase 2

Fase 3

MTBVAC, in Adults with or Without M. tuberculosis Sensitization: A Phase 1b/2a Randomized, Controlled, Double-Blind, Dose-Escalation Trial. Available at SSRN [preprints@lancet.com](https://preprints.lancet.com): <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4575829>

MTBVAC Estudio en Adultos con y sin infección previa a tuberculosis en Sudáfrica (A-050)

MTBVAC A-050 - Phase 1b/2a in adults and adolescents

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT02933281



Population

144

HIV unexposed, BCG naïve, adults and adolescents with and without latent TB infection

QFT-negative

- Cohort 1: 5×10^4 CFU
- Cohort 2: 5×10^5 CFU
- Cohort 3: 5×10^6 CFU
- Cohort 4: 5×10^7 CFU

QFT-positive

- Cohort 5: 5×10^4 CFU
- Cohort 6: 5×10^5 CFU
- Cohort 7: 5×10^6 CFU
- Cohort 8: 5×10^7 CFU

Sites



FINALIZADA



DATOS SIN PUBLICAR: AVALAN EL PASO A LA FASE 2b/ 3 DE EFICACIA

XV JORNADAS DE INMUNIZACIONES | AEP
GIRONA, 5 Y 6 DE ABRIL DE 2024
vacunas.aep.org

(Background text listing various vaccines: Rotavirus, Hepatitis B, Meningococci, Polio, Hib, etc.)

Fase 1a

Fase 1b

Fase 2

Fase 2b/3



PLAN DE DESARROLLO CLINICO DE MTBVAC PARA ADOLESCENTES/ ADULTOS

36 Participantes 18-45 años HVIH BCG-
 144 Participantes VIH- BCG+ QFT+/-



XV JORNADAS DE INMUNIZACIONES | AEP
 GIRONA, 5 Y 6 DE ABRIL DE 2024
 vacunasaep.org



INVERSION EN VACUNAS : TUBERCULOSIS vs COVID-19

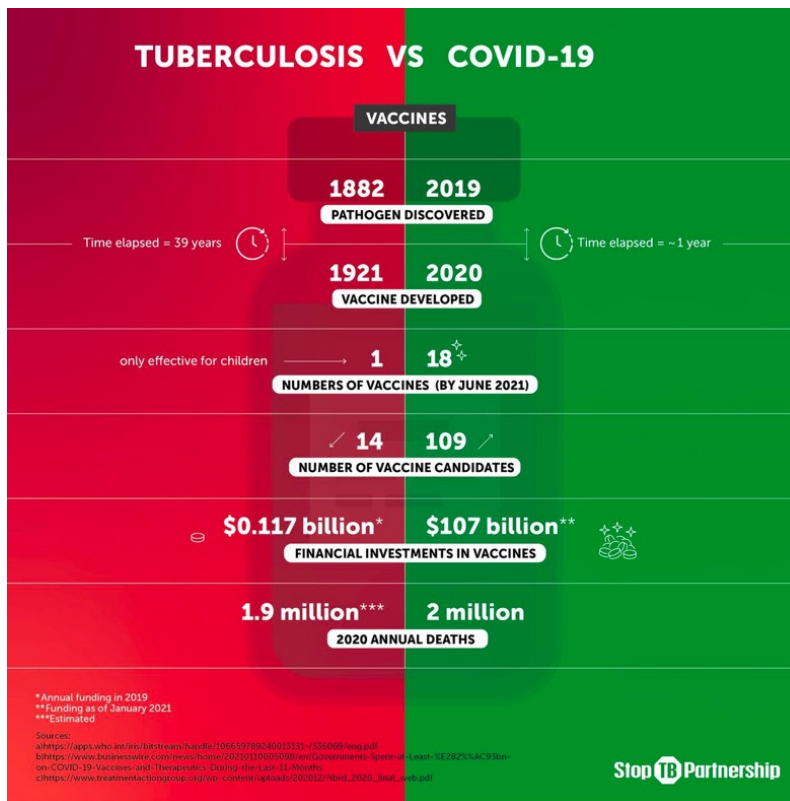
TUBERCULOSIS

- 1882 Se aísla *M. tuberculosis*
- 1921 Vacuna BCG
- 2021: 1 BCG vacuna (100 años)
- 2021: 14 Candidatos en Ensayos Clínicos
- Inversión 117 Millones \$
- 1.9 Millón de muertes

1.000 Millones de muertes estimadas en los últimos 200 años

COVID-19

- 2019 Se aísla SARS COV-2
- 2020 Vacunas COVID-19
- 2021: 18 Vacunas COVID-1
- 2021: 109 Candidatos en Ensayos Clínicos
- Inversión 107.000 Millones \$
- 2 Millones de muertes





Puente de Piedra (Zaragoza)



Puente de Rande (Vigo)

PUBLIC FUNDERS:



MTBVAC VACCINE DISCOVERY / GMP

Phase 1A

Phase 1B

Phase 1b/2Adults

Phase 2A / PHASE 3 NEW BORN

MUCHAS GRACIAS

gracias



Hospital CHUV (Lausana)



Universidad de Ciudad del Cabo



Pórtico de la Gloria (Santiago)