

MESA III: NOVEDADES EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ITL Y ESTUDIOS DE METAANÁLISIS DE LA ITL

Moderadores: **Joan A. Caylà.** *Fundación de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona. Barcelona.*
Pere J. Cardona. *Servei de Microbiologia. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.*

SIILTIBCY® - T SIILTIBCY® - La prueba cutánea de última generación para diagnosticar la infección de tuberculosis latente y los casos de tuberculosis activa

Maria De La Iglesia¹, Zeinab Fneish², Lina Saem Stoey³

¹PirPharma. Madrid. ²Serum Life Science Europe GmbH. Hannover. Alemania. ³Staten Serum Institut Copenhagen. Denmark.

Correspondencia:

Maria De La Iglesia

E-mail: mariadelaiglesia@2pirpharma.com

Lina Saem Stoey

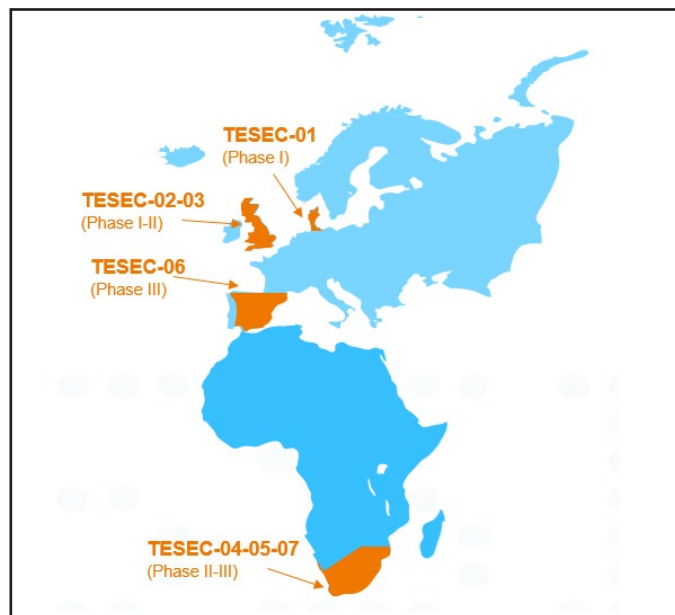
E-mail: LSST@ssi.dk

SIILTIBCY® (otros nombres C-Tb, Cy-Tb) es una innovadora prueba cutánea de diagnóstico desarrollada para mejorar la detección de la infección por tuberculosis (TB). A diferencia de las pruebas cutáneas de tuberculina tradicionales, la C-Tb utiliza antígenos recombinantes específicos de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) para mejorar la precisión y eliminar al mismo tiempo la reactividad cruzada con la vacunación BCG o no MTB. Los orígenes de la C-Tb se remontan a finales de la década de 1990. Científicos del Statens Serum Institut (SSI) de Dinamarca trataron de crear una prueba cutánea más precisa y rentable para diferenciar entre la infección por MTB y la vacunación previa con BCG. El ensayo inicial se centró en la identificación de antígenos altamente específicos, lo que llevó a la selección de las proteínas ESAT-6 y CFP-10 como componentes centrales de la formulación de la prueba. Los ensayos europeos se centraron en la seguridad inicial, la inmunogenicidad y la evaluación del rendimiento en entornos con baja carga de TB¹⁻³. Los ensayos sudafricanos tenían como objetivo validar C-Tb en condiciones reales con alta prevalencia de TB, garantizando la eficacia donde la incidencia de TB es alta^{4,5}. El programa clínico se extendió de 2008 a 2014, abarcando entornos controlados y endémicos. Los

ensayos confirmaron su eficacia para detectar la infección de tuberculosis latente y los casos de tuberculosis activa (Figura 1).

Entre los siete estudios clínicos completados con SIILTIBCY®, los estudios confirmatorios de fase III son los que más contribuyen a la evaluación beneficio-riesgo de esta prueba diagnóstica. Estos tres ensayos incluyeron 2.625 sujetos para evaluar el perfil riesgo-beneficio de SIILTIBCY®. SIILTIBCY® demostró una sensibilidad mayor que QFT (IGRA) y ligeramente menor que la prueba cutánea tradicional PPD. Los resultados de sensibilidad por estado serológico al VIH fueron similares, mostrando SIILTIBCY® y PPD una sensibilidad ligeramente superior en adultos seronegativos en comparación con adultos seropositivos. En particular, en la población pediátrica, SIILTIBCY® demostró ser superior tanto a PPD como a QFT en términos de sensibilidad, una tendencia que se reflejó en la población pediátrica seronegativa. En cuanto a la especificidad evaluada en individuos sin TB, SIILTIBCY® mostró una alta especificidad, equivalente a PPD y superior a QFT, particularmente en niños VIH-negativos. Además, en individuos sin contacto con pacientes con TB, SIILTIBCY® funcionó de forma comparable a PPD y QFT en la detección de TB (Tabla 1).

Figura 1. Centros de ensayos clínicos TESEC.



Tras el éxito de los ensayos clínicos y la transferencia de tecnología de SSI al Serum Institute of India, se aprobaron las autorizaciones de comercialización en la India (2022) y la UE (2025).

Aspectos que vamos a tratar en el acceso de mercado de SIILTIBCY®

Dada la actual incertidumbre económica y el aumento del gasto sanitario, España se ha visto obligada a reaccionar más rápidamente, observando los cambios conseguidos en los países Europeos y evaluando opciones para aplicar un mayor control de la prescripción, junto con otros mecanismos de legislación que obligan al uso de genéricos, el acceso restrictivo a ciertas medicinas, la exclusión del reembolso y aumentos del copago de los tratamientos, incluyendo a pensionistas, que hasta ahora habían recibido sus terapias totalmente financiadas por el Estado. El resultado es un cambio brusco en el poder de decisión con mecanismos mucho más complejos y una ralentización en el

Tabla 1. SIILTIBCY® sensibilidad y especificidad.

Pruebas	SIILTIBCY®	PPD	QFT
Sensibilidad (población con TB confirmada)			
En general	74.1% (n=808)	85.8% (n=780)	71.1% (n=905)
VIH positivo	67.6% (n=213)	78.1% (n=210)	64.9% (n=242)
VIH negativo	76.5% (n=566)	88.5% (n=541)	73.2% (n=648)
BCG positivo	75.1 (n=353)	81.8 (n=330)	69.2 (n=402)
BCG negativo	75.3% (n=73)	92.3% (n=65)	77.9% (n=77)
Niños (0-17 años)	75.0% (n=36)	77.8% (n=36)	72.2% (n=18)
Especificidad (población de control negativo)			
En general	94.7% (n=513)	91.1% (n=463)	92.6% (n=512)
VIH positivo	n.d.	n.d.	n.d.
VIH negativo	93.1% (n=305)	90.3% (n=289)	89.8% (n=304)
BCG positivo	94.6% (n=354)	90.7% (n=354)	91.5% (n=353)
BCG negativo	97.4% (n=154)	96.2% (n=104)	96.8% (n=154)
Niños (0-17 años)	83.7 (n=104)	85.1% (n=101)	72.6% (n=102)

En conjunto, SIILTIBCY® utiliza los antígenos distintos rDESAT-6 y rCFP-10, que son altamente específicos para detectar la infección de TB sin reactividad cruzada con BCG u otras micobacterias no virulentas. Ofrece fiabilidad en la detección de la tuberculosis en diversas poblaciones, incluidas las que desconocen la presencia de BCG, utilizando un umbral de induración fijo para todas las poblaciones, a diferencia de la PPD. Dado que SIILTIBCY® es segura y no requiere extracción de sangre, está especialmente indicada para niños menores de 5 años, a diferencia de la QFT. En términos de seguridad, SIILTIBCY® mostró un perfil equivalente al de la PPD.

proceso de aprobación local donde la relación coste-efectividad es clave. De hecho, los aspectos socioeconómicos y la relación coste-efectividad se encuentran de forma repetitiva en cada una de las CCAA.

La relación coste-efectividad complementa los conceptos clásicos de seguridad, eficacia y calidad de la fabricación como una exigencia adicional para asegurar la aprobación de un fármaco. Este cambio ha acelerado la aparición de un grupo nuevo de decisores, clave en un entorno que cada vez está siendo más controlado por los pagadores, y por tanto aplicando más criterios

financieros. Para lograr el acceso al mercado en la realidad actual, es tan primordial comprender y atender las necesidades de los decisores clave de las autoridades con datos de coste-efectividad, como demostrar los beneficios clínicos tradicionales de eficacia y seguridad.

Para tener un acceso de mercado adecuado para SIILTIBCY, nos vamos a centrar en cuatro aspectos fundamentales:

- Considerar las implicaciones que el producto puede tener en el sentido más amplio de la atención sanitaria. Esto incluye múltiples criterios para apoyar el medicamento, no sólo su coste.
- Comprender el impacto que este entorno cambiante tendrá sobre el producto. Es esencial obtener una amplia perspectiva, así como identificar los responsables clave, tanto los Kol's, como los que influenciadores.
- Preparar un entorno sanitario positivo y predispuesto, que apoye el uso del producto. Por este motivo ahora que SIILTIBCY ha sido aprobado de forma centralizada en Europa, estamos en la fase de inclusión en los diferentes países de forma temprana dando a conocer las grandes ventajas de un producto nuevo con respecto a los actuales que fueron desarrollados hace muchos años.
- Comunicar el 'valor' del producto al conjunto de clientes que influyen en su uso. Esto implica hablar con un lenguaje apropiado a través de personas que tengan las habilidades y el perfil adecuados, en cada uno de los países, ya que usan dichos medicamentos a diario.

Riesgos, trampas y errores a evitaren el acceso a mercado de un nuevo medicamento

- Riesgos y errores en el acceso a mercado de un nuevo medicamento: No tener una estrategia de Acceso a Mercado; Pensar solo en pagos y costes; Ignorar otras habilidades y enfoques más allá de las HTAs y comisiones de evaluación; Permitir procesos aislados y equipos trabajando en silos.
- No entender el papel de cada decisor y sus factores clave de influencia. Creer en la propaganda interna y tener una visión sesgada de los medicamentos.

- Enfocarse únicamente en el lanzamiento y no en desarrollar el ciclo de vida del producto.
- No comprender las necesidades de los pacientes ni colaborar con asociaciones de pacientes.
- No proporcionar información a tiempo a la administración regional de salud.
- No entender a los pagadores ni asegurar una comunicación coherente con todos los *stakeholders*.
- Permitir que los *stakeholders* reciban mensajes confusos transmitidos por diferentes grupos de la organización.
- No emplear los perfiles profesionales correctos para cada función.
- No proporcionar un programa completo de gestión de riesgos para garantizar la seguridad (RMP).
- No justificar los medicamentos en términos de su valor.

Bibliografía

1. Bergstedt W, Tingskov PN, Thierry-Carstensen B, Hoff ST, Aggerbeck H, *et al.* (2010) First-in-Man Open Clinical Trial of a Combined rdES-AT-6 and rCFP-10 Tuberculosis Specific Skin Test Reagent. *PLoS ONE* 5(6): e11277. doi:10.1371/journal.pone.0011277
2. Aggerbeck H, Giemza R, Joshi P, Tingskov PN, Hoff ST, Boyle J, *et al.* Randomised Clinical Trial Investigating the Specificity of a Novel Skin Test (C-Tb) for Diagnosis of M. tuberculosis Infection. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e64215. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064215>
3. Ruhwald M, Aggerbeck H, Vázquez Gallardo R, Hoff ST, Villate JI, Borregaard B, *et al.* 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. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2017;5(4):259-272. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30436-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30436-2)
4. Hoff S, Peter J, Theron G, Pascoe M, Tingskov P, Aggerbeck H, *et al.* Sensitivity of C-Tb: a novel RD-1-specific skin test for the diagnosis of tuberculosis infection. *Eur Respir J*. 2016;47:919-928. doi:10.1183/13993003.01464-2015
5. Aggerbeck H, Ruhwald M, Hoff ST, Borregaard B, Hellstrom E, Malahleha M, *et al.* C-Tb skin test to diagnose Mycobacterium tuberculosis infection in children and HIV-infected adults: A phase 3 trial. *PLoS ONE*. 2018;13(9):e0204554. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204554>

Ensayo clínico TESEC-06

Joan Pau Millet

Agència de Salut Pública de Barcelona i Serveis Clínics. Barcelona.

Correspondencia:

Joan Pau Millet

E-mail: jmillet@aspb.cat

Se estima que un 23% de la población mundial, unos 2.000 millones de personas, está infectada por *Mycobacterium tuberculosis* y por tanto a riesgo de desarrollar la enfermedad. Se calcula que del 5 al 10% de estas desarrollarán tuberculosis (TB) en algún momento de su vida si no se tratan. Más aún, los que se han infectado recientemente tienen mayor riesgo de desarrollarla, sobre todo los primeros años tras la infección. Por ello, una de las estrategias más relevantes para la prevención y el control de la TB es la realización de un buen estudio de contactos de los casos con TB pulmonar y el llevar a cabo cribados de TB y de infección tuberculosa (IT) en población vulnerable. Para esto se requiere disponer de pruebas diagnósticas lo suficientemente sensibles y específicas que nos orienten sobre si la persona ha estado expuesta al bacilo en algún momento y si es el caso, una vez descartada la TB, indicar el tratamiento de la IT.

Ya en 1908 Charles Mantoux, "tras haber probado el sabor de la tisis" - como él mismo describió al referirse al haber sufrido TB años antes-, presentó en la Academia de Ciencias de París sus resultados sobre la intradermorreacción tuberculínica o prueba de tuberculina (PT) (o también conocido como tuberculin skin test (TST)) que publicaría un par de años más tarde y que posteriormente, tras ser mejorada, se acabó convirtiendo en el conocido PPD (derivado proteico purificado). Como sabemos, en el PPD de la PT están presentes muchas proteínas de micobacterias no tuberculosas (MNT), así como proteínas de la vacuna del bacilo de *Calmette-Guérin* (BCG). Todo ello hace que la PT actual no permita diferenciar la infección por MNT o si el paciente ha sido vacunado. No existe, pues, una prueba o *gold estandar* que nos asegure el diagnóstico de ITL.

Lo que supuso un gran punto de partida para el diagnóstico de la IT y de la TB a principios del S. XX, la PT se continúa utilizando desde entonces y tuvimos que esperar 90 años hasta la aparición de los test basados en interferón gamma (*Interferon-Gamma Release Assays* o IGRAs) ya a principios del año 2000. Estas pruebas, supusieron un gran avance en el diagnóstico de la IT por ser igual de sensibles, pero mucho más específicas que la PT. Por

contra, son test mucho más caros y requieren de una extracción de sangre y de un laboratorio lo que los hacen más difíciles de generalizar en países de alta incidencia de TB y de baja renta o incluso en contextos de mediana-baja incidencia en estudios de contactos comunitarios donde se requiere realizar la prueba a muchas personas a la vez en un breve espacio de tiempo. Es por ello que se requería de la creación de una nueva PT donde en lugar de inocular más de 200 antígenos diferentes como es el PPD de la PT clásica, se inocularan tan solo un par de antígenos específicos en el antebrazo de la persona.

El C-Tb (Statens Serum Institute, Copenhagen, Dinamarca) es una nueva prueba cutánea específica basada en los antígenos ESAT-6 y CFP10 que combina la técnica sencilla de la PT con los antígenos específicos utilizados en las pruebas del IGRA. Se presenta uno de los ensayos clínicos claves realizados en España que sirvió para la creación de esta nueva PT que a finales del año 2024 fue aprobada por la Agencia Europea del Medicamento para su comercialización en Europa bajo el nombre de SIILTIBCY. El ensayo clínico que se realizó (*ClinicalTrials.gov* con el número NCT01631266 y en *EudraCT* con el número 2011-005617-36), llamado TESEC-06, es un ensayo clínico en Fase III en el que el objetivo principal fue comparar la utilidad diagnóstica y la seguridad de la C-Tb con la del Quantiferon-TB Gold in Tube y con la de la tuberculina PPD RT23 SSI. Se investigó la seguridad y el potencial diagnóstico de C-Tb en el contexto de la búsqueda de contactos incluyéndose controles negativos, contactos estrechos, contactos ocasionales y pacientes con TB pulmonar activa en 13 centros de España. Se comparó C-Tb con la prueba de liberación de interferón y QuantiFERON-TB Gold In-Tube ([QFT] Qiagen, Hilden, Alemania) y con la prueba cutánea de tuberculina derivada proteica purificada (PPD) RT 23 ([TST] Statens Serum Institute). Algunos participantes en el grupo de control negativo recibieron C-Tb sin la TST para evaluar posibles interacciones entre C-Tb y PPD RT 23. El resto fueron asignados aleatoriamente en bloques de diez y evaluados con C-Tb y TST, con cinco en cada bloque recibiendo la inyección de C-Tb en el brazo derecho y la TST en

el brazo izquierdo, y cinco con la inyección en el lado contrario. Los análisis principales y de seguridad se realizaron en todos los participantes asignados aleatoriamente que recibieron alguna prueba.

Entre el 24 de julio de 2012 y el 2 de octubre de 2014, se incluyeron 979 participantes: 263 controles negativos, 299 contactos ocasionales, 316 contactos estrechos y 101 pacientes con tuberculosis. Un total de 970 (99%) participantes completaron el estudio. Los tamaños de induración fueron similares para C-Tb y TST, pero la positividad de la TST se vio afectada por el estado de vacunación con BCG. Se observó una fuerte tendencia positiva en la positividad de C-Tb con el aumento del riesgo de infección: 3% en controles negativos, 16% en contactos ocasionales y 43% en contactos estrechos.

Los resultados de C-Tb y QFT fueron concordantes en 785 (94%) de 834 participantes de 5 años o más, sin diferencias significativas entre los grupos de exposición. El perfil de seguridad de C-Tb fue similar al de la TST. Así pues, C-Tb proporcionó resultados similares a los del IGRA en un formato adecuado para su uso en campo. Al no verse afectada por el estado de vacunación con BCG, la prueba cutánea C-Tb podría ofrecer una orientación más precisa para el tratamiento en entornos donde la TST se utiliza comúnmente. Este estudio finalmente se publicó en la revista *Lancet Respiratory Medicine* en el 2017 pero no ha sido hasta finales del año 2024 cuando ha sido aprobado por la EMA.

Mientras esperamos con ganas su llegada para sustituir a la PT clásica, la reactivación del viejo debate sobre las bondades y defectos de la PT e IGRAs de nuevo está servido... Y es entonces cuando me viene a la cabeza la famosa viñeta de Charles Schultz donde Snoopy reclamaba "Necesito todos los amigos que pueda

tener". De manera similar puede decirse que en TB vamos a necesitar todas las herramientas que podamos tener a nuestro alcance para ponerlas a disposición en cada contexto para ayudarnos a mejorar el control de la TB y poder así acercarnos a la meta de la *End TB Strategy*, la cual apenas nos queda a diez años vista.

Bibliografía recomendada

1. Manzana JS. Tuberculosis and its eponyms: Charles Mantoux (1877-1947). *Rev Esp Sanid Penit.* 2009;11:27-33. Disponible en: https://scielo.isciii.es/pdf/sanipe/v11n1/04_especial_2.pdf
2. Grzybowski S, Barnett GD, Styblo K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. *Bull Int Union Tuberc.* 1975;50:90-106.
3. Andersen P, Munck ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet.* 2000;356:1099-104.
4. PaiMadhukar, Riley Lee W, Colford John M Jr. Interferon-Gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systemic review. *The Lancet, Infectious Diseases.* Vol 4 December 2004.
5. Bergstedt W, Tingskov PN, Thierry-Carstensen B, Hoff ST, Aggerbeck H, Thomsen VO, et al. First-in-man open clinical trial of a combined rdESAT-6 and rCFP-10 tuberculosis specific skin test reagent. *PLoS One.* 2010 Jun 25;5(6):e11277. doi: 10.1371/journal.pone.0011277. PMID: 20593018; PMCID: PMC2892483.
6. European Medicines Agency. Siiltibcy. EMA/511381/2024. EMEA/H/C/006177. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/overview/siiltibcy-epar-medicine-overview_es.pdf
7. Ruhwald M, Aggerbeck H, Gallardo RV, Hoff ST, Villate JI, Borregaard B, et al; TESEC Working Group. 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. *Lancet Respir Med.* 2017;5(4):259-268. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28159608/>

Meta-analysis on latent tuberculosis

Leonardo Martinez

Boston University School of Public Health. Estats Units.

Correspondence:

Leonardo Martínez

E-mail: leomarti@bu.edu

This presentation explores the complexities of *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) infection, focusing on the challenges in understanding variability over time, reinfection, and how interpretability

may differ in distinct settings. The research presented uses predominantly longitudinal cohort studies in multiple countries (United States, China, Tanzania, South Africa).

Key findings reveal high rates of reversion of QuantiFERON tests in individuals, even with stringent cutoff values, making it difficult to definitively track *Mtb* infection. Studies show that positive tuberculin skin tests (TST) or interferon-gamma release assays (IGRA) predict future disease but have generally low positive predictive value. The presentation investigates the influence of recent *Mtb* exposure on reversion rates, finding recent exposure to be protective against reversion. While the presentation acknowledges challenges in definitively establishing reinfection, analyses of large datasets (e.g., a strong contact

tracing program in NYC from 1997-2023) aim to unravel the patterns of *Mtb* infection and reinfection. Further research is proposed to examine the precise timing of exposure, integrate social networks to track transmission, and improve immunological testing to better understand different infection states and their clinical implications, particularly in high-burden settings (e.g., the Drakenstein Child Health Study in South Africa). Ultimately, the presentation concludes that the understanding of *Mtb* infection and reinfection remains a significant challenge requiring further investigation.
