
FORSCHUNG UND ENTWICKLUNG
FÜR VERNACHLÄSSIGTE PATIENTEN
INNOVATIV ANGEHEN

**ZEHN JAHRE DNDi –
ERFAHRUNGEN UND LESSONS
LEARNED**



JANUAR 2014

DNDi

Drugs for Neglected Diseases *initiative*

Initiative Medikamente gegen vernachlässigte Krankheiten

DAS VERGANGENE JAHRZEHT

Vor etwas mehr als einem Jahrzehnt stagnierten Forschung & Entwicklung (F&E) für vernachlässigte Krankheiten. Eine Veröffentlichung aus dem Jahr 2001 zeigte damals, dass nur 1,1 Prozent aller neuen Medikamente aus 25 Jahren (zwischen 1974 und 1999) speziell für vernachlässigte Krankheiten zugelassen worden waren – obwohl diese Krankheiten 12 Prozent der globalen Gesundheitslast ausmachten⁽¹⁾. Diese Zahlen sprachen dafür, sich für eine Veränderung stark zu machen, innerhalb des Kreises der Akteure im globalen Gesundheitswesen und darüber hinaus. Dieser Bericht mit dem Titel „Fatales Ungleichgewicht“ ging aus einer Bewegung hervor, die über neue und alternative Modelle in Forschung und Entwicklung nachdachte, um dem Versagen von Markt und Politik entgegen zu wirken.⁽²⁾ Die humanitäre Hilfsorganisation Ärzte ohne Grenzen (Médecins Sans Frontières, MSF) gehörte zu dieser Bewegung.

VOR EINEM JAHRZEHT STAGNIERTEN FORSCHUNG & ENTWICKLUNG ZU VERNACHLÄSSIGTEN KRANKHEITEN

Im vergangenen Jahrzehnt hat sich die F&E-Landschaft für vernachlässigte Krankheiten entscheidend weiter entwickelt. Verschiedene Akteure haben neue F&E-Initiativen gestartet, dazu gehören akademische Kreise,

Pharmaunternehmen, Regierungen aus Schwellenländern und andere. Es haben sich not-for-profit-Produktentwicklungspartnerschaften wie die Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi) gegründet. Ihr Ziel ist es, die Lücken in Forschung & Entwicklung (F&E) zu schließen und neue wissenschaftliche Projekte zu katalysieren, die auf die Bedürfnisse von vernachlässigten Patienten zugeschnitten sind.

DNDi ist eine unabhängige, internationale not-for-profit-Organisation im Bereich Forschung und Entwicklung und wurde im Jahr 2003 gegründet. Innerhalb von zehn Jahren hat DNDi mit einem Budget von rund 182,5 Millionen Euro sechs neue Therapien für vernachlässigte Krankheiten bereitgestellt, sowie eine gut gefüllte Pipeline zur Medikamenten-Entwicklung angelegt. Darin befinden sich zwölf neue chemische Substanzen (NCEs) in vorklinischen und klinischen Entwicklungsstufen. Mehr als 350 Partnerschaften in 43 Ländern wurden auf die Beine gestellt, darunter mit 20 Unternehmen aus der Pharma- und Biotechnik-Branche sowie mehr als 50 Universitäten und Forschungseinrichtungen. Projekte zum Nord-Süd- und Süd-Süd-Technologietransfer und drei krankheitsspezifische klinische Forschungs-Plattformen wurden gebildet, um die Kapazitäten in jenen Ländern zu stärken, in denen vernachlässigte Krankheiten endemisch sind.

Zusammen mit diesen Partnern hat DNDi 25 klinische Studien mit mehr als 33.000 Patienten durchgeführt, angefangen von Studien der Phase I bis zu hin zu Phase IV (Implementierung/Pharmakovigilanz). Die

Studien erfolgten in Einklang mit internationalen Standards und oft in entlegenen und unsicheren Regionen.

All dies wurde möglich durch die gewissenhafte Arbeit und das Engagement von rund 125 DNDi-Mitarbeitern an acht Standorten weltweit (Brasilien, Demokratische Republik Kongo, Indien, Japan, Kenia, Malaysia, Schweiz und USA), mit einer ausgewogenen Balance von beruflichen Erfahrungen aus dem privaten, akademischen und Nicht-Regierungssektor.

MEHR ALS 350 KOLLABORATIONEN IN 43 LÄNDERN UND MIT 125 DNDi-MITARBEITERN AN ACHT STANDORTEN

Aufgrund der Erfahrungen und Erkenntnisse aus einem Jahrzehnt Forschung & Entwicklung für vernachlässigte Krankheiten ist es für uns von großer Bedeutung, einen Beitrag zu aktuellen globalen Diskussionen rund um neue Forschungsmodelle zu leisten. Bei diesen neuen Forschungsmodellen geht es darum, Innovationen für Krankheiten voranzubringen, die überwiegend oder ausschließlich Menschen in Ländern mit niedrigem oder mittlerem Einkommen betreffen. DNDi ergreift mit diesem Bericht die Initiative, seine Vorgehensweise zu dokumentieren und ihre Stärken und Schwächen zu analysieren. Wir stellen die Erkenntnisse zur Diskussion, denn möglicherweise können sie auch für andere Krankheiten und Produkte angewendet werden.

(1) 'Drugs for neglected diseases: a failure of the market and a public health failure?' Autoren: Trouiller P, Torreele E, Olliaro P, White N, Foster S, Wirth D, Pecoul B.; Trop Med Int Health. 2001 Nov;6(11):945-51.

(2) Fatal Imbalance: The Crisis in Research and Development for Drugs for Neglected Diseases. MSF Campaign for Access to Essential Medicines and Drugs for Neglected Diseases Working Group. Geneva, 2001.

VIER SÄULEN EINES ALTERNATIVEN MODELLS ZU FORSCHUNG & ENTWICKLUNG FÜR UNERFÜLLTE BEDÜRFNISSE VON PATIENTEN

DNDi wurde im Jahr 2003 von mehreren Institutionen gegründet. Grundlage waren die Empfehlungen der Drugs for Neglected Diseases Working Group, einem von Ärzten ohne Grenzen (MSF) gegründeten internationalen Think Tank. Die Experten hatten die Gründe für die Krise im Forschungs- und Entwicklungsbereich für vernachlässigte Krankheiten analysiert. Die Arbeitsgruppe empfahl innovative Strategien, um die Entwicklung von neuen und kostengünstigen Medikamenten für vernachlässigte Patienten sicher zu stellen. Aufgrund dieser Empfehlungen schlossen sich sieben Organisationen zusammen, um DNDi zu gründen. Dazu gehörten fünf öffentlich geförderte Forschungsinstitutionen (das Gesundheitsministerium von Malaysia, das Kenya Medical Research Institute (KEMRI), das Indian Council for Medical Research (ICMR), die Oswaldo Cruz Stiftung (FIOCRUZ) aus Brasilien und das Institut Pasteur in Frankreich), die internationale humanitäre Hilfsorganisation Ärzte ohne Grenzen und das Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR) von UNICEF/UNDP/Weltbank/Weltgesundheitsorganisation als ständiger Beobachter.

Die Vision von DNDi:

Wir wollen die Lebensqualität und die Gesundheit von Menschen verbessern, die an vernachlässigten Krankheiten leiden. Dazu schaffen wir ein alternatives Modell für die Entwicklung von Medikamenten und sichern einen gleichberechtigten Zugang zu neuen Gesundheitsinstrumenten, die für die Behandlung vor Ort wichtig sind.

Das Ziel war und bleibt unmissverständlich: Neue Behandlungen für Patienten zu finden, die von den am meisten vernachlässigten übertragbaren Krankheiten betroffen sind. Dazu sollen brandneue Medikamente entwickelt werden oder bereits existierende Wirkstoffe umgewidmet oder re-formuliert werden. Neue F&E-Netzwerke wurden geschaffen, um nachhaltige Forschungskapazitäten in Ländern aufzubauen, in denen die Krankheiten vorkommen. Gleichzeitig soll die

Öffentlichkeit weltweit auf ihre Verantwortung aufmerksam gemacht werden.

Im Fokus von DNDi stand als Erstes die Entwicklung von Medikamenten für eine kleine Gruppe von vernachlässigten tropischen Krankheiten mit einer besonders hohen Sterberate. Diese schweren Krankheiten wurden unter Berücksichtigung von sozio-ökonomischen Kontexten und Gesundheitssystemen ausgewählt und tragen den Namen „kinetoplastische Krankheiten“. Dazu zählen die Afrikanische Trypanosomiasis (Schlafkrankheit), die viszerale Leishmaniose (Kala-Azar) und Amerikanische Trypanosomiasis (Chagas-Krankheit). Darüber hinaus engagierte DNDi sich in Projekten für weitere vernachlässigte Krankheiten, in denen offenkundige F&E-Lücken bestanden. Zum Beispiel hat DNDi mit seinen Partnern zwei spezifische Malaria-Behandlungen entwickelt.

Im Jahr 2011 reagierte DNDi auf Appelle von internationalen Partnern wie Ärzten ohne Grenzen und der Weltgesundheitsorganisation (WHO), zusätzlich auf dringende und spezifische Bedürfnisse anderer Patientengruppen einzugehen. So befasst sich DNDi neben den kinetoplastischen Krankheiten nun auch mit der Anpassung von antiretroviralen Medikamenten für Kinder, die bereits mit HIV geboren wurden und/oder zugleich mit dem Tuberkulose-Erreger infiziert sind. Zudem entwickelt DNDi nun auch ein Medikament gegen bestimmte Wurmerkrankungen (Makrofilariid, das erwachsene Würmer tötet). Es geht um Patienten mit drei spezifischen Filarien-Infektionen: Lymphatische Filariose (Elephantiasis), Onchozerkose (Flussblindheit) und *Loa loa* (afrikanische Augenwurm-Krankheit).

Das DNDi-Modell für nicht profitmotivierete Forschung & Entwicklung stimuliert Innovationen durch unkonventionelle Wege auf der Suche nach Medikamenten. Es hat verschiedene Charakteristika: Der Patient steht im Mittelpunkt; Engagement für einen offenen und gleichberechtigten Zugang zu Medikamenten für die Patienten und dem damit entstandenen Wissen; finanzielle und wissenschaftliche Unabhängigkeit; der Aufbau von stabilen Allianzen zwischen öffentlichen und privaten Partnern, um Wissen und Expertise wirksam einzusetzen.

DIE PATIENTEN IM MITTELPUNKT VON FORSCHUNG & ENTWICKLUNG

Die Frage, ob eine neue Therapie wirklich einen bedeutenden Nutzen für den Patienten hat, ist die konstante und wichtigste treibende Kraft der Arbeit von DNDi. Dieser patienten-zentrierte Ansatz ist kein leerer Slogan. Es handelt sich vielmehr um einen fundamentalen und ausschlaggebenden Bestandteil der täglichen Arbeit - angefangen bei der Auswahl der Krankheiten über die Definition von idealen Zielprodukt-Profilen bis hin zu wichtigem Austausch mit Entscheidungsträgern innerhalb von Plattformen. Den Prozess vom Ende her zu denken und den gewünschten Nutzen solange im Blick zu haben, bis angemessene Antworten für die Patienten gefunden sind - dieser tief verwurzelte Gedanke definiert das Organisationsmodell von DNDi. Krankheitsspezifische Zielproduktprofile (TPPs, target product profiles) leiten und bestimmen alle F&E-Aktivitäten. Ein TPP ist eine prägnante Beschreibung der idealen Anforderungen an ein Medikament, das die Bedürfnisse der Patienten vor dem Hintergrund des entsprechenden Gesundheitssystems vor

Entscheidende Elemente für ein Patienten-zentriertes Zielprodukt- Profil (Target-Product-Profile, TPP)

Indikation: Welche Krankheit(en)?

Bevölkerung: Welche Patienten sind wo betroffen?

Klinische Wirksamkeit: Wird die Infektion wirksam behandelt?

Sicherheit und Verträglichkeit: Welche Nebenwirkungen sind akzeptabel?

Stabilität: Wie lange sind die Medikamente haltbar und wie sind die Lagerbedingungen?

Verbreichungsform: Auf welche Art kann den Patienten die Behandlung verabreicht werden, was ist akzeptabel?

Dosierungshäufigkeit und Behandlungsdauer: Wie häufig und wie lange muss die Behandlung eingenommen werden?

Kosten: Kann sich die betroffene Bevölkerung oder das Gesundheitssystem die Behandlung leisten?

Ort berücksichtigt. Die Produkt-Profile werden mit führenden Experten aus endemischen Ländern, Forschern, Klinikern, Managern von Programmen zur Krankheitskontrolle und der WHO entwickelt. Am wichtigsten ist aber die Beteiligung von Patientenvertretern, wo immer dies möglich ist. Dies ist auch hilfreich, wenn es um die Einführung der neuen Technologien nach ihrer Zulassung geht. Die TPPs werden regelmäßig überprüft und falls nötig jährlich angepasst, um mit den jeweils aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen Schritt zu halten. Die Bedürfnisse der Patienten im Blick zu behalten gelingt durch den entscheidenden Beitrag der Gründungspartner von DNDi in endemischen Ländern (Brasilien, Kenia, Indien und Malaysia) sowie Ärzte ohne Grenzen, vor allem was die langjährige Erfahrung und Expertise mit Infektionskrankheiten angeht. Die Partner spielen eine wichtige Rolle dabei. DNDi als Organisation mit der Wirklichkeit von vernachlässigten Patienten vor Ort zu verankern. Auf der höchsten Entscheidungsebene, dem Board of Directors, tragen zwei Patientenvertreter (derzeit aus Ghana und Bangladesch) dazu bei, dass alle Ebenen der Organisation über die komplexen sozio-ökonomischen, politischen und wissenschaftlichen Bedingungen in den Regionen unterrichtet sind, in denen DNDi aktiv ist. Auf der operationalen Ebene sind Expertengruppen, darunter Gesundheitspersonal aus den betroffenen Ländern, daran beteiligt, die Strategie von DNDi festzulegen. Dies ist ein zusätzlicher Garant für eine patienten-zentrierte Entscheidungsfindung. Vor allem Ärzte ohne Grenzen hat DNDi beim Entwickeln einer Strategie unterstützt, die den unmittelbaren Bedürfnissen von Patienten dient und kurzfristig umgesetzt werden kann (kurzfristiger Ansatz). Dabei geht es um die Verbesserung bereits bestehender Behandlungen und neue Wirkstoff-Formulierungen (Details siehe unten) sowie die Prioritätensetzung bei F&E-Lücken, beispielsweise bei der HIV-Behandlung von Kindern. All diese Faktoren sind Teil eines patienten-zentrierten Ansatzes von Forschung & Entwicklung. Sie machen für Patienten einen Unterschied, wenn neue Medikamente das Ende der Pipeline erreichen.

ZUGANG ZU WISSEN UND ZUGANG ZU MEDIKAMENTEN

Bei seiner Gründung verabschiedete DNDi eine Leitlinie zum Thema geistige Eigentumsrechte (Intellectual Property, IP), die auf zwei Leitprinzipien fußt: Medikamente müssen für Patienten gleichberechtigt erschwinglich und zugänglich sein. Wann immer es möglich ist, sollten Medikamente als öffentliche

Auf dem Weg zum optimalen Standard bei Lizenzierungskonditionen

Nach einigen Jahren Erfahrung in Verhandlungen mit Pharmaunternehmen und anderen Partnern, hat DNDi einen „Idealzustand“ für

Lizenzierungskonditionen erstellt, um einen gleichberechtigten und kostengünstigen Zugang zu Behandlungen zu sichern.

Folgende Punkte gehören dazu:

- Fortwährende, unentgeltliche, nicht-exklusive, sub-lizenzierbare Lizenzen zu den spezifischen Krankheiten, die im Vertrag festgehalten sind;
- Das Recht, weltweit zu forschen und zu produzieren;
- Eine Zusage, das Endprodukt zu den Herstellungskosten plus einer minimalen Gewinnmarge bereitzustellen, in allen endemischen Ländern unabhängig von ihrem Einkommensniveau;
- Ein nicht-exklusiver Technologietransfer und lokale Produktion, um mehr Produktionsstätten zu schaffen und die Produktkosten zu senken.

Güter („public goods“) entwickelt werden. Diese Prinzipien sind die Grundlage für Vertragsverhandlungen durch DNDi, vor allem mit Blick auf die bestmöglichen Konditionen für den Zugang zu Medikamenten. In der Praxis bemüht sich DNDi um Lizenzen, die sicherstellen, dass die Forschung und deren Ergebnisse öffentliches Gut sind, das zur Verbesserung von Gesundheit beiträgt. Insbesondere verhandelt DNDi Konditionen, die sicherstellen, dass geistige Eigentumsrechte nicht den gleichberechtigten und kostengünstigen Zugang zu den Forschungsprodukten behindern – beziehungsweise zusätzliche und spätere Forschung zu vernachlässigten Krankheiten durch DNDi, Partner und andere Wissenschaftler erschweren. Der Zugang zu Wissen und Daten sowie die Notwendigkeit, neu generiertes Wissen zu teilen und wissenschaftlichen Fortschritt zu ermöglichen, sind der Schlüssel zu F&E für Krankheiten, die in Zusammenhang mit Armut stehen. Vertragsklauseln zielen auch darauf, die Kosten für Forschung & Entwicklung vom Preis des Endproduktes zu entkoppeln. Dieses Vorgehen ist notwendig für den erschwinglichen und gleichberechtigten Zugang für Patienten, vor allem in Ländern mit niedrigen und mittleren Einkommen. Und



es ist umso notwendiger, weil DNDi seine Forschung und Projekte nicht durch Erträge aufgrund von geistigen Eigentumsrechten finanziert.⁽³⁾ DNDi fördert den offenen Zugang zu neuen Forschungsergebnissen durch eine zeitnahe Präsentation und Veröffentlichung der Projektdaten, vor allem in open access-Publikationen und öffentlich zugänglichen Datenbanken. Zu letzteren gehört beispielsweise das ChEMBL Neglected Tropical Disease Archive⁽⁴⁾, eine open access-Sammlung für das Screening von biomedizinischen Daten mit Blick auf vernachlässigte Krankheiten, sowie WIPO Re:Search. Diese Datenbank wurde 2011 geschaffen, um den Zugang zu geistigen Eigentumsrechten zu pharmakologischen Komponenten, Technologien und vor allem Know-How und Daten zu ermöglichen, die sich auf F&E von bestimmten vernachlässigten tropischen Krankheiten, Tuberkulose und Malaria beziehen.

DNDi unterstützt zudem Initiativen, die notwendig für den Zugang zu geistigen Eigentumsrechten erscheinen oder sinnvoll sind, um Produkte zu entwickeln, beispielsweise den Medicines Patent Pool (MPP) für HIV/Aids. Die Lizenzen, die der MPP mit Patentinhabern verhandelt, ermöglichen es DNDi an antiretroviralen Medikamenten für Kinder mit HIV zu arbeiten - ohne Hindernisse durch geistige Eigentumsrechte und zu kostengünstigen Bedingungen.

FINANZIELLE UND WISSENSCHAFTLICHE UNABHÄNGIGKEIT

Im Interesse der öffentlichen Gesundheit unternimmt DNDi jede Anstrengung, in den Entscheidungsprozessen vollkommen unabhängig zu bleiben. Unabhängigkeit ist vor allem wichtig beim Aufbau und Management des Projekt-Portfolios, sowie bei der Beurteilung wesentlicher, noch nicht beantworteter Bedürfnisse von Patienten, der Bewertung von Möglichkeiten für Forschung und Entwicklung, potenziellen Partnern für die Forschungsarbeit und Fördermitteln. Ein unmittelbares Resultat dieser Unabhängigkeit ist beispielsweise die Macht darüber, ein Projekt auf der Basis der TPP-Kriterien einzuschätzen, es auf den Weg

(3) Leitlinie von DNDi zu geistigen Eigentumsrechten (IP Policy): http://www.dndi.org/images/stories/pdf_aboutDNDi/ip%20policy.pdf

(4) <https://www.ebi.ac.uk/chemblntd>

zu bringen oder die Arbeit daran zu beenden (siehe Seite 3).

Eine der entscheidenden Komponenten für diese Unabhängigkeit ist eine breite Aufstellung bei den Fördermitteln, um einen ungesunden Einfluss oder eine Abhängigkeit von einem einzelnen Geldgeber zu vermeiden. Nach den Leitlinien von DNDi, die im Jahr 2003 von den Gründungspartnern aufgestellt wurden, sollen die Fördermittel nicht nur aus verschiedenen Quellen kommen, sondern DNDi strebt auch eine Balance zwischen öffentlicher und privater Unterstützung an. Zweckgebundene Spenden sollen auf ein Minimum reduziert werden, zudem darf kein einzelner Geldgeber mehr als 25 Prozent des gesamten Budgets tragen.

Seit 2003 hat DNDi 277 Millionen Euro eingenommen und wird von einer weiten Bandbreite an Geldgebern unterstützt. Dazu zählen Regierungen, etwa Großbritannien, die Niederlande, Frankreich, Spanien, Schweiz, Deutschland, Brasilien sowie die EU und die European and Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP). Weitere Förderer sind Ärzte ohne Grenzen als Gründungspartner sowie private philanthropische Organisationen wie die Bill & Melinda Gates Stiftung und der Wellcome Trust. Dazu kommen innovative Finanzierungsmechanismen wie UNITAID.

AUFBAU UND ERHALT VON BELASTBAREN ALLIANZEN

Wie die meisten neuen F&E-Initiativen, die im vergangenen Jahrzehnt gegründet wurden, hat DNDi keine eigenen Forschungslabore oder Produktionsstätten – mit der Konsequenz, dass wir nicht ohne das Engagement von öffentlichen und privaten Partnern arbeiten können. Wie ein Dirigent eines virtuellen Orchesters führt DNDi die speziellen Fähigkeiten, Kapazitäten und Expertise seiner Partner zusammen, um die Arbeit in allen Stadien der Produktentwicklung abdecken zu kön-

Drei Finanzierungsmodelle*

Allgemeine Förderung des Kerngeschäfts (59%)

- Großbritannien – Entwicklungshilfeministerium (DFID) (€72.9 Mio.)
- Ärzte ohne Grenzen (€65.8 Mio.)
- Spanien – Behörde für Entwicklungskooperation (AECID) (€12 Mio.)
- Schweiz – Direktion für Entwicklung und Zusammenarbeit (SDC) (€10.4 Mio.)
- Andere private Stiftungen - Rockefeller, Slim, Starr (€3 Mio.)

Förderung eines Portfolios von bestimmten Aktivitäten (15%)

- Niederlande – Außenministerium (DGIS) (€17 Mio.)
- Frankreich – Agentur für Entwicklung (AFD) & Außenministerium (MAEE) (€14.3 Mio.)
- Deutschland – Ministerium für Bildung und Forschung (BMBF) durch die KfW & GTZ (jetzt GIZ, Gesellschaft für internationale Zusammenarbeit) (€9 Mio.)
- Brasilien – Gesundheitsministerium (€0.4 Mio.)

Förderung eines Projekts (26%)

- Bill & Melinda Gates Stiftung (€44.1 Mio.)
- UNITAID (€13.1 Mio.)
- Wellcome Trust (€4.3 Mio.)
- Europäische Union – Forschungsrahmenprogramme 5,6,7 & European and Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP) (€4.4 Mio.)
- Medicor Stiftung (€2.3 Mio.)
- USA – National Institutes of Health/National Institute of Allergy and Infectious Diseases (€1.8 Mio.)
- Schweiz – Republik und Kanton Genf (€1.7 Mio.)
- Globaler Fonds – AMFm (€0.5 Mio.)

*Stand der Einnahmen bis November 2013

Zielvolumen:
400
Millionen Euro

Stand im
November
2013:
277
Millionen
Euro

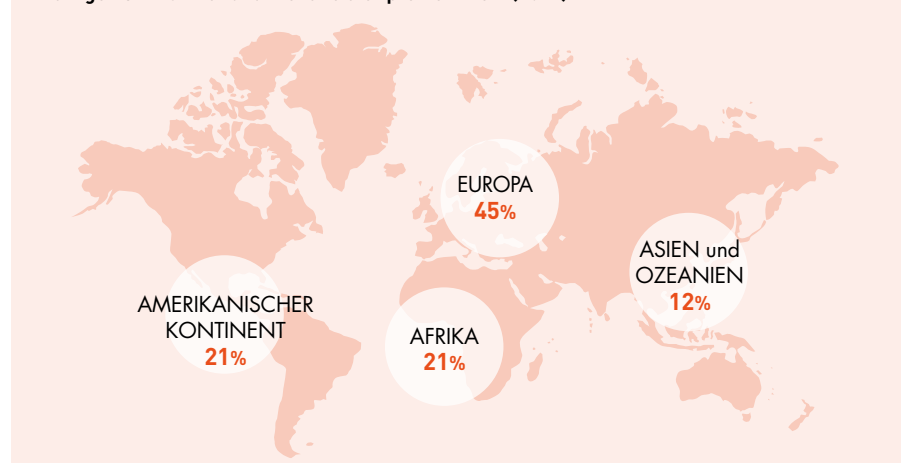
nen. Die Partner sind Universitäten, öffentliche Forschungsinstitutionen (vor allem in Ländern mit vernachlässigten Krankheiten), Pharma- und Biotechnologieunternehmen, Nichtregierungsorganisationen einschließlich anderer Produktentwicklungspartnerschaften und Regierungen weltweit. Auf diese Weise managt DNDi jede Phase der Medikamentenentwicklung – angefangen von der Entdeckung eines Wirkstoffs (Discovery) über vorklinische und klinische Studien hin zu großangelegten Zulassungsstudien. So vernetzt DNDi die pas-

senden Partner, um die Zielprodukt-Profile zu erreichen. DNDi dient als Bindeglied für den Informationsfluss zwischen den Partnern und hat Sektor übergreifende Netzwerke maßgeblich gestaltet.

Die vergangenen zehn Jahre an Erfahrung zeigen, dass ein virtuelles F&E-Modell erfolgreich sein kann, um mehrere Strategien parallel zu verfolgen: Relativ schnell Einfluss auf die Gesundheit von Bevölkerungen zu nehmen und zugleich langfristige und nachhaltige Lösungen zu schaffen - mit einem integrierten Management von Nord-Süd- und Süd-Süd-Kollaborationen. Dazu sind zwei wesentliche Komponenten notwendig:

Auf der einen Seite brauchen wir eine konstante und intensive Mitwirkung von Behörden und Partnern in endemischen Ländern, um Prioritäten zu setzen und neue Technologien einzuführen. Darüber hinaus sind innovative Allianzen zwischen pharmazeutischen und biotechnologischen Unternehmen und akademischen Instituten notwendig, die innovativ im Umgang mit geistigen Eigentumsrechten sind. So können Wissensressourcen erschlossen werden, um neue Wirkstoffe zu finden und zugleich die Entwicklungskosten eines Medikaments gesenkt werden (verschiedene Fallbeispiele zu Entwicklungskosten auf den Seiten 8, 9, 11, 19, 21).

Wichtige F&E-Partner und Dienstleister pro Kontinent (2012)



EIN ZWEIFLEISIGER ANSATZ FÜR FORSCHUNG & ENTWICKLUNG: VOLLKOMMEN NEUE BEHANDLUNGSFORMEN FINDEN UND DIE DRINGENDSTEN BEDÜRFNISSE VON PATIENTEN ANGEHEN

Entsprechend des DNDi Businessplans für den Zeitraum von 2011 bis 2018⁽⁵⁾ ist das wichtigste Ziel der Initiative, 11 bis 13 neue Behandlungsformen für vernachlässigte Patienten bis zum Jahr 2018 bereit zu stellen. Das beinhaltet die sechs Behandlungen, die nun bereits zur Verfügung stehen. Dabei sollen neue Darreichungsformen und Kombinationen von existierenden Medikamenten entwickelt werden, sowie eine gute gefüllte Pipeline mit neuen Wirkstoffen aufgebaut werden, die Therapiemöglichkeiten dramatisch verbessern. Die neuen Behandlungsformen können die Art und Weise verändern, wie Gesundheitssysteme die betreffenden Krankheiten unter Kontrolle bringen.

Zu Beginn erstellten DNDi-Mitarbeiter eine gründliche und globale Analyse von wissenschaftlichen Portfolios und Möglichkeiten für Forschung & Entwicklung zu den priorisierten Krankheiten, zugleich wurde die Dringlichkeit ermittelt, auf diese Forschungslücken zu reagieren. Auf Basis dieser Analyse wurde eine zweigleisige F&E-Strategie eingeführt:

- Kurzfristiger Ansatz (+/- 5 Jahre):

Optimierung von existierenden Medikamenten für dringende Gesundheitsprobleme von Patienten.

- Langfristiger Ansatz (+/- 6 bis 15 Jahre):

Entwicklung von vollkommen neuen Behandlungsformen, die das Potenzial haben, das medizinische Management von einigen vernachlässigten Krankheiten zu verändern und deren nachhaltige Kontrolle oder Eliminierung zu unterstützen.

Dies können vollkommen neue chemische Substanzen (new chemical entities, NCEs) sein oder innovative Lösungsmöglichkeiten für Gesundheitsprobleme.

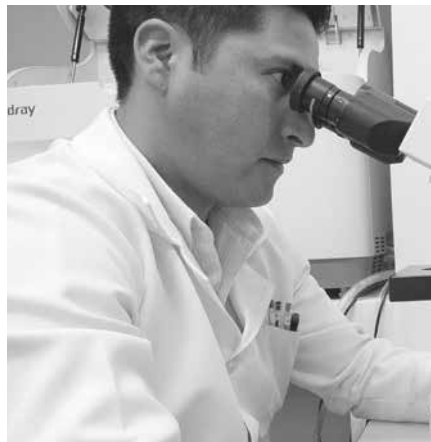
Zu der frühen Phase des F&E-Prozesses gehört das Screening von Datenbanken nach neuen Wirkstoffen und die Suche nach möglichen wirksamen Ansatzpunkten bei diesen (hit to lead), die Leitstruktur-Optimierung (lead optimization) und vorklinische Studien. In diesen Frühphasen analysiert DNDi die bestmöglichen wissenschaftlichen Möglichkeiten und bringt passende Organisationen und Institutionen zusammen (etwa in Konsortien), um an hochspezifischen Produkten unter der Supervision

eigener Projektleiter zu forschen.

Während der späteren Phasen des F&E-Prozesses, wie den klinischen Studien, arbeiten DNDi-Kollegen eng mit den Partnern zusammen, besonders in klinischen Forschungsnetzwerken oder „Plattformen“. Zusammen werden klinische Studien in einem oft schwierigen Umfeld ermöglicht, sowie die Zulassung und Einführung der neuen Behandlungsformen.

DREI BEISPIELE VON KURZFRISTIGEN ANSÄTZEN ALS REAKTION AUF DRINGENDE BEDÜRFNISSE

Während DNDi nach neuen chemischen Substanzen sucht, besteht zugleich der zwingende Bedarf, auf dringende Gesundheitsprobleme zu reagieren und bereits bestehende Behandlungsformen zu verbessern. Diese Strategie zielt darauf ab, Innovationen so schnell wie möglich für vernachlässigte Patienten zugänglich zu machen, vor allem wenn andere Akteure dies nicht wollen oder können. Dieser kurzfristige Ansatz hat zu Verbesserungen, zum Beispiel in Bezug auf Sicherheit von Medikamenten, einer kürzeren Behandlungsdauer durch weniger Injektionen pro Behandlung und der Kombination von verfügbaren Medikamenten geführt. Patienten und Gesundheitspersonal können die Behandlung einfacher anwenden und auf veraltete und toxische Behandlungen verzichten, wie zum Beispiel auf Melarsoprol bei der Schlafkrankheit.



Generell ist diese Strategie weniger riskant, was die wissenschaftliche Entwicklung angeht und kostengünstiger im Vergleich zur Entwicklung vollkommen neuer chemischer Substanzen. Es sind - wenn überhaupt - nur wenige vorklinische Studien notwendig, auf die klinische Studien und am Ende das Erstellen eines Zulassungs-Dossiers folgen.

Das profitorientierte Modell der Medikamentenentwicklung hat darin versagt, in die Umwidmung oder Kombination von verfügbaren Behandlungen zu investieren, trotz der vergleichsweise niedrigen Kosten bei der Entwicklung. Der Grund dafür: Fehlende Profitaussichten und eine mangelnde Fokussierung auf echte Gesundheitsprobleme. Seit 2003 hat DNDi Dank der Erfahrung und Expertise seiner Gründungspartner in betroffenen Ländern Innovationen auf den Weg gebracht, die konkrete medizinische Vorteile für die Patienten und Gesundheitssysteme mit sich bringen.

Alle sechs bislang eingeführten Behandlungsformen belegen dies. Wir stellen hier drei von ihnen dar: Die Zulassung und Implementierung von Artesunat und Amodiaquin als Kombinationstherapie für Malaria (ASAQ, fixed-dosed-combination); die Kombinationstherapie aus Nifurtimox und Eflornithin (NECT) für die Schlafkrankheit; die Kombination aus Natriumstiboglukonat und Paromomycin (SSG/PM) für Kala-Azar in Ostafrika.

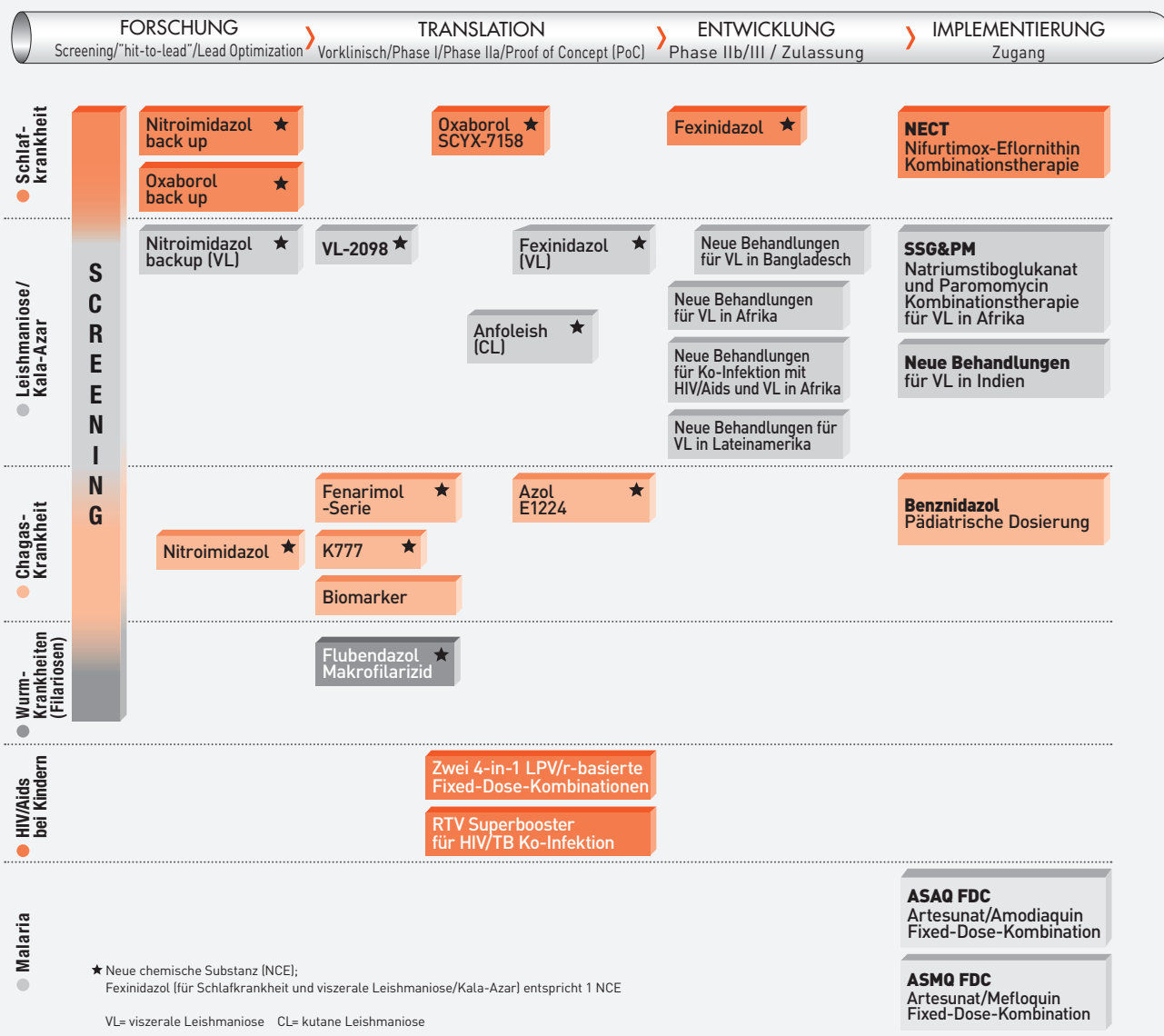
ASAQ: Eine einfach anzuwendende, hochwertige Behandlung – entstanden durch eine innovative Partnerschaft

Als Antwort auf die zunehmenden Resistenzen gegen das Malariamittel Chloroquin empfahl die Weltgesundheitsorganisation (WHO) im Jahr 2001, dieses Medikament weltweit nicht mehr bei unkomplizierter Malaria, verursacht durch den Erreger Plasmodium falciparum, zu verwenden. Um die Ausbreitung von Resistenzen einzudämmen, gilt bei dieser Malaria-Form eine Kombinationstherapie auf der Basis von Artemisinin (ACTs) als Mittel der ersten Wahl.

ASAQ Winthrop, eine Fixed-Dose-Kombination von Artesunat (AS) und Amodiaquin (AQ) war die erste Behandlungsform, die von DNDi durch eine innovative Partnerschaft mit Sanofi-

(5) Alle vier Jahre wird der Businessplan von DNDi überprüft. Der aktuelle Plan stammt aus dem Jahr 2011 und betrifft den Zeitraum zwischen 2011 und 2018: http://www.dndi.org/images/stories/pdf_aboutDNDi/BusinessPlanWebSmall.pdf

Portfolio 2013



Aventis (nun Sanofi) bereitgestellt wurde. Die Projektleitung lag beim FACT-Konsortium, dem Universitäten, Biotechnologie-Unternehmen und andere not-for-profit-Organisationen angehören. ASAQ war ein wichtiger Durchbruch für Patienten. Säuglinge, Kinder und Jugendliche müssen drei Tage lang lediglich eine Tablette pro Tag einnehmen (verglichen mit zuvor anderthalb bis vier Tabletten), Erwachsene zwei Tabletten am Tag (vorher acht) für drei Tage. Darüber hinaus ist ASAQ speziell an die Bedürfnisse von Kindern angepasst, die die häufigsten Opfer von Malaria sind. Um die Dosis für jede Altersgruppe zu optimieren und Über- und Unterdosierungen zu vermeiden, wurden vier verschiedene Darreichungsformen

für Säuglinge, Kleinkinder, Kinder und Erwachsene entwickelt. Verschiedene Farben helfen dabei, die Tabletten mit unterschiedlichen Dosierungen zu unterscheiden. Sie können, wenn nötig, auch leicht zerkleinert werden und mit Flüssigkeiten oder halbflüssigen Nahrungsmitteln gegeben werden. Eine ASAQ-Behandlung kostet weniger als 0,5 US-Dollar für Kinder und 1 US-Dollar für Erwachsene. Das Medikament ist ein nichtpatentiertes öffentliches Gut. Dies ermöglichte den Technologietransfer zu einem afrikanischen Hersteller in Tansania, damit eine zweite Produktions-Quelle für diese Behandlungsform sichergestellt und der Preiswettbewerb gesteigert wird.

NECT: Eine verbesserte Behandlung als Ersatz für ein arsenbasiertes Medikament

Als die Kombination von Nifurtimox und Eflornithin (NECT) im Jahr 2009 auf die „WHO Essential Medicines List“ gesetzt wurde, war dies die erste neue Therapie gegen die Schlafkrankheit in 25 Jahren. Die Kombinationstherapie besteht aus einer vereinfachten, gleichzeitigen Gabe von zwei bekannten Medikamenten: orales Nifurtimox und injizierbares Eflornithin. Dadurch konnte die Anzahl der notwendigen intravenösen Infusionen mit Eflornithin von 56 auf 14 gesenkt werden. Der Krankenhausaufenthalt

Fortsetzung auf Seite 9



ASAQ FDC 12 MILLIONEN EURO FÜR DIE ENTWICKLUNG UND DIE BEGLEITUNG DER EINFÜHRUNG EINER KOMBINATIONSTHERAPIE GEGEN MALARIA

ASAQ Winthrop, eine Fixed-Dose-Kombination (FDC) von Artesunat (AS) und Amodiaquin (AQ), war die erste Behandlungsform, die von DNDi im Jahr 2007 entwickelt wurde. Das Medikament entstand durch eine innovative Partnerschaft zwischen DNDi und Sanofi, die 2002 initiiert und durch das FACT-Konsortium geleitet wurde. Bislang wurden mehr als 250 Millionen Behandlungen in Afrika bereitgestellt.

• **2001-2002.** Die Leitlinien der WHO empfehlen den Einsatz von Kombinationstherapien auf Basis von Artemisinin (ACTs), inkl. der Kombination von AS+AQ bei unkomplizierter Plasmodium falciparum-Malaria. Das FACT-Konsortium (FACT = Fixed-Dose-Artesunat Combination Therapy) wird 2002 geschaffen. Anfangs steht es unter der Schirmherrschaft der Medikamentenkampagne von Ärzten ohne Grenzen, später von DNDi. Absprachen werden mit WHO/ TDR getroffen, um eine Fixed-Dose-Kombination von AS+AQ zu entwickeln. So soll eine bessere „compliance“, also die Einhaltung der Therapieempfehlungen, erreicht und das Medikament in allen Ländern zugänglich gemacht werden, in denen die Resistenzraten gegen Amodiaquin niedrig sind.

• **2003-2004.** Pharmakologische und klinische Entwicklung durch verschiedene akademische Gruppen in Europa, Afrika und Asien, Biotechnologie-Unternehmen in Europa sowie Ärzte ohne Grenzen und TDR. Eine Zulassungsstudie der Phase III wird in Burkina Faso durchgeführt, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit zu überprüfen (mit 750 Kindern jünger als fünf Jahre)

• **2005.** Vertragsunterzeichnung zur Zusammenarbeit mit Sanofi (damals Sanofi-Aventis), um ASAQ in vier gewichtsspezifischen Dosierungen in leicht zu unterscheidenden Verpackungen anzubieten-auf der Basis der von DNDi entwickelten Formulierung. Die Kombination beinhaltet zwei aktive Wirkstoffe in einer einzelnen Tablette. Sanofi, zustän-

dig für die industrielle Entwicklung und Implementierung, erklärt sich bereit, das Produkt zu Herstellungskosten zu vertreiben (im öffentlichen Sektor weniger als 1 US-Dollar für Erwachsene und 0,5 US-Dollar für Kinder). Andere Bestimmungen beinhalten beispielsweise, dass ASAQ nicht patentiert werden darf.

• **2007.** Die erste Zulassung erfolgt in Marokko, wo das Produkt in einer Anlage von Sanofi hergestellt wird.

• **2008-2010.** ASAQ wird von der WHO im Jahr 2008 präqualifiziert, wodurch die Implementierung durch den Globalen Fonds und andere internationale Anbieter möglich wird. Im Jahr 2010 erhält ASAQ die Genehmigung einer dreijährigen Haltbarkeitsdauer. Damit hat das Produkt die längste Haltbarkeitsdauer unter allen präqualifizierten ACTs gegen Malaria.

• **2010-2011.** Mehr als 80 Millionen Behandlungen wurden bis 2010 in 30 afrikanischen Ländern verabreicht und es besteht eine Produktionskapazität von

bis zu 50 Millionen Behandlungen pro Jahr. In einer Partnerschaft mit Sanofi, MMV (Medicines for Malaria Venture) und Nationalen Malaria-Programmen werden hochqualitative Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit von ASAQ gesammelt. Dies ist Teil des Risiko-Management-Plans durch die WHO, der erste, der jemals in Afrika erstellt wurde. DNDi betreibt zusammen mit Ärzten ohne Grenzen und Epicentre zwei Studien-Standorte in Liberia.

• **2011-2013.** DNDi evaluiert die Möglichkeit eines Technologietransfers und beginnt schließlich die Zusammenarbeit mit einem zweiten Hersteller in Afrika (Zenufa, in Tansania), um weitere Herstellungskapazitäten für ASAQ sicherzustellen.

• **November 2013.** Mehr als 250 Millionen Behandlungen wurden bislang in 31 afrikanischen Ländern bereitgestellt.



2003 / 2008

DNDi's Rolle:

- Pharmakologische Entwicklung inklusive Phase III-Studie (700 Patienten, Burkina Faso)
- Vorbereitung des Dossiers für die Zulassung
- Vorbereitung des Dossiers für die Prädqualifizierung durch die WHO

Hauptpartner und Dienstleister:

WHO/TDR; Ärzte ohne Grenzen; KEMRI (Kenia); University of Oxford (Großbritannien) / Mahidol University (Thailand); TROPICAL, Univ. in Bordeaux (Frankreich); Cardinal Health (Frankreich); Ellipse Pharma (Frankreich); University Sains Malaysia (USM, Malaysia); Rottendorf Pharma (Deutschland); Créapharm (Frankreich); CNRFP (Burkina Faso); Sanofi (Frankreich); Bertin Pharma (Frankreich)

7 Mio. €

2009 / 2014

DNDi's Rolle:

- Unterstützung für die Implementierung und den Zugang in betreffenden Ländern
- Phase IV- Studie nach der Zulassung; 1,300 Patienten in Liberia mit einem Risiko Management Plan (geleitet durch Sanofi und MMV)

Hauptpartner und Dienstleister:

Sanofi (Frankreich); Medicines for Malaria Venture (MMV, Schweiz); Nationale Malaria-Programme in afrikanischen Ländern; ICMR (India); Institut de Recherche pour le Développement (IRD, Senegal); Ärzte ohne Grenzen & Epicentre; KATH & AMFm (Studie zur Verfügbarkeit und Implementierung von ASAQ in Ghana)

3 Mio. €

DNDi's Rolle:

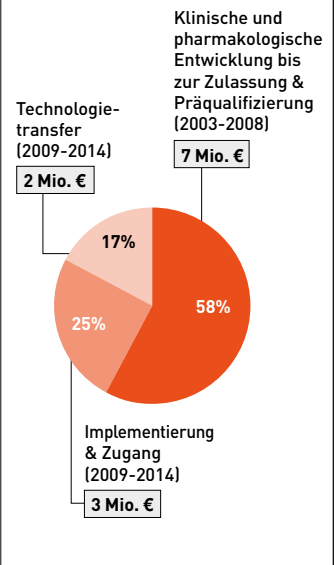
- Unterstützung des Technologietransfers in Afrika
- Implementierung und Zugang

Hauptpartner und Dienstleister:

Zenufa (Tansania); AEDES (Belgien); Bertin Pharma (Frankreich); OTECI (Frankreich); Sanofi (Frankreich)

2 Mio. €

ASAQ KOSTEN 2003-2014





NECT

6,8 MILLIONEN EURO FÜR DIE ENTWICKLUNG EINER VERBESSERTEN THERAPIE GEGEN DIE SCHLAFKRANKHEIT

Im Jahr 2009 wurde die Nifurtimox/Eflornithin-Kombinationstherapie (NECT) auf die „WHO Essential Medicines List“ gesetzt. NECT war die erste verbesserte Behandlungsmöglichkeit, die in 25 Jahren für das fortgeschrittene Stadium der Schlafkrankheit entwickelt worden war. Die Entwicklung von NECT ist das Ergebnis von starken Partnerschaften über einen Zeitraum von sechs Jahren, vor allem zwischen Mitgliedern der HAT-Plattform (HAT = Humane Afrikanische Trypanomiasis = Schlafkrankheit).

• **2003-2008.** Das NECT-Projekt startet im Jahr mit einer Studie in einem Zentrum mit Ärzten ohne Grenzen und Epicentre in der Republik Kongo (Kongo-Brazzaville). Die Studie baut auf die Wirksamkeit von Eflornithin auf, das 1981 für die Schlafkrankheit entwickelt wurde, mit dem Zusatz von Nifurtimox, das zuvor für die Chagas-Krankheit entwickelt wurde. Die Studie wird im Jahr 2004 durch DNDi auf weitere Studienzentren in der Demokratischen Republik Kongo (DR Kongo) ausgeweitet. An der multizentrischen klinischen Studie sind das Nationale HAT-Kontroll-Programm der DR Kongo (PNLTHA) und Ärzte ohne Grenzen beteiligt, 287 Patienten werden aufgenommen. Die Studie geht im Jahr 2008 zu Ende.

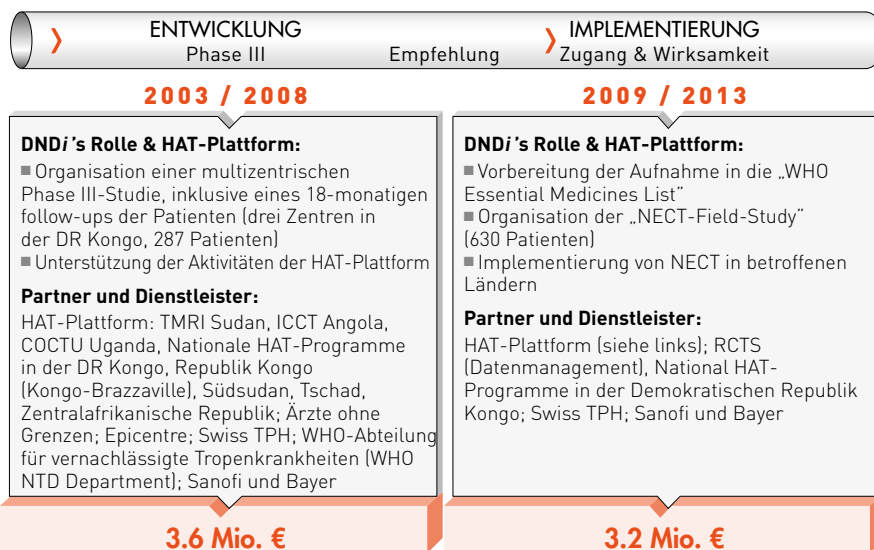
• **2009.** Die WHO setzt NECT auf die „Essential Medicines List“ und bestätigt, dass NECT für Schlafkrankheits-Patienten im fortgeschrittenen Stadium verwendet werden kann. Damit gibt es eine Möglichkeit, das Management der Schlafkrankheit zu verbessern. NECT erweist sich als genauso wirksam und sicher wie die Standard-Monotherapie mit



Eflornithin. Die Therapie ist aber einfacher anzuwenden bei einer reduzierten Anzahl an Infusionen (14 statt 56) und einer kürzeren Behandlungsdauer (10 statt 14 Tage). Der Nachweis erfolgt, dass NECT weitaus sicherer ist als Melarsoprol, das bislang verwendete arsenbasierte und hochtoxische Medikament, an dem fünf Prozent der behandelten Patienten sterben. Im Jahr 2008 wurde Melarsoprol noch bei der Hälfte der Schlafkrankheits-Patienten verwendet. Im selben Jahr bestellt die Demokratische Republik Kongo die ersten NECT-Sets, um Patienten zu behandeln. Unterdessen startet DNDi die

„NECT-Field-Study“ (Phase IV), um die Sicherheit und die einfache Anwendung von NECT unter realen Bedingungen zu dokumentieren, etwa bei speziellen Bevölkerungsgruppen wie Kindern sowie schwangeren und stillenden Frauen (insgesamt werden 630 Patienten in die Studie eingeschlossen).

• **2011-2012.** Zwölf afrikanische Länder, in denen 99 Prozent aller registrierten Schlafkrankheitsfälle auftreten, setzen NECT auf ihre nationalen Listen für essentielle Medikamente (Äquatorial-Guinea, Angola, Demokratische Republik Kongo, Elfenbeinküste, Gabun, Guinea, Kamerun, Republik Kongo (Kongo-Brazzaville), Südsudan, Tschad, Uganda, Zentralafrikanische Republik). Ende des Jahres 2012 werden 96 Prozent der Schlafkrankheit im fortgeschrittenen Stadium (durch *Trypanosoma brucei gambiense*) in den endemischen Ländern mit NECT behandelt. Melarsoprol verschwindet nahezu von der Bildfläche für diese Form der Schlafkrankheit.



Die Gesamtkosten für die Entwicklung von NECT, inklusive der Phase III-Studie (2003-2008) und der „NECT-Field-Study“ (2009-2013) lagen bei 6,8 Millionen Euro (bis Dezember 2013), damit sind alle klinischen Studien abgedeckt. Die Kosten splitten sich folgendermaßen auf: klinische Entwicklungskosten für die erste NECT-Studie belaufen sich auf 3,6 Millionen Euro und beinhalten Unterstützung durch die HAT-Plattform. Die Aktivitäten zur Implementierung, inklusive der „NECT-Field-Study“, summieren sich auf 3,2 Millionen Euro. Darüber hinaus stattete DNDi die drei klinischen Zentren in Einklang mit internationalen Standards zu Good Clinical Practice (GCP) aus. Diese Kosten schließen nicht die von den Partnern eingebrachten Sachleistungen ein, beispielsweise die initiale Studie von Ärzten ohne Grenzen aus den Jahren 2003/2004 in der Demokratischen Republik Kongo sowie deren weitere Unterstützung für klinische Studien. Sie beinhalten auch nicht die Medikamente von Sanofi und Bayer, die durch die der WHO-Abteilung für vernachlässigte Tropenkrankheiten (WHO NTD Department) kostenlos zur Verfügung gestellt werden.

verkürzt sich von 14 auf 10 Tage. Mit zwei Infusionen am Tag (zuvor waren es vier Infusionen alle sechs Stunden, also auch in der Nacht) ist NECT einfacher anzuwenden. Dadurch eignet sich die Behandlung besser für Patienten und das Gesundheitspersonal in entlegenen und ressourcenarmen Regionen, in denen die Krankheit auftritt. Die Gesamtkosten für die Behandlung sanken von 554 Euro auf

288 Euro, obwohl dies bislang keine echte Auswirkung auf den Zugang hat, da die Behandlung derzeit über die WHO kostenlos bereitgestellt wird.⁽⁶⁾

Darüber hinaus ersetzte die verbesserte Behandlung schnell das arsenbasierte, giftige und weit verbreitete Medikament Melarsoprol. Fünf Prozent der Patienten, die eigentlich durch dieses Mittel geheilt werden

sollten, starben an den Nebenwirkungen. Bis vor kurzem wurde es noch bei der Hälfte der Schlafkrankheit-Patienten im zweiten Stadium angewendet.

Das 'ready-to-use' NECT-Behandlungs-Kit wird von der WHO zusammengestellt und mit der Logistik von Ärzten ohne Grenzen verteilt. Die zwei Medikamente werden von Bayer und Sanofi kostenlos bereitgestellt, Sanofi

(6) "Update on field use of the available drugs for the chemotherapy of human African trypanosomiasis." Autor: P. P. Simarro et al. *Parasitology*, Volume 139, Issue 07, Juni 2012, pp 842-846, DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/S0031182012000169>.

gibt auch Fördermittel für die Verteilung. Auf diese Weise müssen die Patienten keine Kosten aufbringen. Das Kit enthält die Medikamente und die Materialien, die für eine korrekte NECT-Behandlung notwendig sind. Vier komplette Behandlungssets sind in einem 36-Kilo-Paket enthalten, im Vergleich zu zwei Behandlungssets pro Kit mit der Eflornithin-Monotherapie. Trotz der bedeutenden Verbesserungen durch NECT sind wir noch weit davon entfernt, die Therapie in entlegenen Regionen einfach und für alle optimal zugänglich zu machen.

SSG&PM: Für die Behandlung von Kala-Azar (viszerale Leishmaniose) in Ostafrika von der WHO als Mittel der Wahl empfohlen

Aufgrund verschiedener Anwendungsgrenzen wie Toxizität, Problematik bei der Verabreichung und hoher Kosten der Medikamente ist es kompliziert, Kala-Azar in Afrika zu behandeln. Natriumstiboglukonat (SSG) ist ein vergleichsweise toxischer Wirkstoff, der über 30 Tage mittels schmerzhafter Injektionen verabreicht werden muss. Für Jahrzehnte war es die tragende Stütze der Therapie in Ostafrika. Andere Medikamente, etwa Paromocycin (PM) und Miltefosin waren weder in der Region zugelassen noch erhältlich. Im Jahr 2004 riefen DNDi und die Leishmaniose-Ostafrika-Plattform (LEAP) ein klinisches Forschungsprogramm mit zwei Zielen ins Leben: Alle derzeit erhältlichen Therapien für Kalar Azar sollten in der gesamten Region angewendet werden können und ein bis zwei neue Kombinationstherapien entwickelt werden. Im Jahr 2010 wurde die erste Kombinationstherapie durch diese Forschung Wirklichkeit: SSG&PM. Mehr als 1.100 Patienten hatten an der Studie teilgenommen. Sie zeigte, dass eine kurzzeitige Kombination von PM (15mg/kg/Tag) und SSG (20mg/kg/Tag) ein ähnliches Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil hat wie die Standard-Monotherapie mit SSG über 30 Tage. Im Jahr 2010 empfahl das WHO-Expertenkomitee zur Kontrolle von Leishmaniose die Behandlung mit SSG&PM als Mittel der ersten Wahl für die Krankheit in Ostafrika. Dies war ein großer Fortschritt, weil die Therapie nun in beiden Regionen angewendet werden kann und zugleich die Kosten und die Dauer der Behandlung reduziert werden.

ENTSCHEIDEND: ENDEMISCHE LÄNDER ÜBERNEHMEN DIE FÜHRUNGSRÖLE

Viele Experten und mehrere grundlegende Publikationen⁽⁷⁾ kommen zu dem Schluss, dass die Nachhaltigkeit von essentieller Forschung

& Entwicklung im Gesundheitswesen entscheidend davon abhängt, dass jene Entwicklungsländer sich engagieren und den Prozess führen, in denen die vernachlässigten Krankheiten vorkommen. Diese Länder spielen eine wichtige Rolle bei der Definition und dem Setzen von Forschungsprioritäten, sowie bei der Forschung und der Entwicklung adäquater nationaler Leitlinien, um den Zugang zur Behandlung ihrer Bevölkerung sicher zu stellen.

⌈ DIESE ANSÄTZE STEHEN NOCH AUF WACKELIGEN BEINEN, ABER SIE EBENEN DEN WEG ZU EIGENER VERANTWORTUNG

Eine Schlüsselkomponente des DNDi-Modells besteht darin, lokale Forschungskapazitäten in endemischen Ländern zu nutzen und zu stärken, und die Expertise nicht einfach aus hochentwickelten Ländern „einfliegen“ zu lassen. Mit dem Aufbau regionaler klinischer Forschungsplattformen und der Nutzung bestehender Kapazitäten in betroffenen Ländern hat DNDi sich dafür eingesetzt, dass die Länder die Gesundheitsforschung selbst schultern. Es wurde jeweils eine krankheits-spezifische Forschungsplattform pro kinetoplastischer Krankheit aufgebaut, um die klinische Entwicklung zu unterstützen.

Diese Plattformen bringen wichtige Akteure aus jeder Region zusammen, um die klinische Forschung auf dem Weg zur Zulassung und Einführung durch politische Entscheidungsträger voran zu treiben. Die Plattformen arbeiten an der Definition der Bedürfnisse von Patienten, bilden

klinische Forscher aus, führen klinische Studien durch, arbeiten an der Zulassung und betreuen die Einführung der Medikamente. Sie haben wichtiges erreicht, beispielsweise die schnelle Bereitstellung von SSG&PM für Kala-Azar in Ostafrika dank der Mitwirkung der LEAP-Plattform (siehe unten sowie Fallstudie auf Seite 11). Die Chagas Clinical Research-Plattform hat zu drei wichtigen klinischen Studien zur Chagas-Krankheit in Argentinien und Bolivien beigetragen. Die HAT-Plattform (in 2005 gegründet) spielte eine Rolle in der Entwicklung der NECT-Behandlung für die Schlafkrankheit. Unter der Führung der WHO beteiligte sie sich an der Implementierung. Heute spielen die Mitglieder eine Rolle bei klinischen Studien für einen neuen Wirkstoff gegen die Schlafkrankheit. Diese Ansätze, die auf Allianzen zwischen Partnern, Plattformen und regionalen Netzwerken beruhen, stehen noch auf wackeligen Beinen, weil Personal und eine nachhaltige Förderung fehlen. Dennoch ebenen sie sicherlich den Weg zu einem größeren Maß an Eigenverantwortlichkeit. Die Experten und Partnern der endemischen Länder wirken daran mit, die Herausforderungen bei klinischen Studien in entlegenen Regionen zu bewältigen und sorgen bei der Strategieentwicklung für schnellen medizinischen Nutzen für die Patienten in ihren Ländern.

DIE HERAUSFORDERUNGEN BEI KLINISCHEN STUDIEN IN ENTLEGENEN REGIONEN

Seit 2003 hat DNDi zusammen mit den klinischen Forschungsplattformen und anderen Partnern 25 klinische Studien zu fünf Krankheiten abgeschlossen (Malaria, viszerale Leishmaniose/Kala-Azar und kutane Leishmaniose, *Fortsetzung auf Seite 12.*

Klinische Forschungsplattformen Stärkung von nachhaltigen Kapazitäten für Forschung & Entwicklung

DNDi hat drei Plattformen zur klinischen Forschung aufgebaut: Leishmaniasis East Africa Plattform (LEAP) in Äthiopien, Kenia, Sudan und Uganda; die Human African Trypanosomiasis Plattform (HAT-Plattform) in Angola, der Demokratischen Republik Kongo (DR Kongo), der Republik Kongo (Kongo-Brazzaville), Sudan, Südsudan, Tschad, Uganda und der Zentralafrikanischen Republik; die Chagas Clinical Research Plattform in Argentinien, Bolivien, Brasilien, Mexiko und zahlreichen anderen Ländern. Diese Plattformen bringen klinische Forscher, Gesundheitsministerien, Krankheits-Kontroll-Programme, Nichtregierungsorganisationen und die WHO durch regionale Netzwerke an einen Tisch. Sie helfen dabei, Forschungskapazitäten und die Einführung von Therapien in endemischen Ländern zu unterstützen. DNDi unterhält Büros in Kinshasa (DR Kongo), Nairobi (Kenia) und Rio de Janeiro (Brasilien), welche die Plattformen unterstützen. Die Maßnahmen von DNDi für die Stärkung der Kapazitäten umfassen unter anderem den Bau und die Renovierung von Stationen in Krankenhäusern, Gesundheitszentren und – posten; die Renovierung und Ausstattung von Labors; die Ausbildung von Gesundheitspersonal mit Betonung auf Methoden zur Durchführung klinischer Forschung, guter klinischer Praxis und zugehöriger Ethik, die Therapie und deren Evaluation für Patienten, akkurate Diagnose und Nachfolgeuntersuchungen.

(7) As an example: Macroeconomics and health: investing in health for economic development. Report of the Commission on Macro-economics and Health. WHO, 2001.

**SSG&PM****11,5 MILLIONEN EURO FÜR DIE ENTWICKLUNG EINER NEUEN KOMBINATIONSTHERAPIE GEGEN KALA-AZAR IN AFRIKA MIT DER LEAP-PLATTFORM**

Im Jahr 2003 wurde die Leishmaniose-Ostafrika-Plattform (LEAP) in Khartum (Sudan) ins Leben gerufen. LEAP ist eine regionale Plattform für medizinische Forschung zu Kala-Azar (viszerale Leishmaniose) in Ostafrika. Die Plattform wird gemeinsam vom Kenya Medical Research Institute (KEMRI), der Fakultät für Medizin der Universität Addis Abeba (Äthiopien), dem Institut für einheimische Krankheiten der Universität Khartum (Sudan), der Makerere Universität in Kampala (Uganda), DNDi, Ärzte ohne Grenzen sowie anderen Partnern betrieben, die sich mit Kala-Azar in Ostafrika befassen. LEAP wird vom regionalen Büro von DNDi Afrika in Nairobi (Kenia) aus koordiniert.

LEAP besteht heute aus rund 60 Mitgliedern von 20 Institutionen, deren Spektrum von klinischer Forschung bis hin zur Krankheitskontrolle in Leishmaniose-endemischen Ländern in Ostafrika reicht. Zweimal im Jahr finden Treffen statt – abwechselnd in den verschiedenen Mitgliedsstaaten, um laufende Studien zu begutachten, die Bedürfnisse der Patienten und die regionale Strategie zur Kontrolle von Kala-Azar zu besprechen. Die Ziele der Plattform sind wie folgt: Stärkung der lokalen klinischen Forschungskapazitäten, ein Forum zu bieten für die Zusammenarbeit zwischen den Ländern Ostafrikas bei der Ausbildung, Standardisierung von Prozessen und Praktiken innerhalb lokaler Regularien sowie die Evaluation, die Validierung und die Implementierung von neuen Therapien für Kala-Azar in der Region. Insgesamt hat LEAP in zehn Jahren dazu beigetragen, mehr als 1.500 Patienten in klinische Studien aufzunehmen, zudem die Behandlung von 3.000 Patienten außerhalb von Studien ermöglicht und 3.000 Patienten in Phase IV-Studien zur Pharmakovigilanz betreut.

• Die Kapazitäten stärken

Als die Studien im Jahr 2004 begannen, gab es wenige Einrichtungen und vorhandenes Wissen in der Region zu diesem Thema. Kapazitäten mussten geschaffen werden, um Studien effektiv ausführen zu können. DNDi und LEAP bauten Leishmaniose Forschungs- und Behandlungszentren mit je 24 Betten in zwei Krankenhäusern in Äthiopien, die sich der Behandlung von Kala-Azar-Patienten und klinischen Studien widmen. Laborplätze für diagnostische Tests sind nun ebenfalls vorhanden und werden auch zur Ausbildung von Medizinstudenten verwendet. Bestehende Einrichtungen an drei Orten in Uganda, Kenia und Sudan wurden saniert. Zwischen Juli 2004 und Juni 2011 profitierten 442 Menschen von Lehrgängen, beispielsweise zu Standards zur guten klinischen

Praxis (GCP) und guter Laborpraxis (GLP), zu Studien- und Datenmanagement, der klinischen Überwachung von Patienten, Pharmakovigilanz (laufende Überwachung der Sicherheit eines Arzneimittels) und Audiometrie. Weitere 14 Personen konnten einen höheren Abschluss an nationalen oder internationalen Institutionen machen. Das DNDi/LEAP-Datenzentrum wurde im Jahr 2004 gegründet, als die erste Studie in der Region startete. Das Zentrum ist für die Entwicklung und Fortführung eines Datenmanagements verantwortlich sowie für statistische Analysen, die ICH GCP-Standards (Gute Klinische Praxis gemäß der Richtlinien nach der Deklaration von Helsinki), entsprechen. Die Analysen werden in Zusammenarbeit mit der London School of Hygiene and Tropical Medicine erstellt.

• Klinische Studien

Der größte Erfolg von LEAP ist SSG&PM, eine neue verbesserte Behandlungsmöglichkeit für Kala-Azar. Sie wird vom WHO-Expertenkomitee zur Kontrolle von Leishmaniose als Mittel der ersten Wahl für Patienten in Ostafrika empfohlen. Zudem wurde sie in die nationalen Behandlungsleitlinien in Äthiopien, Kenia, Sudan, Südsudan und Uganda aufgenommen.

• **2003.** Aufgrund verschiedener Schwierigkeiten mit den bestehenden Medikamenten wie Toxizität, Problematik bei der Verabreichung und hohen Kosten ist es kompliziert, Kala-Azar in Afrika zu behandeln. Natriumbisphosphonat (SSG) ist ein vergleichsweise toxischer Wirkstoff, der 30 Tage lang durch schmerzhafte Injektionen verabreicht werden muss. Für Jahrzehnte war dies die meist verwendete Therapie in Ostafrika. Andere Medikamente wie Paromomycin (PM) oder Miltefosin waren zu diesem Zeitpunkt weder in der Region zugelassen noch erhältlich.

• **2004.** DNDi und LEAP starten ein klinisches Forschungsprogramm, das auf den

Erfahrungen von Ärzten ohne Grenzen bei der Behandlung von Kala-Azar mit einer Kombination von SSG&PM beruht. Es wird begonnen, die Zulassung von Paromomycin in ostafrikanischen Ländern zu beantragen und seinen alleinigen Gebrauch sowie seinen Einsatz bei einer kurzen Kombinationsbehandlung mit SSG zu untersuchen – all dies sind Maßnahmen zu einer verbesserten Behandlung von Kala-Azar.

• **2005-2006.** Paromomycin eignet sich in der untersuchten Dosierung nicht zur Monotherapie. Eine Studie klärt die richtige Dosierung, um die ursprüngliche Studie weiterführen zu können.

• **2008.** Rückkehr zu Phase II mit einer angepassten Dosierung von Paromomycin und Weiterführung der Kombinations-Studie.

• **2010.** LEAP schließt diese multizentrische Studie in mehreren Ländern ab. Sie wird von DNDi in Äthiopien, Kenia, Sudan und Uganda finanziert. Mehr als 1.100 Kala-Azar-Patienten waren aufgenommen worden. Die Studie zeigt, dass eine kurze Kombination von PM (15mg/kg/Tag) und SSG (20mg/kg/Tag) ein ähnliches Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil hat wie die Standard-Monotherapie mit SSG für 30 Tage (Wirksamkeit nach sechs Monaten nach der Behandlung → 90 Prozent). Der Einsatz von Paromomycin als Monotherapie wird nicht weiterverfolgt. Das WHO-Expertenkomitee zur Kontrolle von Leishmaniose empfiehlt nun SSG&PM als Mittel der ersten Wahl in Ostafrika. Sudan ist das erste Land, das die Empfehlung umsetzt und SSG&PM zur Behandlung von Patienten einführt.

• **2011.** Eine Studie zur Pharmakovigilanz startet, um die Sicherheit und Wirksamkeit von SSG&PM zu überprüfen. Die Studie unter Beteiligung der Ministerien der LEAP-Länder und Ärzte ohne Grenzen wird im Jahr 2013 abgeschlossen.

ENTWICKLUNG & EMPFEHLUNG

Phase II

Phase III

2003 / 2010**DNDi's Rolle & LEAP:**

- Durchführung von multizentrischen Phase II und Phase III-Studien in vier afrikanischen Ländern
- Unterstützung von LEAP Aktivitäten
- Vorbereitung und Sanierung von klinischen Forschungszentren

Partner und Dienstleister:

WHO/TDR; Ärzte ohne Grenzen; Kenya Medical Research Institute (KEMRI); Universität von Oxford / Mahidol Universität (Thailand); Tropicval der Universität Bordeaux (Frankreich); Cardinal Health (Frankreich); Ellipse Pharma (Frankreich); University Sains Malaysia (USM, Malaysia); Rottendorf Pharma (Deutschland); Créapharm (Frankreich); Institut de Recherche pour le Développement (IRD, Senegal); CNRFP (Burkina Faso); Sanofi (Frankreich); Bertin Pharma (Frankreich)

9.3 Mio. €**IMPLEMENTIERUNG**

Zugang

2011 / 2013**DNDi's Rolle & LEAP:**

- Durchführung der Phase IV-Implementierungs-Studie in vier Ländern

Partner und Dienstleister:

LEAP, KEMRI, Kenia; IEND, Universität von Khartum, Sudan; Universität von Makerere, Uganda; Addis Abeba Universität, Äthiopien; Gondar University, Äthiopien; London School of Health and Tropical Medicine, Großbritannien; Slotervaart Krankenhaus, Niederländisches Krebsinstitut Niederlande; KIT, Niederlande; Gesundheitsministerien in Äthiopien, Kenia, Sudan und Uganda; Ärzte ohne Grenzen; i+ solutions, Niederlande; OWH/PATH, USA; Gilead; IDA Stiftung, Niederlande; Torkke & Dreyer, Schweiz

2.2 Mio. €

Schlafkrankheit, Chagas-Krankheit und HIV/ Aids bei Kindern). Durchschnittlich liefen zehn klinische Studien auf einmal parallel. Bis heute wurden mehr als 33.000 Patienten in klinische Studien sowie Studien zur Pharmakovigilanz aufgenommen, innerhalb eigener DNDi-Projekte oder in enger Verbindung zu diesen⁽⁸⁾. DNDi unterstützt die Sanierung von Gesundheits- und Studienzentren in der Nähe von Patienten, damit die Studien vor Ort durchgeführt werden können. Diese Einrichtungen in abgelegenen Regionen haben auch zu einer Zunahme bei der Zahl der behandelten Patienten geführt. Mehr als 7.700 Patienten,

die aufgrund der strikten Regularien nicht an Studien teilnehmen konnten, erhielten die bestmögliche Behandlung gegen ihre Krankheit als ein indirektes Ergebnis der Studien⁽⁹⁾.

Die Forschungsplattformen gewährleisten eine umfangreiche Ausbildung für medizinisches Personal für die Durchführung und Ethik innerhalb klinischer Studien. Forscher und Organisationen, die vor Ort tätig sind, haben die beste Erfahrung und Expertise, zur klinischen Forschung unter realen Bedingungen beizutragen. Beispielsweise war die doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Phase II Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit des

oralen Wirkstoffkandidaten E1224 gegen die Chagas-Krankheit, die erste derartige Studie in Bolivien. Sie ist ein Beleg für die Stärkung der Forschungskapazitäten und das Durchführen von klinischen Studien nach internationalen Standards in einem Entwicklungsland mit begrenzten Ressourcen (siehe Kasten Seite 15). Alle von DNDi finanzierten Studien sind in Einklang mit internationalen Ethik- und Qualitätsstandards und finden in Regionen mit vernachlässigten Krankheiten statt (außer Phase I-Studien). Dabei wirken lokale Partner sowie internationale Organisationen wie Ärzte ohne Grenzen mit.

KONKRETE AUSWIRKUNGEN FÜR VERNACHLÄSSIGTE PATIENTEN

ASAQ für Malaria, verfügbar seit 2007:

- Fixed-dose Kombination von Artesunat (AS) and Amodiaquin (AQ); erlaubt eine einfache Dosierung und ist durch Produktion als Generikum kostengünstiger als vergleichbare Medikamente
- Entwickelt und implementiert in einer Kooperation mit Sanofi und dem FACT-Konsortium
- Zugelassen in 31 Ländern in Afrika sowie Indien, Kolumbien und Ecuador
- Präqualifiziert durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) in 2008

Mehr als
250 Millionen
Behandlungen
ermöglicht

ASMQ für Malaria, verfügbar seit 2008:

- Fixed-dose Kombination von Artesunat (AS) and Mefloquin (MQ), mit einer vergleichbaren praktischen Dosierung und reduzierten Kosten wie bei ASAQ
- Präqualifiziert durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) in 2012
- Zulassung in Brasilien im Jahr 2008 und erfolgreicher Technologietransfer von Farmanguinos auf Cipla Ltd (indisches Generika-Unternehmen), gefolgt von einer Zulassung in Indien, Malaysia und Myanmar
- Mittel der ersten Wahl in einer Reihe von Ländern in Südostasien

Mehr als **500.000**
Behandlungen
verteilt

NECT für die Schlafkrankheit, verfügbar seit 2009:

- Nifurtimox/Eflornithin-Kombinationstherapie (NECT), erste neue Behandlung gegen die Schlafkrankheit in mehr als 25 Jahren
- Vereinfachte Anwendung in betroffenen Ländern und Ersatz für das toxische Medikament Melarsoprol
- Erhältlich in den zwölf afrikanischen Ländern, in denen 99 Prozent der Schlafkrankheitsfälle vorkommen
- Im Jahr 2012 werden 96 Prozent der Patienten in endemischen Ländern im fortgeschrittenem Stadium der Schlafkrankheit mit NECT behandelt

Mehr als **13.000**
Behandlungen
verteilt

SSG&PM für Kala-Azar in Afrika, verfügbar seit 2010:

- Kombinationstherapie mit Natriumstibogluconat (SSG) und Paromomycin (PM) reduziert die Behandlung um fast die Hälfte und senkt die Gesamtkosten im Vergleich zur SSG-Monotherapie
- SSG&PM wird als Mittel der ersten Wahl empfohlen für Kala-Azar-Patienten in Ostafrika
- Behandlung von schätzungsweise 10.000 Patienten in Südsudan
- Erhältlich in Äthiopien, Kenia, Sudan, Südsudan und Uganda

23.000 behandelte
Patienten in
Ostafrika seit 2010

Kombinationstherapien für Kala-Azar in Asien, Start im Jahr 2011:

- Vereinfachte Behandlungsmöglichkeiten sind in Indien, Bangladesch und Nepal erhältlich
- Eine vierjährige Pharmakovigilanz-Studie zu spezifischen Kombinationstherapien wird in Indien und Bangladesch durchgeführt

Mehr als **6.000**
Patienten werden
in der Pharmakovigilanz-
Studie betreut



(8) Mehr als 3.000 Patienten nahmen an klinischen Studien zu Kala Azar teil plus 2.000 Patienten in fortlaufenden Studien zur Pharmakovigilanz. Mehr als 1.000 Patienten wurden in Schlafkrankheit-Studien aufgenommen, etwa 500 in Studien zur Chagas-Krankheit, fast 4.000 in Malaria-Studien, zusätzlich zu 23.000 Patienten in einer großen Pharmakovigilanz-Studie zu Malaria in Brasilien, sowie 80 Patienten in kutane Leishmaniose-Studien.

(9) Mehr als 3.000 Patienten mit Kala-Azar in Ostafrika; 150 Patienten mit Kala-Azar in Indien; 500 mit der Chagas-Krankheit in Bolivien, mehr als 150 mit Schlafkrankheit und fast 4.000 Malaria-Patienten.

DER LANGE WEG ZU EINEM DURCHBRUCH BEI NEUEN MEDIKAMENTEN FÜR VERNACHLÄSSIGTE KRANKHEITEN

Der beschriebene kurzfristige Ansatz hat relativ schnell zu handfesten positiven Resultaten für die Patienten geführt. Um jedoch einen radikalen Wechsel im Umgang mit den Zielkrankheiten zu erreichen und eine nachhaltige Kontrolle und Eliminierung von vernachlässigten tropischen Krankheiten zu unterstützen (wie in der WHO 2020 Roadmap erwähnt ⁽¹⁰⁾) hat DNDi bedeutende Investitionen getätigt – 51 Millionen Euro seit dem Jahr 2003. Die Summe deckt Aktivitäten im Screening und bei der Leitstruktur-Optimierung ab, um vollkommen neue und besser angepasste Medikamente zu finden; beispielsweise eine Tablette, die nur einmal am Tag für eine Woche oder weniger eingenommen werden muss.

DIE GRÖSSTE HERAUSFORDERUNG DAMALS: ZUGANG ZU WIRKSTOFFDATENBANKEN AUF DER SUCHE NACH NEUEN SUBSTANZEN

Solche bahnbrechenden neuen Therapien haben das Potenzial, die Behandlung von Patienten fundamental zu verändern. Idealerweise sind sie in der Basisgesundheitsversorgung und in den Gemeinden vor Ort einsetzbar, in Kombination mit einer einfachen Diagnose.

Mit diesen Medikamenten können Patienten optimal individuell behandelt werden und weitreichendere Strategien zur Eliminierung der Krankheiten unterstützt werden. Darüber hinaus erleichtern sie die Arbeit des Gesundheitspersonals und senken die Kosten im Gesundheitssystem.

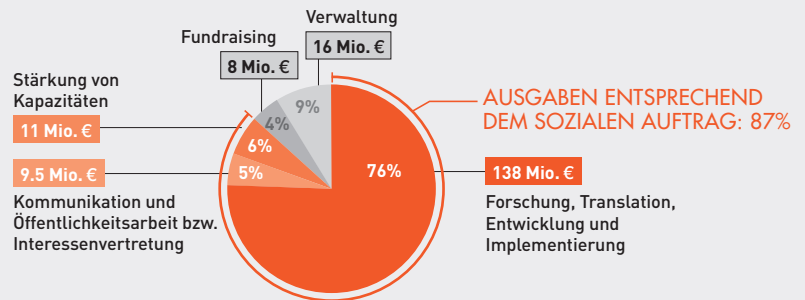
Das jetzt existierende Set zur Diagnose und Therapie der Schlafkrankheit stößt beispielsweise schnell an seine Grenzen. Zwar ist NECT eine bereits verbesserte Behandlungsmöglichkeit, doch die komplexen Diagnose- und Behandlungsinstrumente sind nur eingeschränkt in ländlichen Gesundheitszentren vor Ort einsetzbar. Neue Diagnostika und Medikamente die in klinischer Entwicklung sind, könnten die Möglichkeiten bei der Feststellung und Behandlung der Krankheit dramatisch verbessern. Ein ein-

facher Test und ein orales Medikament wäre eine Revolution für das Gesundheitssystem, das Personal und die Patienten. Doch der Weg zu solchen Durchbrüchen ist weit, weil Forschung & Entwicklung für Infektionskrankheiten eine gewisse Misserfolgsquote mit sich bringt. Die sogenannte „attrition“ bedeutet, dass von 1.000 sogenannten „hits“, also möglichen Wirkstoffen, nur einer später zum Erfolg führt und als Medikament zugelassen wird (siehe Grafik auf Seite 20).

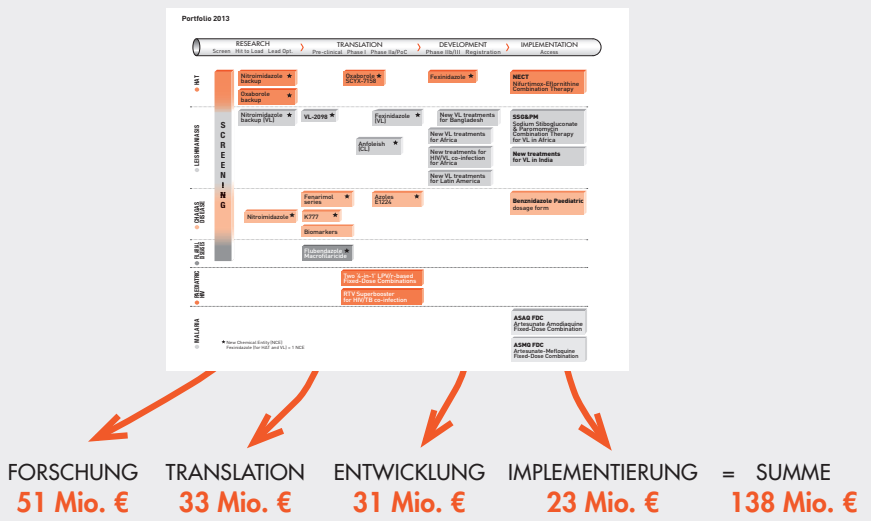
Weil DNDi „virtuell“ arbeitet, lag die Herausforderung vor einem Jahrzehnt hauptsächlich darin, Zugang zu Substanz-Datenbanken und

Wissen bzw. Daten von öffentlichen und privaten Partnern zu bekommen, um innovative frühe Forschung voran zu treiben und interessante neue Substanzen und Wirkstoffklassen zu finden. Die Idee: Die Kombination von DNDi's Expertise bei parasitologischen und kinetoplastischen Krankheiten plus die Kompetenzen der Industrie bei der Suche nach Wirkstoffen und deren Entwicklung plus eine Zusammenarbeit mit führenden akademischen Gruppen, die ebenfalls auf der Suche nach neuen Wirkstoffen sind. Mit diesen gebündelten Kräften sollte eine große Anzahl von hochqualitativen vorklinischen Kandidaten identi-

Ausgaben von DNDi zwischen 2003 – 2013: 182,5 Millionen Euro (inklusive direkter und indirekter Kosten)



DNDi Portfolio: Kosten nach Forschungs- & Entwicklungsstadium (inklusive direkter und indirekter Kosten)



(10) "Accelerating work to overcome the global impact of neglected tropical diseases: A roadmap for implementation." WHO, Januar 2012.

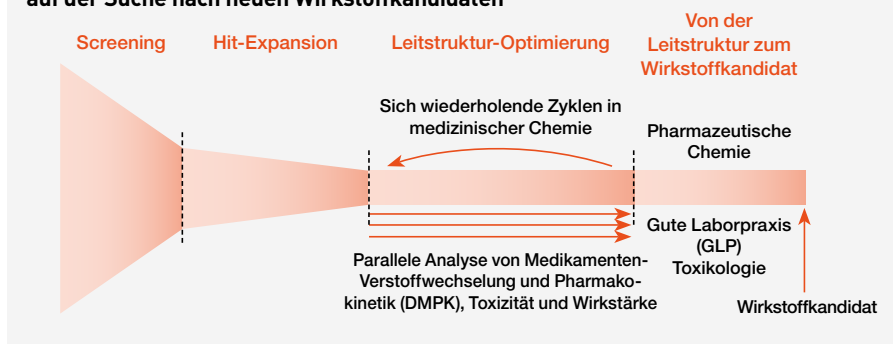
ziert und die Doppelung von wissenschaftlicher Arbeit vermieden werden. Mit zwölf vollkommen neuen chemischen Substanzen in der Pipeline und zwei neuen Medikamenten, die in die klinische Entwicklung eintreten, hat DNDi wichtige Meilensteine erreicht, die auf stabilen Partnerschaften beruhen⁽¹¹⁾.

Basierend auf dem Zielprodukt-Profil für jede anvisierte Therapie, wendet DNDi drei verschiedene Strategien an, um neue Wirkstoffe in verschiedenen Reifephasen aktiv ausschöpfen zu können.

INTENSIVES SCREENING VON SUBSTANZ-DATENBANKEN

Anfangs baute DNDi sein Forschungsportfolio zu kinetoplastischen Krankheiten auf Wirkstoffkandidaten auf, die sich durch die Zusammenarbeit mit Akademikern und biotechnologischen Unternehmen ergaben. DNDi war in verschiedenen Netzwerken aktiv und veröffentlichte Aufrufe an die Wissenschaft. Es zeigte sich jedoch ein großer Mangel an hochqualitativen „hits“ und „leads“ und eine hohe Misserfolgsquote bei der Entwicklung und es gab nur wenige, die Erfahrung damit hatten, die Wirkstoffe auf ihre Eigenschaften für die Zielkrankheiten von DNDi zu testen. Daher wurde später ein etwas pragmatischer und strukturierterer Ansatz gewählt, um neue Substanzen zu finden (discovery). Dieser erforderte vor allem zusätzliche Kapazitäten für die Identifizierung von Zielmolekülen, die Entwicklung von Assays zum Testen der Moleküle, ein Hochdurchsatz-Screening, die Auswahl von Wirkstoffkandidaten und der Zugang zu hochwertigen Substanz-Datenbanken mit einer entsprechenden Vielfalt an chemischen Substanzen. Dafür wurden erneut Partnerschaften eingegangen, beispiels-

Der Prozess von Forschung & Entwicklung auf der Suche nach neuen Wirkstoffkandidaten



weise mit dem Institut Pasteur Korea und der Universität von Dundee in Großbritannien, um das Hochdurchsatz-Screening (HTS) von großen Datenbanken von Pharmaunternehmen auszuweiten. Beim Screening wirkten das Schweizerische Tropen- und Public Health-Institut (Swiss TPH), die Universität von Antwerpen und die London School of Hygiene & Tropical Medicine für viele Jahre mit. Sie dienen heute noch als Referenz-Screeningzentren. Kürzlich hat DNDi ein neues Projekt in Brasilien auf den Weg gebracht, einem Schwellenland, das von vernachlässigten Krankheiten betroffen ist: LOLA (Lead Optimization Latin America) zielt darauf ab, bestehendes Forschungs- & Entwicklungspotenzial in der Region zu erweitern.

Ein Ergebnis dieser Investitionen: Seit 2006 hat DNDi mit diesem virtuellen Discovery-Forschungsansatz über eine Million Verbindungen in drei verschiedenen Hochdurchsatz-Screening-Tests überprüft und 3000 „hits“ identifiziert. Die meisten „hits“

werden nicht weiter verfolgt, entweder wegen Mangel an Reproduzierbarkeit, Mangel an chemischer Durchführbarkeit, oder Toxizität. Durchschnittlich führt DNDi jährlich 10 bis 20 „hits“ in die nächste Entwicklungsphase über („hit-to-lead“), die Misserfolgsquote liegt bei 80 bis 90 Prozent. Von den erfolgreichen Substanzen schaffen es schätzungsweise 20 bis 30 Prozent durch die Phase der Leitstruktur-Optimierung und werden somit Kandidaten für präklinische Studien. Bislang haben es drei vollkommen neue chemische Substanzen (NCEs) in die präklinische Phase geschafft: VL-2098, SCYX-7158 und BS967/1246 für jeweils Leishmaniose, Schlafkrankheit und die Chagas-Krankheit. Die Substanz BS967/1246 für die Chagas-Krankheit zeigte sich in der vorklinischen Entwicklung als nicht geeignet, die zwei weiteren sind immer noch in der Entwicklung. SCYX-7158 basiert auf einem neuen chemischen Verfahren mit dem Element Bor zur Medikamentenentwicklung. Das US-Biotech-Unternehmen Anacor hält darauf die Lizenz, der Wirkstoff befindet sich im fortgeschrittenen Stadium der klinischen Phase I. VL-2098 wurde in Zusammenarbeit mit der Universität von Auckland (Neuseeland) sowie der Global Alliance for TB Drug Development gefunden. Sollten die laufenden vorklinischen Studien erfolgreich sein, kann Ende 2014 mit klinischen Studien begonnen werden. Einige vielversprechende neue Substanz-Serien sind derzeit in der Leitstruktur-Optimierung für diese Krankheiten. Darüber hinaus wurden andere Leitstrukturen an Forschergruppen übergeben, etwa an der Universität in Dundee, um zusätzliche Forschung für vernachlässigte Krankheiten zu generieren. Die frühen Screening-Anstrengungen von DNDi konzentrieren sich auf Substanz-Datenbanken mit gut dokumentierten Informationen von pharmazeutischen und biotechnologischen Unternehmen. Es ist entscheidend, Zugang zu Substanzklassen mit



(11) "Drugs for Neglected Diseases *initiative* model of drug development for neglected diseases: current status and future challenges" Autoren: J.R Ioset und S. Chang. Future Med. Chem. (2011) 3(11), 1361–1371.



Medikamenten-ähnlichen Eigenschaften von Unternehmen zu haben, da sie Informationen und Know-How zu den Wirkstoffen beinhalten. Mit diesem Wissen kann eine effizientere Entwicklung von Medikamenten gewährleistet werden. Mehrere Vereinbarungen mit großen Pharmaunternehmen wurden unterzeichnet, um Zugang zu solchen Datenbanken und anderen Anlagen zu erhalten, unter zunehmend besseren Vertragsbedingungen (siehe Seite 4).

WIRKSTOFFSUCHE IN DATENBANKEN

Vielversprechende Wirkstoff-Kandidaten haben wir auch dadurch gefunden, dass wir vergangene Forschungsergebnisse durchgegangen sind, die beispielsweise durch Hochschulen betrieben wurden. Zudem wurden Studienresultate erneut überprüft, die aus kommerziellen und anderen strategischen Gründen nicht weiter verfolgt worden waren. Dazu ein Beispiel: Nitroimidazole sind eine bekannte wirksame Klasse von Mitteln gegen Infektionen, die von

Hochst entwickelt wurde (siehe Seite 19). DNDi überprüfte diese Klasse ab dem Jahr 2005 und entdeckte Fexinidazol wieder. Die Nitroimidazole feiern dadurch ein Revival als vielversprechende Anti-Infektiva und bereichern das Portfolio von DNDi. Die proaktive Auswahl und Untersuchung von ausgewählten Substanzserien, die idealerweise ausgefeilt genug für vorklinische oder klinische Phasen sind und keine weiteren Investitionen in Leitstruktur-Optimierung benötigen, hat sich als ein erfolgreicher Weg herausgestellt. Zu den Substanz-Serien sollten bereits wichtige Informationen vorliegen, etwa über die biologische Aktivität, vorklinische Ergebnisse, publizierte Daten und ein Sicherheitsprofil. So können wir kosteneffizient an Verbesserungen für die Patienten arbeiten.

DNDi hat die strategische Wirkstoffsuche in Datenbanken durch weitere Partnerschaften ausgebaut, vor allem mit pharmazeutischen Partnern und Produktentwicklungspartnerschaften. Beispiele sind: Mit Sanofi zur Überprüfung einer Sammlung von 300 Medikamenten, die auf dem Markt sind, und weiteren klinischen Kandidaten; mit GlaxoSmithKline (GSK), um eine Sammlung von vermarkteten Produkten zu überprüfen; und mit der TB Alliance, um Nitroimidazole zur Behandlung von Leishmaniose weiter zu entwickeln. Die letztere Partnerschaft stärkt nicht nur die Bedeutung der Investitionen in Forschung & Entwicklung für vernachlässigte Krankheiten. Sie demonstriert auch den guten Willen zwischen Produktentwicklungspartnerschaften (PDPs), um den Weg zu ebnet für die Vermeidung von unnötigen Wiederholungen in der Forschung. Ein weiteres Beispiel ist die Entwicklung eines Mikrofilariizids, um Patienten zu helfen, die an Wurmerkrankungen wie Onchozerkose oder Lymphatischer Filariose leiden, so wie an Ko-Infektionen mit *Loa loa*. Mit Unternehmen der Veterinärforschung wurden Partnerschaften aufgebaut, um Produkte zu evaluieren, die ursprünglich für Tiere entwickelt wurden.

THERAPEUTISCHE UMWIDMUNG VON KLINISCHEN KANDIDATEN

Für die Behandlung der Chagas-Krankheit hat DNDi auch das Potenzial des Wirkstoffs E1224 unter die Lupe genommen, der für die Behandlung von Pilzkrankungen gedacht ist. Bei solch einer therapeutischen Umwidmung werden Medikamente aus der laufenden klinischen Entwicklung verwendet, die ursprünglich für andere Krankheiten gedacht waren oder sind. Dieser Ansatz zeigte bereits Erfolg, um vielversprechende, neue Medikamente für Leishmaniose oder Trypanosomiasis zu entwickeln. Vor allem bei Mitteln gegen Pilz- oder bakterielle Infektionen sowie gegen Malaria

gibt es vielversprechende Quellen für eine therapeutische Umwidmung. DNDi beobachtet konstant Entwicklungen auf diesem Gebiet, um solche Medikamente entweder zusammen mit Partnern zu entwickeln (zum Beispiel mit PDPs), oder die Lizenz dafür zu übernehmen und sie für DNDi-spezifische Zielkrankheiten weiter zu entwickeln.

Studie zur therapeutischen Umwidmung eines Mittels zur Behandlung der Chagas-Krankheit: Gemischte Ergebnisse führen zu einer neuen Richtung in der künftigen Forschung

Der Wirkstoff E1224 ist eine Vorstufe von Ravuconazol, einem Wirkstoffkandidaten zur Behandlung von Pilzkrankungen. Das antimykotisch wirksame Ravuconazol wurde von dem japanischen Unternehmen Eisai Co. Ltd entdeckt und für eine andere Indikation entwickelt. Es stellte sich in-vitro und in-vivo als wirksam gegen die Parasitenerkrankung Chagas heraus. DNDi und Eisai gingen im Jahr 2009 eine Kollaboration ein, bei der DNDi verantwortlich für die klinische Entwicklung von E1224 für Patienten mit der Chagas-Krankheit in endemischen Ländern ist. Eisai stellte dafür den Nachschub des Wirkstoffs kostenlos zur Verfügung und steuerte seine spezifische wissenschaftliche Expertise in klinischer Entwicklung bei. Die E1224-Studie der Phase II (Proof of Concept) wurde in Bolivien abgeschlossen. Sie evaluierte die Sicherheit und Wirksamkeit von verschiedenen Dosierungen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit der chronischen, von unbestimmter Dauer gekennzeichneten Variante der Chagas-Krankheit. Während die Ergebnisse nur begrenzte bis keine andauernde Wirkung von E1224 in der Monotherapie zeigten, ergaben sich durch die Studie neue, unmittelbare und mögliche Strategien für eine verbesserte Behandlung für die Patienten. Die Daten zeigten, dass die derzeitige Behandlung mit Benznidazol wirksam ist, aber einige Probleme in Sachen Nebenwirkungen aufweist. Die Studie belegte auch, dass weitere potenzielle Kombinationstherapien untersucht werden müssen, um E1224 zusammen mit Benznidazol einsetzen zu können oder eine kürzere Anwendung von Benznidazol anzustreben.

ERFAHRUNGEN & HERAUSFORDERUNGEN: VON ERSTEN ERFOLGEN ZU NACHHALTIGER FORSCHUNG & ENTWICKLUNG

Nach einem Jahrzehnt steht DNDi als erfolgreiches Modell da, das eine gut gefüllte Produkt-Pipeline mit bahnbrechenden Wirkstoffkandidaten vorweisen kann und zugleich lebensverbessernde und lebensrettende Behandlungen für Millionen von Patienten verfügbar gemacht hat. Die Zahl dieser Behandlungen ist messbar (siehe Kasten Seite 12), die sozio-ökonomischen und kostensparenden Aspekte sowie jene für die öffentliche Gesundheit müssen noch erfasst werden. Es gibt jedoch auch Schwächen in diesem Modell und Unsicherheiten, die erwähnt werden müssen.

Zehn Jahre nach Gründung sehen wir diese Herausforderungen:

- Das Überwinden von Schwierigkeiten bei der Zulassung.
- Ist die Zulassung erreicht, müssen Nationalstaaten die Umsetzung und Implementierung vornehmen.

- Die Sicherstellung einer nachhaltigen Produktion der Medikamente für vernachlässigte Krankheiten.
 - Die Sicherstellung eines politischen Rahmens, der klare globale Regeln zum Umgang mit geistigen Eigentumsrechten umfasst.
 - Die Sicherstellung einer nachhaltigen Finanzierung.
 - Das Schaffen von neuen Anreizen, welche die Kosten für die Forschung & Entwicklung von der Preisbildung eines Produkts entkoppeln – um Bezahlbarkeit zu gewährleisten.
- Die folgenden Punkte befassen sich mit einigen dieser Herausforderungen.

STÄRKUNG UND HARMONISIERUNG VON ZULASSUNGSMECHANISMEN FÜR GRUNDLEGENDE STANDARDS

Mit der Entwicklung von sechs Behandlungen für verschiedene Krankheiten auf mehreren Kontinenten hat DNDi nun ein

besseres Verständnis für das Regelwerk rund um Zulassungen, das ein wesentlicher Bestandteil von pharmazeutischer Innovation ist. Ein Bericht von DNDi über die Zulassungsmechanismen in Afrika zeigte, dass neue Wege notwendig sind, um Forschung, Genehmigung und den Zugang der Patienten zu neuen Instrumenten für die Gesundheit zu beschleunigen⁽¹²⁾. Es ist in vielen Entwicklungsländern ein langer und schwieriger Prozess, die notwendigen Zulassungen durch die Behörden zu erhalten – angefangen von den notwendigen Genehmigungen von Ethikkommissionen für klinische Studien bis hin zur Zulassung eines Produkts. Alle Verzögerungen auf diesem Weg können den Zugang für Patienten beträchtlich behindern. Das Beispiel von SSG&PM kann dies illustrieren: Diese neue Behandlung für Kala-Azar wurde von der WHO als erstes Mittel der Wahl in Ostafrika empfohlen. Doch der Mangel an harmonisierten Regelwerken in der Region führte zu mehreren, teils unterschiedlichen Prozessen in jedem Land, um die Behandlung auf die Liste der essentiellen Therapien zu setzen, in nationale Behandlungsprotokolle zu integrieren und ein oder zwei Komponenten der Therapie zuzulassen. Es ist umstritten, ob „stringente“ Zulassungsbehörden wie die FDA oder EMA (Arzneimittelbehörden in den USA und Europa) die einzigen qualifizierten Institutionen sind, um die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von Medikamenten für die Bedürfnisse in Entwicklungsländern zu evaluieren. Das gilt vor allem für die Beurteilung von Risiken und Nutzen von Gesundheitsprodukten für Krankheiten, die vor allem in diesen Ländern vorkommen und für die es nur extrem begrenzte Behandlungsmöglichkeiten gibt.

Im vergangenen Jahrzehnt hat das Präqualifizierungs-Programm der WHO eine entscheidende Rolle dabei gespielt, Zulassungsdossiers für HIV/Aids, Tuberkulose und Malaria zu überprüfen. Das Programm sollte auf andere vernachlässigte Krankheiten ausgedehnt werden und als Leitfaden für die nationalen Behörden in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen dienen, die nur schwache Regelwerke haben.

Letztendlich ist es notwendig, die Kapazitäten in schlecht ausgestatteten Zulassungsbehörden in endemischen Ländern mithilfe der WHO zu stär-

Die Erfahrung von DNDi mit innovativen Zulassungs-Modellen

DNDi hat verschiedene Strategien angewendet, um Zulassungsbehörden von endemischen und entwickelten Ländern gemeinsam miteinzubeziehen. Die Mitarbeiter aus den endemischen Ländern haben das größte Wissen über die Krankheiten und die Bedürfnisse der Patienten und zugleich die Verantwortung für die Bewertung von Risiken und Nutzen für ihre Bevölkerung. Entwickelte Länder haben Erfahrung bei der Zulassung von neuen Medikamenten.

Einige Beispiele:

- DNDi hat eine Fallstudie bei einem Training für das WHO-Präqualifizierungsprogramm vorgestellt. Das ASAQ-Zulassungsdossier wurde den Teilnehmern aus Entwicklungsländern für eine virtuelle Zulassungsprüfung zur Verfügung gestellt. Experten der WHO und der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA unterstützen sie bei der Prüfung.
- DNDi's ASMQ-Dossier wurde von einer Gruppe von Behörden der ASEAN-Länder (Association of Southeast Asian Nations) überprüft.
- Nach einer Durchsicht durch die WHO wurde Fexinidazol (neuer Wirkstoffkandidat für die Schlafkrankheit) als geeignet bewertet, nach Artikel 58 der EMA evaluiert zu werden. Im Jahr 2011 erhielten DNDi und Sanofi von der EMA und der FDA gemeinsame wissenschaftliche Empfehlungen für die Durchführung von klinischen Studien. Im Jahr 2012 organisierte DNDi mit organisatorischer Unterstützung der WHO einen Ethik-Workshop mit Vertretern von endemischen Ländern in Afrika und einem französischen Ethik-Komitee, um die entscheidende klinische Studie für Fexinidazol für das fortgeschrittene Stadium der Schlafkrankheit zu bewerten.
- Im Fall der pädiatrischen Dosierung für Benznidazol arbeitet DNDi daran, dass diese Dosierung in endemischen Ländern zugelassen wird, und zwar basierend auf der Erstzulassung des Medikaments in Brasilien im Jahr 2011 durch die Zulassungsbehörde Anvisa. Zugleich arbeiten DNDi und die Mundo Sano-Stiftung an einer Zulassungsstrategie, um breiteren Zugang zu der zweiten Quelle für die Produktion von Benznidazol zu schaffen, um derzeitige Behandlungslücken für Kinder und Erwachsene zu schließen.

(12) "Registering New Drugs: The African Context. Autoren: M. Moran et al., 2010." <http://www.dndi.org/advocacy/regulatory.html>

ken, etwa durch verbesserte formale Kooperation mit Behörden in Entwicklungsländern, die schon Erfahrungen und bessere Kapazitäten haben oder mit „stringenten“ Zulassungsbehörden. Es ist wichtig, regionale Initiativen und deren Harmonisierung zu fördern, die darauf abzielen, Analysen von wissenschaftlichen Risiken und Nutzen zu beschleunigen. Zugleich sollten die Zulassungsregularien in Gebieten mit ähnlicher Krankheitslast in den jeweiligen Ländern gegenseitig akzeptiert werden.

EINE FORTWÄHRENDE PRODUKTION GEWÄHRLEISTEN UND KOSTENGÜNSTIGE THERAPIEN LIEFERN

Auch wenn DNDi darin erfolgreich ist, neue Therapien für die Schlafkrankheit, Kala-Azar und die Chagas-Krankheit zu entwickeln, ist es nicht selbstverständlich, einen verlässlichen und engagierten Industriepartner für die am meisten vernachlässigten Krankheiten zu finden. Da nur ein niedriger bzw. gar kein Profit durch die Verkäufe von Produkten für vernachlässigte Krankheiten möglich ist, müssen andere Anreize oder Vorteile geschaffen werden, um ein langfristiges Engagement für die Produktion sicher zu stellen. Das Szenario, einen dualen Markt⁽¹³⁾ für Produkte zu schaffen, ist nicht immer möglich. Viele wichtige Produkte, die heute zum Behandlungsarsenal gehören, werden von einem einzigen Hersteller produziert. Dadurch ist ihre fortwährende Produktion extrem gefährdet. Es ist wichtig, neue Anreize oder politische Instrumente zu schaffen, die eine nachhaltige Produktion zu einem möglichst niedrigen Preis pro Patient garantieren. Regierungen und internationale Organisationen müssen ihre Rolle wahrnehmen und günstigere Rahmenbedingungen schaffen. Hier einige Beispiele: Es sind bessere Bedarfsanalysen und -vorhersagen nötig; die Produkt-Beschaffung muss gebündelt werden; die Rahmenbedingungen für geistige Eigentumsrechte müssen angepasst werden; Vorabbestellungen müssen sichergestellt werden.

STARKE PARTNERSCHAFTEN, BASIEREND AUF OFFENEREN MODELLEN FÜR INNOVATIONEN

DNDi hat im vergangenen Jahrzehnt die Erfahrung gemacht, das eine einzelne Organisation nicht in der Lage ist, das „fatale Ungleichgewicht“ auszugleichen oder die Krise in Forschung & Entwicklung für vernachlässigte Krankheiten zu lösen. DNDi hat es geschafft, ein breites Spektrum an Partnern aus privaten, öffentlichen und dem not-for-profit-Sektor über verschiedene Mechanismen einzubinden. So entscheidend dies auch ist, kann die Nachhaltigkeit die-

ser Partnerschaften nicht als gegeben angesehen werden. Eine absolute Priorität ist es daher, dass die Forschungskapazitäten in endemischen Ländern gestärkt werden und sie selbst die politische Führung übernehmen. Nur so können medizinische Bedürfnisse erkannt, ein Technologietransfer ermöglicht und Verantwortung lokal übernommen werden – dies trägt dazu bei, dass medizinische Innovationen für die ärmsten Menschen zugänglich werden.

ERFORDERLICH: STÄRKERE FORSCHUNGSKAPAZITÄTEN IN ENDEMISCHEN LÄNDERN UND POLITISCHE FÜHRUNG DURCH DIESE STAATEN

Der Beitrag des privaten Sektors (pharmazeutische Unternehmen, Generika-Hersteller, Biotechnologie-Unternehmen) muss weiter ausgebaut werden. Möglicherweise markiert die sogenannte „Deklaration von London“ aus dem Jahr 2012 einen interessanten Wendepunkt für das Engagement des privaten Sektors im Bereich von vernachlässigten Tropenkrankheiten (NTD).

Dies gilt auch für Schwellenländer, in denen pharmazeutische Kapazitäten im Wachstum begriffen sind und die Gesundheitslast durch vernachlässigte Krankheit hoch ist, beispielsweise in Indien, Argentinien, Brasilien und China. Trotz der verbesserten Lage in den vergangenen Jahren, reichen deren investierten Mittel für Forschung & Entwicklung von neuen Medikamenten für vernachlässigte Krankheiten nicht aus, um die Innovationslücke zu schließen. Offene Innovationsmodelle und wichtige open access-Initiativen vergrößern qualitativ hochwertiges Forschungswissen, minimieren Wiederholungen und könnten die Forschungs- und Entwicklungskosten insgesamt senken und so die Effizienz positiv beeinflussen.

Entsprechende Innovationsmodelle boomen derzeit, dazu gehören das Open Source Drug Discovery Consortium in Indien, ChEMBLNTD, WIPO Re:Search, die Medicines for Malaria Venture's Malaria Box, GSK's Open Lab und der Medicines Patent Pool. Es ist wohl noch zu früh, um ihre Bedeutung zu messen, aber solche Initiativen gehören zu dem Trend zu offenen Ansätzen. Die Initiativen müssen kritisch beobachtet, analysiert und evaluiert werden, um Bausteine zu identifizieren, die Innovationen wirklich voran bringen und kostengünstigen und gleichberechtigten Zugang zu neuen Gesundheitstechnologien für vernachlässigte Patienten garantieren. Darüber hinaus müssen alle möglichen Anstrengungen unternommen werden, auch durch DNDi, damit die Ergebnisse öffentlich



zugänglich sind (so, wie es die Leitlinien von DNDi vorgeben). Es wird deutlich, dass ausreichend Personal gebraucht wird, um Daten für eine Publikation aufzubereiten. Das gilt vor allem für die Verbreitung von Daten aus frühen Phasen der Medikamentenforschung durch Hochdurchsatz-Screening.

DIE KOSTEN FÜR PRODUKTENTWICKLUNG UNTERSTREICHEN DEN PARADIGMENWECHSEL IN FORSCHUNG & ENTWICKLUNG

In den vergangenen zehn Jahren hat DNDi gezeigt, dass es möglich ist, neue hochwertige Therapien für vernachlässigte Patienten zu entwickeln und bereit zu stellen. Um das Ziel zu verwirklichen, insgesamt 11 bis 13 neue Therapien bis zum Jahr 2018 auf den Weg zu bringen (inklusive mindestens einer vollkommenen neuen chemischen Substanz, NCE) und eine gut gefüllte Pipeline zu etablieren, benötigt DNDi schätzungsweise 400 Millionen Euro in 15 Jahren. Die von DNDi veranschlagten Kosten für die Entwicklung eines verbesserten Behandlung liegen zwischen

6 und 20 Millionen Euro, für eine neue chemische Substanz liegen sie bei 30 bis 40 Millionen Euro. Beachtet man jedoch die gewöhnliche Misserfolgsquote im Bereich von Infektionskrankheiten (siehe Grafik Seite 20), liegen die Kosten jedoch bei 10 bis 40 Millionen Euro pro verbesserter Behandlung oder 100 bis 500 Millionen Euro für eine neue chemische Substanz.

Als eine virtuelle F&E-Organisation lagern wir den größten Anteil an vorgeschalteten Forschungs-Aktivitäten an Dienstleister aus, die Kosten sind aber Teil der Ausgaben von DNDi. Neben diesen Dienstleistern arbeitet DNDi auch mit Partnern zusammen, die bestimmte Werte und Leistungen mit verschiedener Ausprägung in die Projekte einfließen lassen. Dazu gehören der kostenfreie Zugang zu ihrer Ausstattung

Fortsetzung auf Seite 20



METHODIK FÜR DIE KOSTENBERECHNUNG FÜR DIE MEDIKAMENTEN-ENTWICKLUNG

Erfassung der unterschiedlichen Behandlungs-Kategorien

Die Einteilung der verschiedenen Behandlungen in Kategorien ist wichtig für das Verständnis der Kostenstruktur von DNDi und der Komplexität der Projekte. Die Fallstudien illustrieren vier Hauptkategorien:

- Kombinationstherapien aus bereits verfügbaren Medikamenten;
- Neue Indikationen für verfügbare Medikamente;
- Weiter-Entwicklung einer Substanz oder eines Wirkstoffkandidaten;
- Entwicklung einer vollkommen neuen chemischen Substanz.

Finanz-Daten

Die Fallstudien beinhalten drei Arten an finanziellen Daten:

- Reale Kosten für bereits in der Vergangenheit getätigte Ausgaben (bekannte Zahlen). Sie beinhalten die direkten Kosten für Projekte und indirekte Kosten, die Teil des sozialen Auftrags und Geschäftsmodell von DNDi sind (F&E-Koordination, Ausbau von Kapazitäten, Lobbyarbeit, Fundraising, allgemeines Management). Sie basieren auf der Aufstellung aller Ausgaben (die auch für die künftigen geschätzten und vorausgesagten Kosten verwendet werden);
- Geschätzte Kosten (für die Therapien, die immer noch in der Entwicklung sind), um die erforderlichen Ausgaben für jede Einzel-Zulassung der neuen Therapie zu berechnen (aufgrund der Budgets und der Erfahrung von DNDi mit ähnlichen Aktivitäten);
- Prognostizierte Kosten für den Fall des Misserfolges (nur für Projekte, die sich noch in der Entwicklung befinden). Sie berücksichtigen echte und geschätzte Entwicklungskosten mit Rücksicht auf die Misserfolgsquote und liefern eine hypothetische Zahl für Gesamtentwicklungskosten für jede beliebige Therapie auf der Basis des DNDi-Modells (für die Entwicklung einer Substanz oder eines Wirkstoffkandidaten, für die Entwicklung einer neuen chemischen Substanz).

Arten der Zusammenarbeit

Dienstleister: Als eine virtuelle F&E-Organisation lagern wir die meisten Aktivitäten auf Dienstleister aus, integrieren die Kosten aber komplett in die Ausgaben von DNDi (siehe DNDi Jahresbericht).

Die Rolle und der Beitrag der Dienstleister unter der Führung und Koordination von DNDi werden in den Fallstudien beschrieben. Geht ihr Beitrag deutlich über die Geschäftsvereinbarungen hinaus, so versuchen wir, dies so deutlich wie möglich zu machen. Einfache „Geschäftsrabatte“, aufgrund von Verhandlungen oder gutem Willen, werden nicht als spezielle pro bono-Leistungen gewertet.

Partner: Neben Dienstleistern arbeitet DNDi auch mit Partnern zusammen, die bestimmte Werte mit verschiedener Ausprägung in die Projekte einfließen lassen:

- Freier Zugang zu ihren Anlagen (z.B. Substanz-Datenbanken);
- Sachleistungen (Expertise, inklusive unabhängiger oder pensionierter Experten; aktive pharmazeutische Inhaltsstoffe (API) oder fertige Produkte für Studien; Durchführung oder Förderung des F&E-Prozesses, etwa pharmakokinetische/pharmakodynamische Studien; Zulassung);
- Operationale Rolle in weiterführenden Prozessen wie Herstellung und Verteilung als „Implementierungspartner“.

Sachleistungen sind nicht in den Kalkulationen für die Entwicklungskosten enthalten. Die geprüften Daten zeigen einen Beitrag von Sachleistungen von durchschnittlich 20 Prozent jährlich. DNDi ist sich bewusst, dass die Beiträge der Partner wahrscheinlich nicht ihrem tatsächlichen Wert entsprechend mit eingerechnet werden.

Weiteres zur gewählten Methodik

Einige Ausgaben, die anfangs bestimmten Projektkosten zugeordnet wurden, sind zugleich potenzielles Investment für weitere Projekte und Ziele oder können für back-up-Projekte genutzt werden. Diese Ausgaben wurden entsprechend abgezogen.

Mit Blick auf die Misserfolgsquote wurden alle bisherigen Ausgaben von Projekten, die das gleiche Ziel aber kein positives Ergebnis hatten, hinzugerechnet.

Die Kosten wurden bis zum Stadium der Zulassung/Empfehlung kalkuliert, und wo es möglich war, wurden auch Zugangs- und Implementierungs-Aktivitäten miteinbezogen.

Nicht einberechnet wurden Kapital- oder Opportunitätskosten.



FEXINIDAZOL

26,5 MILLIONEN EURO FÜR DIE ENTWICKLUNG EINER WIEDERENTDECKTEN CHEMISCHEN SUBSTANZ FÜR DIE SCHLAFKRANKHEIT

Nitroimidazole sind eine bekannte Klasse von pharmakologisch aktiven Substanzen, unter denen sich einige als Wirkstoff mit einer guten Aktivität gegen Trypanosomen erwiesen haben. Obwohl die Entwicklung von einigen Substanzen aufgrund ihrer Toxizität nicht weiter verfolgt wurde (vor allem wegen der Mutagenität) wurden andere Mitglieder dieser Familie verbreitet als Antibiotika eingesetzt. Dies deutete darauf hin, dass es möglich ist, Substanzen mit einem akzeptablen Aktivitäts-/Toxizitätsprofil in dieser Klasse auszuwählen.

- **2005-2007.** Das Screening von Wirkstoff-Datenbanken wird durch DNDi auf den Weg gebracht, um einen systematischen Überblick zu erlangen und Profile von mehr als 700 nitroheterozyklischen Substanzen (zumeist Nitroimidazole) aus 15 verschiedenen akademischen und industriellen Quellen zu erstellen. Dazu gehört das Testen auf antiparasitäre Aktivität und mutagenes Potenzial unter Anwendung von wissenschaftlichen state-of-the-art-Methoden. Beteiligt war vor allem das Schweizerische Tropen- und Public Health-Institut (Swiss TPH). Diese Anstrengungen führten zur Identifizierung von Fexinidazol (zuvor als Hoe 239 bekannt). Dieser Wirkstoff wurde in den 1970er und 1980er Jahren in vorklinischen Studien als Breitspektrum-Mittel gegen einzellige Parasiten (Protozoen) durch die Hoechst AG (nun Sanofi) untersucht. Die klinische Entwicklung wurde jedoch nicht fortgesetzt.

- **2007-2008.** Vorklinische Studien beginnen. Sanofi stellt frühe Formen des Wirkstoffs, Daten und Empfehlungen zur Verfügung, die auf dem Entwicklungsprogramm von Fexinidazol durch Hoechst basieren. DNDi beauftragt verschiedene Vertragspartner mit ausgedehnten für die Zulassung vorgeschriebenen Toxizitätsstudien, inklusive Sicherheits-Studien und Tierexperimenten. Die vorklinische Profilerstellung von Fexinidazol wird an die Unternehmen Accelera SpA (Italien) und Covance Ltd (Großbritannien) vergeben, die auch technisch beraten. Die (GMP-) Produktion von Fexinidazol wird von Centipharm (Frankreich) übernommen. Insgesamt beweist sich Fexinidazol als gut verträglich mit einem guten Sicherheitsprofil.

- **2009.** Eine Partnerschaft für Entwicklung und Herstellung wird mit Sanofi eingegan-

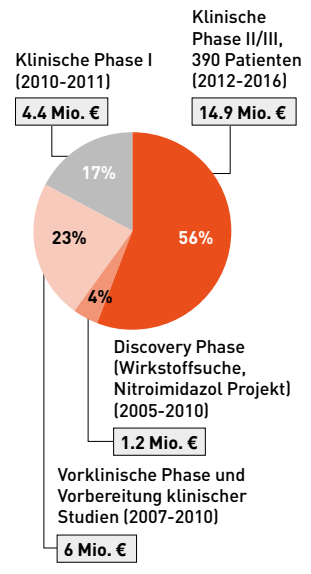
gen. DNDi und Sanofi unterzeichnen eine Vereinbarung zur Zusammenarbeit für die Entwicklung, Produktion und Bereitstellung von Fexinidazol. DNDi ist verantwortlich für die vorklinische, klinische und pharmazeutische Entwicklung. Sanofi übernimmt die industrielle Entwicklung, Zulassung und Produktion des Medikaments in den Anlagen des Unternehmens.

- **2010-2011.** DNDi führt drei Phase I Studien durch, und untersucht die Sicherheit und Pharmakokinetik von Fexinidazol beim Menschen in Einzel- und Mehrfach-Dosierungen. Anfang 2011 holen DNDi und Sanofi wissenschaftliche Expertise von FDA und EMA (durch Artikel 58) für den klinischen Entwicklungsplan von Fexinidazol ein. Das führt zur Entwicklung eines Protokolls für eine einzelne, Phase II/III Zulassungsstudie zum Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit von Fexinidazol, mit NECT als Vergleichspräparat.

- **2012.** Eine Phase II/III Zulassungsstudie mit Patienten im fortgeschrittenem Stadium der Schlafkrankheit beginnt in der Demokratischen Republik Kongo (DR Kongo) und der Zentralafrikanischen Republik (CAR), mit dem Nationalen Kontrollprogramm in DR Kongo (PNLTHA) als Studienleitung in Zusammenarbeit mit verschiedenen Partnern der HAT-Plattform (Auswahl und Ausstattung der Studienzentren und Ausbildung in Einklang mit Guter Klinischer Praxis, GCP). Eine internationale Ethik-Arbeitsgruppe (afrikanisch und französisch), die von der Société Française et Francophone d'Ethique Médicale (SFFEM) mit Unterstützung der WHO einberufen wurde, erteilt den beteiligten Ländern sowie Ärzten ohne Grenzen die Genehmigung für die Studien.



Kosten für die Entwicklung einer bereits verfügbaren Substanz: Von der Wiederentdeckung bis zur Zulassung (inklusive tatsächlicher und prognostizierter Kosten, 2005-2016)



2005 / 2010

DNDi's Rolle:

- Screening von Substanz-Datenbanken/Entwicklung
- Management vorklinischer Aktivitäten

Partner und Dienstleister:

Accelera;
Covance;
Centipharm;
Swiss TPH;
SCYNEXIS;
Pace Universität

7.2 Mio. €

2010 / 2011

DNDi's Rolle:

- Durchführung der Phase I-Studie
- Auswahl & Vorbereitung der klinischen Studienzentren in DR Kongo und CAR
- Design der Zulassungsstudie und Diskussion (zusammen mit dem Partner) während der wissenschaftlichen Beratungen durch EMA/FDA zu Artikel 58
- Organisation eines internationalen Ethik-Workshops um das Studienprotokoll zu prüfen
- Übergabe des Studienprotokolls an Ethik-Kommissionen (ECs) und Nationale Zulassungsbehörden (NRAs) in DR Kongo und der Zentralafrikanischen Republik (inkl. der Ethik-Komitees von Ärzten ohne Grenzen).
- Auswahl des Partners für das Monitoring

Hauptpartner und Dienstleister:

SGS Clinical Research Services; Cardinal Systems; Cardiabase; Bertin; Aptuit; Sanofi; Swiss TPH; Ärzte ohne Grenzen; HAT -Plattform; Nationale HAT-Programme; Qualilab; Epicentre

4.4 Mio. €

2012 / 2016 (geplant)

DNDi's Rolle:

- Durchführung der Phase II/III-Studie in Afrika
- Suche nach back-ups
- 390 Patienten im fortgeschrittenem Stadium
- Zusätzliche Studien (2014-2017) sind noch nicht berücksichtigt: für die pädiatrische Dosierung, für das frühe Stadium der Krankheit und die Schlafkrankheit durch T.b. rhodesiense (zusätzliche 8 Millionen Euro)

Partner und Dienstleister:

Swiss TPH; Ärzte ohne Grenzen; HAT-Plattform; nationale HAT-Programme; FIND; Sanofi; WHO; IMT Antwerp; Theradis Pharma; INRB, DR Kongo PHINC; Vanga Hospital - CBCO; Cardinal Systems; Cardiabase; SGS Aster

14.9 Mio. €

Kosten für die Entwicklung von F&E-Projekten – die Investitionen von DNDi allein

KATEGORIE	BEHANDLUNG	MEDIKAMENT/ KLINISCHER WIRKSTOFF- KANDIDAT	KLINISCHE ENTWICKLUNG BIS ZULASSUNG		ZUGANG/ IMPLEMENTIERUNG UND/ODER TECHNOLOGIE- TRANSFER	TOTALE KOSTEN
			Ph I/POC	Ph II/III		
Für eine verbesserte Behandlung (Kombinations- therapie von Medikamenten) → 6 - 20 Mio. €	ASAQ: Fixed-Dose- Kombinationstherapie für Malaria	<i>Nicht relevant für diese Kategorie von Projekten</i>		7.0 Mio. €	5.0 Mio. €	12.0 Mio. €
	NECT: verbesserte Therapie- Option für die Schlafkrankheit		3.6 Mio. €	3.2 Mio. €	6.8 Mio. €	
	SSG&PM: neue chemische Substanz für die Therapie von Kala-Azar in Afrika		9.3 Mio. €	2.2 Mio. €	11.5 Mio. €	
Für eine neue chemische Substanz oder einen verfügbaren Wirkstoff → 30 - 40 Mio. €	SCYX-7158: neue chemische Substanz für die Schlafkrankheit aus Wirkstoffsuche-Programmen	22.1 Mio. €	3.6 Mio. €	12.6 Mio. €	<i>Kosten sind von zukünftigen Partnerschaften abhängig</i>	38.3 Mio. €
	Fexinidazol: wiederentdeckte chemische Substanz für das fortgeschrittene Stadium von <i>T.b. gambiense</i> -Schlafkrankheit	7.2 Mio. €	4.4 Mio. €	14.9 Mio. €		26.5 Mio. €

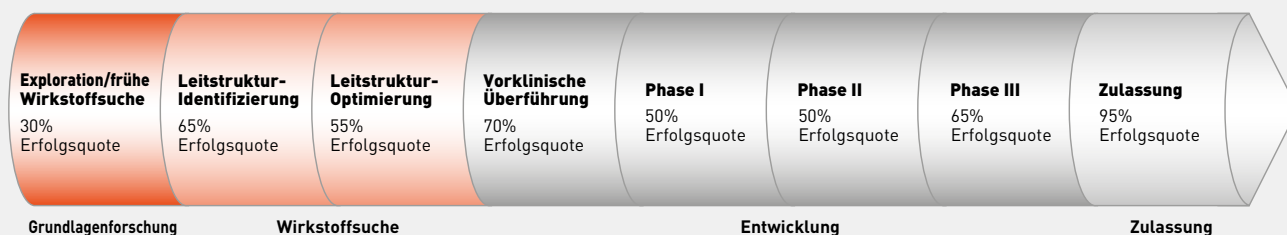
(z.B. Substanz-Datenbanken), Sachleistungen durch spezifische technische Expertise, direkte Förderung von einigen F&E-Aktivitäten oder eine Rolle bei nachgeschalteten Prozessen (z.B. Herstellung und Verteilung) als „Implementierungspartner“. Obwohl es schwierig ist, Entwicklungskosten verschiedener Geschäftsmodelle zu vergleichen, zeigen die ersten zehn Jahre an Erfahrung von DNDi: Innovative F&E-Modelle können Medikamente für Patienten schneller bereitstellen und sind potenziell effizienter als traditionelle pharmazeutische Geschäftsmodelle. Dies kann möglicherweise mit dem offeneren, gemeinschaftlicheren *modus operandi* erklärt werden, dem betonten Ausschöpfen der Expertise eines breiten Spektrums an Partnern ohne Wettbewerbsgedanken, sowie der Tatsache,

dass der kurzfristige Ansatz Kapital aus „low hanging fruits“⁽¹³⁾ schlägt. Dennoch muss eine tiefere Analyse der F&E-Investitionen, die mithilfe verschiedener Geber getätigt wurden, erfolgen – vor allem, um den Wert ihrer beigesteuerten Sachleistungen fair zu berechnen. Nur dann kann der Gesamtbedarf an Förderung für F&E für vernachlässigte Krankheiten ermit-

telt und die mutmaßliche Kosteneffizienz dieser neuen Modelle evaluiert werden. Mit der Veröffentlichung finanzieller Informationen über die verschiedenen Projekte möchte DNDi die Kosten des Modells entlang der F&E-Pipeline transparent machen, um globale Analysen zu ergänzen, die sich mit der Priorisierung von Forschungsvorhaben für die globale Gesundheit und den Bedürfnissen von Patienten befassen.

DNDi SCHÄTZT: 6 BIS 20 MIO. EURO FÜR EINE VERBESSERTER BEHANDLUNG UND 30 BIS 40 MIO. EURO FÜR EINE NEUE CHEMISCHE SUBSTANZ (OHNE SACHLEISTUNGEN VON PARTNERN). UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER MISSERFOLGSQUOTE KÖNNTEN DIE KOSTEN BEI 10 BIS 40 MIO. EURO FÜR EINE VERBESSERTER BEHANDLUNG UND 100 BIS 150 MIO. EURO FÜR EINE NEUE CHEMISCHE SUBSTANZ LIEGEN.

F&E- Misserfolgsquote in jeder Forschungsphase und Potenzial für Erfolg oder Versagen



Quelle: "Virtual drug discovery and development for neglected diseases through public-private partnerships" Autoren: N. Solomon and R.G. Ridley, *Nature Reviews, Drug Discovery*, Volume 2, 919-928, Nov 2003, pp 5-15. doi:10.1038/nrd1230

(13) Unter "low-hanging fruits" werden rasch zu erreichende Forschungserfolge verstanden, wie zum Beispiel die Umwidmung existierender Medikamente oder die Kombination von bestehenden Wirkstoffen.

SCYX-7158

38,3 MILLIONEN EURO FÜR DIE ENTWICKLUNG EINER NEUEN CHEMISCHEN SUBSTANZ FÜR DIE SCHLAFKRANKHEIT

DNDi und Partner haben innerhalb kurzer Zeit einen neuen Wirkstoffkandidaten entwickelt. Oxaborol wird im Jahr 2014 in die Zulassungsstudie Phase II/III eintreten. Unabhängig von der Misserfolgsquote erwartet DNDi, dass Gesamtinvestitionen von etwa 38,3 Millionen Euro nötig sind, um eine vollkommen neue chemische Substanz zu entwickeln, die dem spezifischen Kontext der Schlafkrankheit in Afrika Rechnung trägt (Humane Afrikanische Trypanosomiasis, HAT).

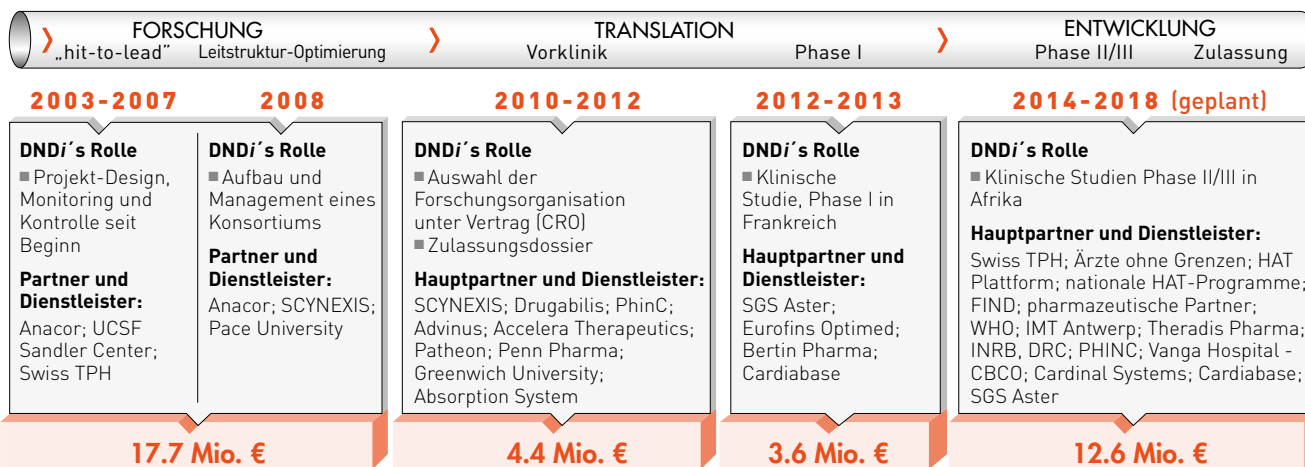
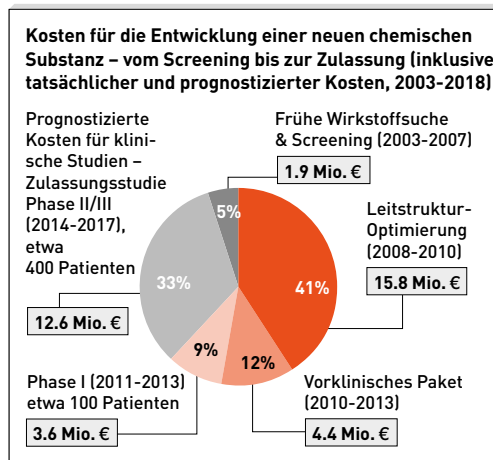
- **2003-2007.** DNDi ist auf der Suche nach neuen chemischen Substanzen und investiert in das Screening und Aktivitäten zur frühen Wirkstoffsuche für die Schlafkrankheit mit verschiedenen Partnern. Verschiedene Akteure weltweit beteiligen sich an Investitionen und Sachleistungen. Während dieses Zeitraums werden keine geeigneten Wirkstoffkandidaten gefunden.
- **2007-2008.** DNDi baut das HAT Lead Optimization Consortium auf, das die effizientere Optimierung von neuen Substanzklassen zum Ziel hat; dazu gehören SCYNEXIS, ein US-Unternehmen im Bereich Wirkstoffsuche und Medikamenten-Entwicklung, sowie die Pace University in New York mit Prof. Cyrus Bacchi, der Eflornithin für die Behandlung von Schlafkrankheit entdeckt hat. Das Konsortium überführt eine Reihe von Substanz-Serien aus Screening-Programmen in die Phase der Leitstruktur-Optimierung.
- **2008.** DNDi wird von Anacor, einem US-Biotechnologie-Unternehmen, angespro-

- chen, in Bezug auf eine vielversprechende neue Substanz-Serie (Oxaborole). Diese wurden bereits am Sandler Center an der University of California, San Francisco (UCSF) gescreent. Sie zeigen Aktivität gegen die Schlafkrankheit. Weil es keinen wirtschaftlich veritablen Markt für diese Krankheit gibt, tritt Anacor an DNDi heran, um die Substanzen für die Behandlung von Schlafkrankheit zu optimieren. Anacor fungiert als technischer Berater für das DNDi/SCYNEXIS/Pace University-Team und gewährt DNDi eine kostenlose Lizenz, um Leitstrukturen aus dieser Substanz-Serie zu entwickeln. Ende 2009 entscheidet sich DNDi, einen Wirkstoffkandidaten in die vorklinische Entwicklung zu überführen (SCYX-7158).
- **2010.** Advinus Therapeutics (Indien) wird unter Vertrag genommen, um Sicherheits- und Toxizitätsstudien durchzuführen. SCYNEXIS, Penn Pharma, Drugabilis und Patheon werden mit der Entwicklung, Herstellung und Formulierung von SCYX-7158 beauftragt.
- **2011.** DNDi beginnt Phase I-Studien mit

- menschlichen Probanden. Die Zustimmung für diese Studie wird von einem französischen Ethik-Komitee (Comité de Protection des Personnes) und den französischen Behörden eingeholt.
- **2012-2013.** Die Phase I-Studie startet. Diese randomisierte, doppelt-blinde, plazebo-kontrollierte Studie evaluiert die Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von SCYX-7158 bei gesunden Probanden. Die Studie wird in einem Phase I-Studienzentrum in Paris durchgeführt, SGS Aster, und danach bei Eurofins Optimed in Grenoble (Frankreich). Die Studie wird 2013 abgeschlossen.
- **2014-2017.** Der Wirkstoff wird für die Phase II/III-Zulassungsstudie im Jahr 2014 vorbereitet, die Zulassung wird für 2017 prognostiziert. DNDi plant, die klinischen Studien mit nationalen Kontrollprogrammen und anderen Partnern wie Ärzte ohne Grenzen und Swiss TPH durchzuführen, sowie mit einem Pharmaunternehmen bei der industriellen Entwicklung, Zulassung und Bereitstellung zusammenzuarbeiten.

In diesem Fallbeispiel werden die Entwicklungskosten für einen Wirkstoff-kandidaten für Schlafkrankheit mit etwa 21 Millionen Euro kalkuliert, angefangen von der frühesten „hit-to-lead“-Phase bis zu einem Phase-I-Wirkstoffkandidaten. Die Kosten sind aufgrund der Entwicklungserfahrung aus anderen DNDi-Projekten extrapoliert, um einen Fall für die Zulassung einer neuen chemischen Substanz (NCE) zu illustrieren. Im jetzigen Stadium der Entwicklung des Projekts ist es nicht möglich, akkurate Informationen über die Gesamtkosten für die Entwicklung einer NCE für die Krankheit zu liefern. DNDi wird die realen finanziellen Daten veröffentlichen, sobald eine wirksame Zulassung erreicht ist. Derzeit können wir Kostenschätzungen nur näherungsweise erfolgen und sie basieren auf dem DNDi-Modell. Es wird erwartet, dass die Gesamtkosten bei etwa 38,3 Millionen Euro

liegen werden, um eine vollkommen neue chemische Substanz für den spezifischen Kontext der Schlafkrankheit zu entwickeln. Die prognostizierten Kosten von DNDi für eine NCE für die Schlafkrankheit könnten jedoch auch bei rund 130 Millionen Euro liegen, geht man von der Hypothese aus, dass eine 25-prozentige Wahrscheinlichkeit für den Erfolg des Wirkstoffkandidaten in Phase I besteht, und eine 45-prozentige Wahrscheinlichkeit zwischen Phase II/III und der Zulassung. Diese Zahl ist stark abhängig von Hypothesen zu Misserfolgsquoten und sollte strenggenommen nur als Prognose gelten – und nicht als eine finanziell belegbare Zahl oder eine direkte Ableitung aus den Erfahrungen von DNDi. DNDi hat jedoch Einsicht in seine Kostenstrukturen – wenn die erwartete Misserfolgsquote korrekt ist, sind diese Schätzungen höchstwahrscheinlich realistisch.



SCHLUSSFOLGERUNGEN

Innovative F&E-Modelle, entstanden im vergangenen Jahrzehnt, übernehmen einen wichtigen Part bei der positiven Entwicklung in der Forschung für vernachlässigte Krankheiten. Doch trotz der anfänglichen, vielversprechenden Erfolge sowie den ersten verfügbaren Behandlungen für Patienten: Solche Produktentwicklungspartnerschaften sollten und können nicht die einzige Lösung sein für den systematischen Mangel an Forschung & Entwicklung für Patienten, die keine Kaufkraft haben. In einer Studie (November 2013⁽¹⁴⁾) berichteten DNDi und andere Forscher von einem bestehenden Mangel an echten neuen Therapien für vernachlässigte Krankheiten, trotz des Fortschritts und einer Beschleunigung bei den F&E-Anstrengungen. Von den 850 neuen Medikamenten und Impfstoffen, die für alle Krankheiten zugelassen wurden, waren nur vier Prozent (n=37) für vernachlässigte Krankheiten bestimmt. Diese Krankheiten sind jedoch laut WHO für elf Prozent der globalen Krankheitslast verantwortlich. Die meisten neuen therapeutischen Produkte waren neue Formulierungen bestehender Medikamente. Von den 336 neuen chemischen Substanzen, die zwischen 2000 und 2011 für alle Krankheiten zugelassen wurden, waren nur ein Prozent (n=4) für vernachlässigte Krankheiten geeignet. Und nicht zuletzt: Von fast 150.000 registrierten klinischen Studien zu neuen therapeutischen Produkten in der Entwicklung (Stand Dezember 2011), befasste sich nur ein Prozent mit vernachlässigten Krankheiten. Dies bestätigt das bestehende „fatale Ungleichgewicht“, das bereits vor einem Jahrzehnt beschrieben wurde: Zwischen der globalen Krankheitslast - und damit den Bedürfnissen der Patienten - im Gegensatz zur therapeutischen Produktentwicklung für vernachlässigte Krankheiten.

Die Erfahrung von DNDi und anderen Akteuren aus dem vergangenen Jahrzehnt haben gezeigt, dass es möglich ist, auf die Bedürfnisse der ärmsten Bevölkerungen zu antworten, wenn hochqualitative, angepasste und kostengünstige neue Gesundheitstechnologien entwickelt werden. Diese Anstrengungen werden jedoch nicht zu einer nachhaltigen Veränderung führen, wenn keine Grundlagen für neue globale Rahmenbedingungen geschaffen werden, die essentiell notwendige Forschung & Entwicklung für die öffentliche Gesundheit stimulieren.

Das ist es, was wirklich zentral ist – heute und in Zukunft.

Für Durchbrüche auf dem Gebiet der öffentlichen Gesundheit ist es zwingend notwendig, nachhaltige öffentliche und private Partnerschaften zu festigen, vor allem mit Partnern in endemischen Ländern. Darüber hinaus brauchen wir mehr und innovative Fördermechanismen sowie neue Anreize, um die Entwicklung von vielversprechenden Technologien sicher zu stellen, innerhalb einer globalen F&E-Pipeline für vernachlässigte Krankheiten.

ES IST MÖGLICH, AUF DIE BEDÜRFNISSE DER ÄRMSTEN BEVÖLKERUNGEN ZU ANTWORTEN, WENN HOCHQUALITATIVE, ANGEPASSTE UND KOSTENGÜNSTIGE NEUE GESUNDHEITSTECHNOLOGIEN ENTWICKELT WERDEN

Nach dem Sammeln von Erfahrungen und Erkenntnissen aus zehn Jahren, hat DNDi einige Schlüsselkomponenten für Erfolg identi-

fiziert, die eine Perspektive für die kommenden zehn Jahre bieten können – als Antwort auf die globalen Gesundheitsbedürfnisse in Entwicklungsländern:

- Die spezifischen Bedürfnisse von Patienten in Entwicklungsländern müssen an allererster Stelle stehen, am Beginn des Innovations-Prozesses.
- Die Kosten für Forschung & Entwicklung müssen vom Verkaufspreis entkoppelt sein.
- Die Ergebnisse des Innovationsprozesses müssen zugänglich und kostengünstig sein.
- Monitoring, Koordination und Finanzierung von Forschung & Entwicklung für die globale Gesundheit müssen miteinander verknüpft werden werden.
- Die Kapazitäten für die Zulassung in endemischen Ländern müssen gestärkt und harmonisiert werden, um die Implementierung von neuen Gesundheitstechnologien zu ermöglichen.

Nach zehn Jahren Verhandlungen und Expertenberichten haben die WHO und ihre Mitgliedsstaaten die einmalige Gelegenheit, multilaterale Rahmenbedingungen mit Prinzipien und Regeln zu schaffen, die die Bedürfnisse der Patienten in den Mittelpunkt von Forschung & Entwicklung stellen und positive Auswirkungen auf die globale Gesundheit zu maximieren. DNDi hat seine eigenen Erfahrungen gemacht. Wir hoffen, dass dieser Bericht ein Ausgangspunkt für weitere Analysen ist. Wir wollen sicherstellen, dass wir aus den Anstrengungen des vergangenen Jahrzehnts Ergebnisse für vernachlässigte Patienten erzielen können.

(14) “The drug and vaccine landscape for neglected diseases (2000–11): a systematic assessment”. Autoren: Pedrique B, Strub-Wourgaft N, Some C, Olliaro P, Trouiller P, Ford N, Pécoul B, and Bradol J-H. *The Lancet Global Health*. 24. Oktober 2013. doi:10.1016/S2214-109X(13)70078-0

UNSER DANK GEHT AN:

DNDi ist den folgenden Unterstützern dankbar, die einen Beitrag zum Auftrag und den Zielen der Organisation beigetragen haben. DNDi möchte sich bei all den Geldgebern und Partnern für das loyale Engagement und die Partnerschaft seit der Gründung im Jahr 2003 bedanken.

Unterstützung durch öffentliche Institutionen: Entwicklungshilfeministerium (DFID), Großbritannien; Außenministerium (DGIS), Niederlande; Europäische Union – Forschungsrahmenprogramme 5,6,7; European and Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP) mit Ko-Finanzierung durch Mitgliedsstaaten; Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) durch KfW, Deutschland; Agentur für Entwicklung (AFD), Frankreich; Gesellschaft für Internationale Zusammenarbeit (GIZ) im Auftrag der Bundesregierung, Deutschland; Globaler Fonds zur Bekämpfung von Aids, Tuberkulose und Malaria (AMFm); Außenministerium (MAEE), Frankreich; National Institutes of Health (NIH), National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), USA; Behörde für Entwicklungskooperation (AECID), Spanien; Direktion für Entwicklung und Zusammenarbeit (SDC), Schweiz; Republik und Kanton Genf, Schweiz; Region der Toskana, Italien; UNITAID, international; United States Agency for International Development (USAID), durch das 4th Sector Health Project von Abt Associates (USA), Inc. implementiert.

Private Unterstützung: Bill & Melinda Gates Stiftung, USA; Fondation André & Cyprien, Schweiz; Fondation ARPE, Schweiz; Fondation de bienfaisance de la banque Pictet, Schweiz; Fondation Pro Victimis, Schweiz; Goldman, Sachs & Co., USA; Guy's, King's and St Thomas', Giving Week, Großbritannien; Leopold Bachmann Stiftung, Schweiz; Ärzte ohne Grenzen; Internationale Medicor Stiftung, Liechtenstein; The Peter and Carmen Lucia Buck Foundation, USA; Steve Rabin und Jonathan Winslow, USA; Richard Rockefeller, USA; Sandoz Familienstiftung, Schweiz; Sasakawa Peace Foundation, Japan; Bennett Shapiro und Fredericka Foster, USA; Starr International Foundation, Schweiz; UBS Optimus Stiftung, Schweiz; David und Lisa U'Prichard, USA; Wellcome Trust, Großbritannien; Weitere private Stiftungen und Personen die anonym bleiben möchten.



DNDi

Drugs for Neglected Diseases *initiative*

Initiative Medikamente gegen vernachlässigte Krankheiten

15 Chemin Louis-Dunant
1202 Genf
Schweiz
Tel: +41 22 906 9230
Fax: +41 22 906 9231
dndi@dndi.org
www.dndi.org
www.connect2fightneglect.org

DNDi Afrika
c/o Centre for Clinical Research
Kenya Medical Research
Institute
PO Box 20778
KNH 00202 Nairobi
Kenya
Tel: +254 20 273 0076

**DNDi Demokratische
Republik Kongo**
Avenue Milambo, n.4
Quartier Socimat
La Gombe, Kinshasa
Democratic Republic
of the Congo
Tel: +243 81 011 81 31

DNDi Indien
F - 79 Green Park Main
New Delhi 110-016
India
Tel: +91 11 4550 1795

DNDi Japan
8th Floor, Nittochi
Nishi-Shinjuku Bldg
6-10-1 Nishi-Shinjuku,
Shinjuku-ku Tokyo 160-0023
Japan
Tel: +81 3 5325 3344
www.dndijapan.org

DNDi Lateinamerika
Rua Santa Heloisa 5
Jardim Botânico
Rio de Janeiro, 22460-080
Brazil
Tel: +55 21 2215 2941
www.dndi.org.br

DNDi Malaysia
Administration Building,
IPharm-MOSTI
Blok 5-A, Halaman Bukit
Gambir
11700 Pulau Pinang
Malaysia
Tel: +60 4 655 2829

**DNDi
Nordamerika**
40 Wall Street, 24th Floor
New York, NY 10005
USA
Tel: +1 646 616 8680
www.dndina.org