



BEST SCIENCE
FOR THE MOST
NEGLECTED

FORSCHUNG UND ENTWICKLUNG FÜR PATIENTENZENTRIERTE INNOVATIONEN UND EINE GERECHTERE MEDIKAMENTEN- VERSORGUNG

Ein Bericht zu den Erfahrungen
von DNDi nach 15 Jahren,
zu Herausforderungen und
zukünftigen Chancen

DNDi

Drugs for Neglected Diseases *initiative*
Initiative Medikamente gegen vernachlässigte Krankheiten

Inhalt

Einleitung	03
Weiterentwicklung des DNDi-Modells, 15 Jahre später	05
Patientenzentriert	09
Unabhängig	11
Kooperativ, offen und transparent	13
<i>F&E-Kosten: Wie viel kostet es DNDi, ein Medikament zu entwickeln?</i>	18
Weltweit vernetzt	23
Zugangsorientiert	26
Transformativ	31
<i>Fexinidazol – ein ganz neues Medikament für die am meisten vernachlässigten Patienten</i>	39
Fazit	41

EINLEITUNG



Frustrierte Ärzte und verzweifelte Patienten waren jahrzehntelang mit der Situation konfrontiert, dass Medikamente unwirksam, hochtoxisch oder nicht verfügbar beziehungsweise bezahlbar waren. Oder aber sie waren der Situation ausgeliefert, dass die passenden Medikamente gar nicht existierten. Man reagierte und so wurde die *Initiative* Medikamente gegen vernachlässigte Krankheiten (Drugs for Neglected Diseases *initiative* – DNDi) initiiert.

DNDi wurde 2003 gegründet, als sich das Indian Council of Medical Research (ICMR), die Oswaldo Cruz Stiftung aus Brasilien, das Kenya Medical Research Institute (KEMRI), das malaysische Gesundheitsministerium und das Institut Pasteur in Frankreich unter Beteiligung des Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases der Weltgesundheitsorganisation (WHO/TDR) mit der humanitären Hilfsorganisation Ärzte ohne Grenzen (Médecins Sans Frontières, MSF) zusammenschlossen. Dies geschah, nachdem MSF einen Teil des mit dem 1999 verliehenen Friedensnobelpreis verbundenen Preisgelds verwendet hatte, um ein neues, alternatives, gemeinnütziges Modell zur Entwicklung von Medikamenten für vernachlässigte Bevölkerungsgruppen auszuloten.



Das tödliche Ungleichgewicht

Als DNDi gegründet wurde, stellten Ärzte ohne Grenzen und ihre Partner fest, dass von den 1.393 neuen Medikamenten, die zwischen 1975 und 1999 weltweit auf den Markt gebracht worden waren, nur 1,1 % für vernachlässigte Krankheiten bestimmt waren, obwohl diese Krankheiten 12 % der globalen Gesundheitslast ausmachten.¹ Diese Situation war sowohl auf ein Versagen des Marktes zurückzuführen, da die Investitionen in Forschung und Entwicklung (F&E) von marktwirtschaftlichen Überlegungen geleitet wurden und die Bedürfnisse von Menschen mit wenig oder keiner Kaufkraft daher unberücksichtigt blieben, als auch auf ein Versagen der Politik, weil Regierungen nicht eingegriffen hatten, um dieses Marktversagen zu korrigieren.²

Etwas mehr als zehn Jahre später wurde eine weitere Analyse durchgeführt. Obwohl im Zeitraum 2000–2010 begrenzter Fortschritt erzielt worden war, entfielen von den 850 neuen Medikamenten und Impfstoffen, die für alle Krankheiten zugelassen wurden, nur 4 % auf vernachlässigte Krankheiten. Die meisten davon waren Umwidmungen bestehender Medikamente. Nur 1 % der 336 zugelassenen neuen Wirkstoffe waren für vernachlässigte Krankheiten bestimmt.³



Nur 1,1 % der 1.393 neuen Medikamente, die zwischen 1975 und 1999 auf den Markt kamen, waren für vernachlässigte Krankheiten bestimmt, obwohl diese Krankheiten 12 % der globalen Gesundheitslast ausmachten

- 1 Trouiller et al. Drug development for neglected diseases: A deficient market and public-health policy failure. *Lancet* 2002;359:2188-2194. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)09096-7
- 2 MSF and the DND Working Group. *Fatal Imbalance: The Crisis in R&D for Neglected Diseases*. Médecins Sans Frontières, 2001. Verfügbar unter: <https://msfaccess.org/fatal-imbalance-crisis-research-and-development-drugs-neglected-diseases>
- 3 Pedrique et al. The drug and vaccine landscape for neglected diseases (2000–11): a systematic assessment. *Lancet Global Health* 2013;1:e371–79. 2013. Verfügbar unter: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70078-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70078-0)

Heute ist weithin anerkannt, dass das am Markt orientierte System gescheitert ist, da es nicht die gewünschten Ergebnisse im Innovationslebenszyklus hervorgebracht hat. Zudem werden diese Ergebnisse in einer größeren Zahl von Krankheitsbereichen und Ländern gebraucht. In der Vergangenheit wurde davon ausgegangen, dass die Krise im Bereich Forschung und Entwicklung vor allem oder sogar ausschließlich die „Armutskrankheiten“ in den „Entwicklungsländern“ betrifft. Doch heute zeichnet sich ein Konsens darüber ab, dass das dominante marktbasierende Modell zur Finanzierung und Förderung von Forschung und Entwicklung von Gesundheitstechnologien zunehmend problematisch geworden ist:

- *Sowohl für Innovationen als auch für den Zugang zu den Ergebnissen der wissenschaftlichen Forschung*, wobei die Krise der Innovationstätigkeit nicht nur auf fehlende Investitionen in Forschung und Entwicklung zurückzuführen ist, sondern auch auf unerschwingliche Medikamentenpreise;
- *Unabhängig vom Krankheitsbereich*, z.B. bei der gering bestückten Forschungs-Pipeline für neue Antibiotika und der zum Teil sehr hohen Preise rund um Medikamente gegen Hepatitis C und nicht übertragbare Krankheiten wie Krebs;
- *Unabhängig vom Reichtum der Länder*, da nicht nur Länder mit niedrigem und mittlerem Einkommen (Low and Middle Income Countries, LMIC), sondern auch Länder mit hohem Einkommen (High Income Countries, HIC) betroffen sind. Öffentlich finanzierte Gesundheitssysteme sind durch die hohen Preise für Medikamente destabilisiert und privatisierte Systeme stehen unter starkem Druck. Die Folge: ein öffentlicher Aufschrei, enormes Medieninteresse und Druck auf Unternehmen, Geldgeber und Regierungen, Maßnahmen zu ergreifen.

Angesichts dieser Veränderungen hat DNDi ihre Arbeitsweise kontinuierlich angepasst, um auf sich verändernde Bedürfnisse und Defizite in Forschung und Entwicklung einzugehen. DNDi hat neue Krankheitsbereiche oder Projekte übernommen, wenn bestimmte vernachlässigte Bevölkerungsgruppen betroffen waren, selbst wenn die breitere Forschungsumgebung solide ist. Ein Beispiel hierfür ist HIV/Aids bei Kindern; oder wenn vom traditionellen F&E-System transformative Innovationen entwickelt wurden, sie aber aufgrund hoher Preise nicht für Patienten und Gesundheitssystem zugänglich waren, wie z.B. beim Hepatitis-C-Virus (HCV); und wenn der Markt global versagt hat und alle Länder unabhängig vom Einkommensniveau davon betroffen waren, wie z.B. bei antimikrobiellen Resistenzen (AMR).

Dieser Bericht dokumentiert die Erfahrungen von 15 Jahren, die DNDi bei der Entdeckung, Entwicklung und Bereitstellung neuer und verbesserter Behandlungen für vernachlässigte Patienten gesammelt hat. Er hebt sowohl Erfolge als auch Herausforderungen hervor und soll zu den aktuellen globalen Diskussionen darüber beitragen, wie alternative Modelle für Innovationen im öffentlichen Interesse gefördert und gestärkt werden können. Es ist zu hoffen, dass die hier beschriebenen Erfahrungen eine Debatte entfachen, die Politikgestaltung prägen und letztlich die Fähigkeit der Gesundheitssysteme und der Organisationen im Bereich Forschung und Entwicklung (F&E) verbessern, notwendige Behandlungen für vernachlässigte Patienten bereitzustellen. Es werden Ideen für eine wirksamere und gerechtere Herangehensweise für mehr biomedizinische Innovationen aufgezeigt, die möglicherweise auch auf andere Krankheiten und Produkte übertragen werden können.



WEITERENTWICKLUNG DES DNDi-MODELLS, 15 JAHRE SPÄTER



DNDi ist eine von mehreren Produktentwicklungspartnerschaften, die Ende der 1990er oder Anfang der 2000er Jahre als gemeinnützige Organisationen gegründet wurden, um Forschung und Entwicklung für neue Medikamente, Diagnostika oder Impfstoffe zu betreiben und zu koordinieren und so dringende Gesundheitsprobleme in einem Umfeld mit begrenzten Ressourcen anzugehen.

DNDi bemüht sich, Lücken in Forschung & Entwicklung bei schwerwiegenden unerfüllten medizinischen Bedürfnissen zu schließen.

Doch bei der Gründung von DNDi waren viele skeptisch, dass ein gemeinnütziger Ansatz für Forschung und Entwicklung Erfolg haben könnte. DNDi war ein „Experiment der Innovation“, sowohl in Bezug auf das, was die Organisation macht – nämlich dringend benötigte Behandlungen für vernachlässigte Bevölkerungsgruppen entwickeln – als auch wie sie es macht: ein alternatives virtuelles F&E-Modell erproben, das nicht auf Gewinnmaximierung, sondern auf den Bedürfnissen der Patienten beruht und dessen Ziel es ist, durch einen kooperativen Ansatz die größtmögliche Weitergabe von Forschungsergebnissen und -daten zu fördern, und das bestrebt ist, sowohl Innovationen als auch einen kostengünstigen Zugang („Access“) zu neuen und verbesserten Behandlungen zu sichern – mit dem Wunsch, Medikamente als öffentliche Güter („public goods“) zu entwickeln, wo und wann immer es möglich ist.

DNDi ist bemüht, im F&E-Prozess identifizierte Lücken zu schließen, die zu schwerwiegenden unerfüllten medizinischen Bedürfnissen führen. Das bedeutet, dass ein ganzheitlicher Ansatz für die Arzneimittelforschung entwickelt werden musste, mit dem brandneue chemische Substanzen aus dem Labor schließlich das Bett der Patienten erreichten.

Wie hat also das DNDi-Modell in den letzten 15 Jahren abgeschnitten? Inwiefern hat es sich weiterentwickelt oder verändert? Welche entscheidenden Errungenschaften, Erkenntnisse und Herausforderungen oder Probleme gab es?

Das alternative DNDi-Modell für nicht profitmotivierte Forschung und Entwicklung hat bestimmte Besonderheiten rund um sechs zentrale Grundsätze:

1. Patientenzentriert Seite 9

Patienten – nicht Gewinne – stehen im Mittelpunkt von Forschung und Entwicklung (F&E).

2. Unabhängig Seite 11

Sicherstellung einer finanziellen und wissenschaftlichen Unabhängigkeit, um zu garantieren, dass bei Prioritätensetzung und Entscheidungsfindung ein Ansatz verfolgt wird, der die Bedürfnisse der Patienten in den Vordergrund stellt.

3. Kooperativ, offen und transparent Seite 13

Den öffentlichen, privaten, akademischen, gemeinnützigen und philanthropischen Sektor einspannen, um die am stärksten vernachlässigten Menschen an exzellenter Wissenschaft teilhaben zu lassen und Wissen mit Hilfe von offen zugänglicher Medikamentenforschung zu schaffen – mit dem Ziel, Forschungsdaten und Wissen zu teilen und Kosten transparent darzulegen.

4. Weltweit vernetzt Seite 23

Den wissenschaftlichen Austausch erleichtern, Forschungskapazitäten nutzen und stärken und Innovations-Ökosysteme und -Netzwerke aufbauen, insbesondere in LMIC.

5. Zugangsorientiert Seite 26

Sicherstellen, dass Behandlungen bezahlbar, verfügbar und auf die Bevölkerungsgruppen abgestimmt sind, die sie am dringendsten benötigen.

6. Transformativ Seite 31

Neue Innovationsansätze erproben und entwickeln, die F&E im Sinne der öffentlichen Gesundheit fördern, eine Führungsrolle der öffentlichen Hand stärken und sich gleichzeitig gut informiert für ein effektiveres und gerechteres biomedizinisches F&E-System stark machen.

15 JAHRE DNDi



Seit ihrer Gründung als gemeinnützige F&E-Organisation vor 15 Jahren hat DNDi mehrere wichtige wissenschaftliche und organisatorische Meilensteine erreicht.

Bereitgestellte Behandlungen



erschwingliche Behandlungen, die an die Bedürfnisse der Menschen vor Ort angepasst sind

darunter Fexinidazol, das erste rein orale Medikament für die Schlafkrankheit und die erste neue chemische Substanz, die von DNDi entwickelt wurde

7-8 zusätzliche Behandlungen werden für 2020-2023 erwartet

Weltweites Netzwerk



Über 180 Partner in mehr als 40 Ländern

Mehr als 1/3 der kooperierenden Institutionen sind in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen angesiedelt

Das spiegelt den Ehrgeiz von DNDi wider, sich an der Realität der betroffenen Bevölkerungsgruppen zu orientieren, für deren Krankheiten DNDi forscht



Langfristige Investitionen in die Wirkstofffindung tragen zu einer robusten Forschungs-Pipeline bei

> 4 Mio.



Screening von über 4 Millionen Substanzen

als Teil verschiedener Bemühungen, um neue Wirkstoffe zu finden, einschließlich des Screenings der Wirkstoffbibliotheken von Pharmaunternehmen, der Suche nach geeigneten Wirkstoffen („compound-mining“) sowie offen zugänglicher und kollaborativer Initiativen zur Wirkstofffindung

Mehr als 20 neue chemische Substanzen



im Portfolio von DNDi, von denen sich einige in einem fortgeschrittenen Stadium der klinischen Entwicklung befinden



Mehr als 40 F&E-Projekte in sieben Krankheitsbereichen

Klinische Forschungskompetenz in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen



Durchschnittlich laufen 20 klinische Studien von Phase I bis Phase IV

Viele weitere befinden sich in der Planungsphase

Einrichtung fünf krankheitsspezifischer klinischer Forschungsplattformen in Afrika und Lateinamerika



Teilnahme von mehr als 2.500 Patienten an laufenden klinischen Studien

die im Einklang mit internationalen Ethik- und Qualitätsstandards und oft in entlegenen und unsicheren Regionen durchgeführt werden.

INKUBATION UND GRÜNDUNG EINER NEUEN ORGANISATION GEGEN ANTIMIKROBIELLE RESISTENZEN

Als Reaktion auf die versiegte Pipeline für neue Antibiotika hat DNDi 2016 gemeinsam mit der Weltgesundheitsorganisation (WHO) die Global Antibiotic R&D Partnership (GARDP) gegründet. GARDP wurde erfolgreich als Initiative innerhalb von DNDi gestartet und 2019 als eigenständige Organisation mit vier bereits laufenden F&E-Programmen für schwere arzneimittelresistente Infektionen gegründet.



LANGFRISTIGE UNTERSTÜTZUNG DURCH GELDGEBER IST ENTSCHEIDEND FÜR ERFOLG

Seit über 15 Jahren arbeitet DNDi erfolgreich mit öffentlichen und privaten Institutionen zusammen. Sie haben der Organisation mehr als 550 Millionen Euro zur Verfügung gestellt, um die gesetzten Ziele zu erreichen – mit einem kumulativen Ziel von 730 Millionen Euro für den Zeitraum 2003–2023. DNDi war von Anfang an bestrebt, der öffentlichen Hand eine Führungsrolle in der F&E für vernachlässigte Krankheiten zuzuschreiben – dies schließt auch die Durchführung und Finanzierung ein.

Öffentliche versus private Beiträge (2003–2023)

42 %

58 %

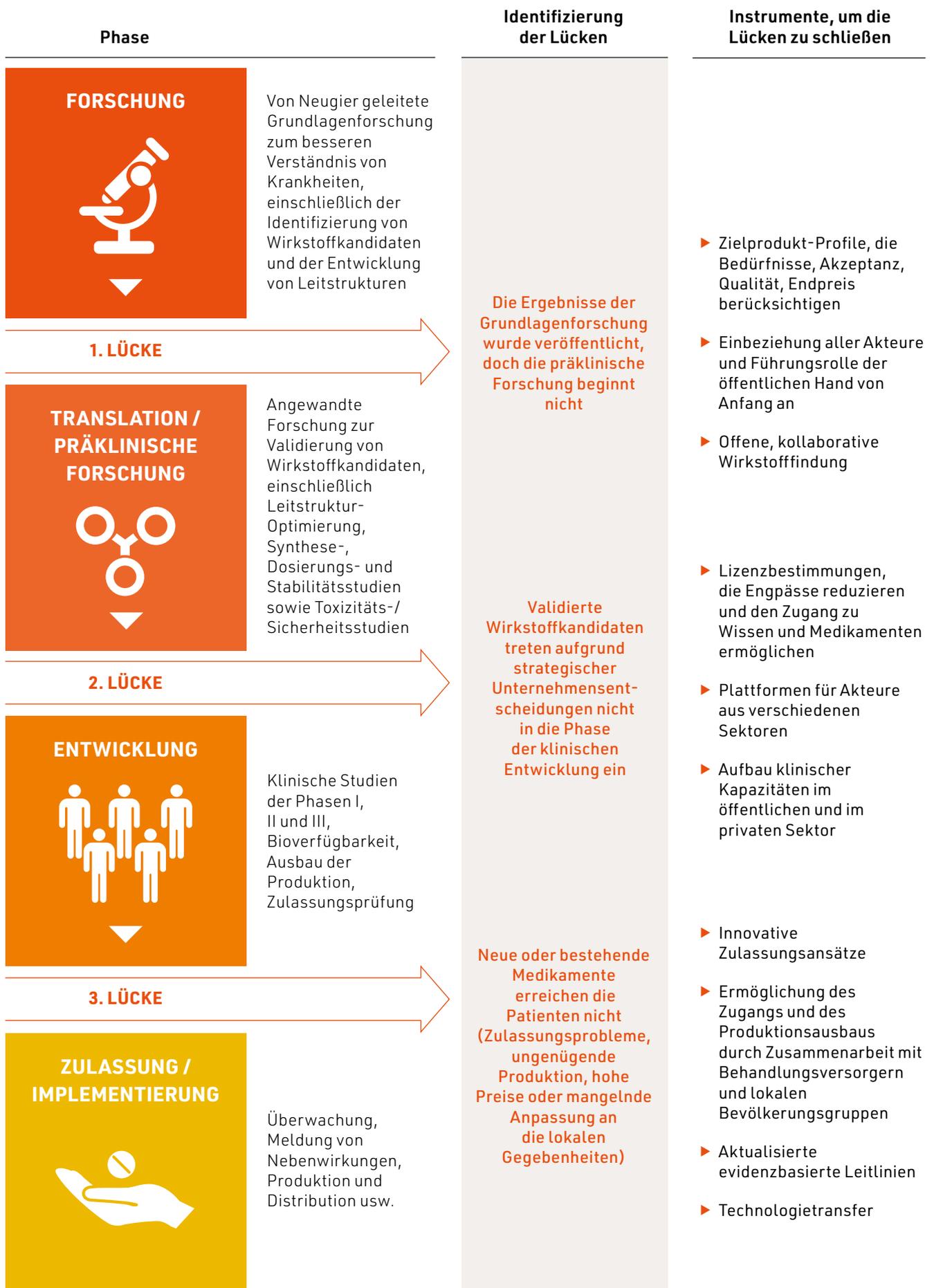
● Private Mittel

● Öffentliche Mittel

Der Großteil der Fördermittel, die DNDi zugutekamen (58 % in den ersten 15 Jahren), wurde daher vom öffentlichen Sektor bereitgestellt – insbesondere von Ländern mit hohem Einkommen und mit Mitteln aus der Entwicklungshilfe, aber auch durch die Unterstützung von Regierungen aus Ländern mit mittlerem Einkommen. Brasilien, Deutschland, Frankreich, Kolumbien, Malaysia, die Niederlande, Norwegen, die Schweiz, Spanien, Thailand, die USA, das Vereinigte Königreich sowie die Europäische Union und innovative Finanzierungsmechanismen wie Unitaid und der Global Health Innovative Technology Fund (GHIT) haben alle Mittel für den Auftrag von DNDi mobilisiert. Wichtige Unterstützung erhielt DNDi auch von nichtstaatlichen und philanthropischen Partnern, wie MSF, der Bill & Melinda Gates Foundation (BMGF) und dem Wellcome Trust sowie anderen Stiftungen und großzügigen Einzelpersonen.

Eine Liste der wichtigsten DNDi-Förderer seit 2003 finden Sie auf Seite 43.

Lücken im Prozess der Medikamentenentwicklung und wie DNDi diese zu schließen versucht



Patientenzentriert



In Kürze

- Die Nähe zu lokalen Behandlungsversorgern und eine enge Zusammenarbeit mit den wichtigsten Akteuren, wie WHO, MSF und der betroffenen lokalen Bevölkerung, sind unerlässlich. Nur so kann sichergestellt werden, dass F&E-Bemühungen auf die medizinischen Bedürfnisse vernachlässigter Bevölkerungsgruppen und deren Lebensbedingungen ausgerichtet bleiben.
- Zielprodukt-Profile, die mit Experten und Partnern im öffentlichen Interesse erstellt werden, sorgen maßgeblich dafür, dass die entwickelten Produkte sowohl bezahlbar als auch auf die Bedürfnisse der Betroffenen und der Gesundheitssysteme abgestimmt sind.
- Ein dynamisches Management von F&E-Portfolios gibt Produktentwicklern die Möglichkeit, sich an neue, aufkommende und anhaltende F&E-Bedürfnisse und -Lücken anzupassen und auf epidemiologische Entwicklungen zu reagieren.

Im traditionellen biomedizinischen F&E-System wird Innovation vor allem von marktwirtschaftlichen und finanziellen Interessen gelenkt. Es gibt nur begrenzt nationale oder globale Prozesse, die die Prioritäten im Bereich der öffentlichen Gesundheit und die Grundsätze im öffentlichen Interesse festlegen, durch die Forschung und Entwicklung im Gesundheitswesen gesteuert werden könnten. Zwar haben die WHO-Mitgliedstaaten unterstrichen, dass „Gesundheitsforschung und -entwicklung patientenzentriert und evidenzbasiert sein und sich an den folgenden Kernprinzipien orientieren sollte: Bezahlbarkeit, Effektivität, Effizienz und Gerechtigkeit, und dass sie als eine gemeinsame Verantwortung angesehen werden sollte“,⁴ die Mechanismen, die dies ermöglichen, gibt es jedoch noch nicht. DNDi hat sich für die Entwicklung formaler Mechanismen und Prinzipien ausgesprochen, um Prioritäten festzulegen, doch als Experiment der Innovation hat DNDi auch einen eigenen patientenzentrierten Ansatz entwickelt.

Therapeutische Auswirkungen als treibende Kraft

Die Frage, ob eine neue Therapie wirklich einen bedeutenden Nutzen für den Patienten hat, ist die treibende Kraft der F&E-Aktivitäten von DNDi. Das heißt, dass wir uns nicht nur auf einzelne neue Produkte oder Medikamente konzentrieren, sondern auf die Bereitstellung verbesserter Therapien, die zusammen mit neuen Behandlungsleitlinien eingeführt werden können.

Entscheidend für diesen patientenzentrierten Ansatz ist die Fähigkeit von DNDi, Projekte in jeder Forschungsphase mit Partnern zu übernehmen und durchzuführen. DNDi verfolgt einen dreigleisigen Ansatz:

- **Kurzfristige Projekte (1–3 Jahre)**
Der Schwerpunkt liegt auf der Implementierung von Maßnahmen, die wichtige und unmittelbar Vorteile für Patienten bringen, z.B. indem die Zulassung vorangetrieben wird oder bestehende Behandlungen in andere geografische Gebiete ausgedehnt werden.
- **Mittelfristige Projekte (3–5 Jahre)**
Ziel ist es, Behandlungsmöglichkeiten für Patienten innerhalb kurzer Zeit durch Optimierung bestehender Medikamente zu verbessern. Dies umfasst neue Formulierungen oder neue Kombinationen bestehender Medikamente oder neue Indikationen für bestehende Medikamente (therapeutische Umwidmung).
- **Langfristige Projekte (6–15 Jahre)**
Mit dem Ziel, vollkommen neue Behandlungsformen zu entwickeln – einschließlich der Entwicklung neuer chemischer Substanzen (NCEs), die das Potenzial haben, die individuelle Patientenversorgung und das Krankheitsmanagement grundlegend zu verändern und in einigen Fällen die nachhaltige Eliminierung bestimmter Krankheiten zu unterstützen.



4 WHO. Follow-up of the report of the Consultative Expert Working Group on Research and Development: Financing and Coordination. Weltgesundheitsorganisation, 2016. Verfügbar unter: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA69/A69_R23-en.pdf

Zielprodukt-Profil (Target Product Profiles, TPPs) im öffentlichen Interesse sollen sicherstellen, dass alle Produkte von Anfang an für die Menschen und Orte konzipiert werden, die sie benötigen. Die Erstellung von TPPs ist ein branchenübliches Standardverfahren. TPPs im öffentlichen Interesse beschreiben die idealen Anforderungen an ein Medikament, das die Bedürfnisse der Patienten vor dem Hintergrund des entsprechenden Gesundheitssystems vor Ort berücksichtigt. Sie werden mit führenden Experten, darunter Experten aus Ländern mit einer hohen Krankheitslast, Forschern, Klinikern, Managern von Programmen zur Krankheitskontrolle, der WHO und Vertretern der betroffenen lokalen Bevölkerungen entwickelt, wo immer dies möglich ist. Dabei berücksichtigt wird auch die Frage der Bezahlbarkeit. Diese TPPs leiten und bestimmen

dann alle F&E-Aktivitäten und werden bei Bedarf überprüft und aktualisiert, damit sie den neuesten wissenschaftlichen oder epidemiologischen Erkenntnissen Rechnung tragen.

Heute ist weithin anerkannt, dass die Erstellung von TPPs im öffentlichen Interesse ein wichtiger Schritt für die Forschung und Entwicklung im Bereich der öffentlichen Gesundheit ist. Im Mai 2019 führte die WHO/TDR das Health Product Profile Directory⁵ ein, eine frei verfügbare Online-Datenbank, um Forschung und Entwicklung im Bereich vernachlässigter Krankheiten, antimikrobieller Resistenzen, Krankheiten mit Pandemiepotenzial und anderer Krankheiten, die für die öffentliche Gesundheit von Bedeutung sind, zu fördern. DNDi steuerte zu diesem Verzeichnis mehrere TPPs bei.

Entscheidende Elemente für ein Zielprodukt-Profil im öffentlichen Interesse

Indikationen

Welche Krankheit(en)?

Bevölkerung

Welche Patienten? Wo und unter welchen Bedingungen leben sie?

Klinische Wirksamkeit

Wie hoch sollte die Wirksamkeit sein und wie wird sie gemessen?

Sicherheit und Verträglichkeit

Wie hoch ist die Akzeptanz für nachteilige Auswirkungen (d.h. Nebenwirkungen)?

Stabilität

Wie lange sind die Medikamente haltbar und wie sind die Lagerbedingungen (d.h. müssen sie gekühlt werden)?

Verabreichungsform

Auf welche Art kann den Patienten die Behandlung verabreicht werden, was ist akzeptabel (z.B. oral, Injektion)?

Dosierungshäufigkeit und Behandlungsdauer

Wie häufig und wie lange muss die Behandlung verabreicht werden?

Preis

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

Vernachlässigte Krankheiten und vernachlässigte Patienten

Die Gründung von DNDi war das Ergebnis einer von Ärzten ohne Grenzen initiierten Arbeitsgruppe, die die Krise im Forschungs- und Entwicklungsbereich für vernachlässigte Krankheiten analysiert hatte. Im Jahr 2015 wurde dann eine dynamischere Arbeitsweise für die Weiterentwicklung des DNDi-Portfolios gewählt: Sie ermöglicht es der Organisation, an ihr kollaboratives F&E-Modell anzuknüpfen und sich weiterhin mit einigen der am meisten vernachlässigten Krankheiten zu befassen. Gleichzeitig aber kann die Organisation flexibel mit mehreren Modi Operandi agieren und in unterschiedlichem Maß in verschiedene

Krankheitsbereiche investieren. Konkret führte dies dazu, dass DNDi als direkte Reaktion auf die von Ärzten ohne Grenzen identifizierten Behandlungsbedürfnisse den Krankheitsbereich HIV/Aids bei Kindern übernahm. Darüber hinaus hat DNDi ihren Auftrag vom ursprünglichen Konzept der „vernachlässigten Krankheiten“ auf „vernachlässigte Patienten“ ausgedehnt. Dies hat beispielsweise die Aufnahme von Hepatitis C in ihr Forschungsportfolio und die Gründung von GARDP ermöglicht – einer neuen Initiative, die sich auf die globale Herausforderung von antimikrobiellen Resistenzen konzentriert.

⁵ Weltgesundheitsorganisation. Smarter Research & Development to Tackle Global Health Priorities. Juli 2019. Verfügbar unter: <https://www.who.int/news-room/detail/15-05-2019-smarter-research-development-to-tackle-global-health-priorities>

Unabhängig



In Kürze

- Wissenschaftliche Unabhängigkeit ist von entscheidender Bedeutung für die Auswahl der Krankheiten, um F&E-Prioritäten festzulegen und Entscheidungen während der Wirkstoffentwicklung treffen zu können.
- Eine wohlgedachte Finanzierungsstrategie, die Unabhängigkeit gewährleistet, ist am wirksamsten, wenn sie eine Balance zwischen öffentlicher und privater Unterstützung sicherstellt, die zweckungebundene Unterstützung der wichtigsten Geldgeber groß ist und garantiert, dass kein einzelner Geldgeber mehr als 25 % der Gesamtfinanzierung beiträgt.

DNDi wahrt ihre Unabhängigkeit auf verschiedene Weise und stellt so sicher, dass jede zusammen mit Partnern getroffene Entscheidung, die den Aufbau und das Management ihres Projekt-Portfolios betrifft, ausschließlich von wissenschaftlichen Erkenntnissen und den zwingend zu berücksichtigenden Patientenbedürfnissen bestimmt wird.

Dank wissenschaftlicher und finanzieller Unabhängigkeit ist DNDi strategisch in der Lage, sich in prioritären Bereichen zu engagieren und Partner auszuwählen, die die Weiterentwicklung ihres Portfolios unterstützen. DNDi ist bestrebt, selbst verantwortlich zu bleiben. Dazu stellt die Organisation sicher, dass die Auswahl von prioritären Projekten für das Portfolio auf umfassenden Konsultationen beruht – und zwar mit verschiedenen Akteuren in den betroffenen Regionen, einschließlich Gesundheitsministerien, nationalen Krankheitskontrollprogrammen, Forschern, Klinikern, zivilgesellschaftlichen und Patientengruppen, sowie der Vertretung von öffentlichen Institutionen und dem DNDi-Vorstand (Board of Directors).

Wissenschaftliche Unabhängigkeit

Die wissenschaftliche Unabhängigkeit von DNDi – ihre Fähigkeit, die Weiterentwicklung ihres Portfolios auf der Grundlage streng wissenschaftlicher Erkenntnisse voranzutreiben – ist in der Leitungsstruktur der Organisation begründet:

- DNDi leitet und überwacht alle Projekte, während alle Entscheidungen bezüglich des wissenschaftlichen Portfolios vom Vorstand getroffen werden und auf der Überprüfung und den Empfehlungen des wissenschaftlichen Beirats (Scientific Advisory Committee, SAC) von DNDi beruhen.
- Der wissenschaftliche Beirat agiert unabhängig vom Vorstand und von der Geschäftsführung. SAC-Mitglieder sind führende Wissenschaftler mit Expertise im Bereich Wirkstofffindung und Medikamentenentwicklung und/oder Experten aus den Bereichen Medizin und öffentliche Gesundheit, die Expertise mit bestimmten Krankheiten oder bestimmten vernachlässigten Bevölkerungsgruppen (z.B. Kindern) aufweisen. Sie haben die Aufgabe, dem Vorstand unabhängige und ausschließlich evidenzbasierte Empfehlungen zu geben.

Die wissenschaftliche Unabhängigkeit von DNDi ist in der Leitungsstruktur der Organisation begründet.



Finanzielle Unabhängigkeit

Eine ambitionierte und zielgerichtete Finanzierungsstrategie gehört zu den wichtigsten Mitteln, mit der DNDi ihre Unabhängigkeit wahrt.

Ein zentraler Aspekt dieser Strategie besteht darin, dass die Fördermittel aus verschiedenen Quellen kommen sollen und DNDi so eine gesunde Balance zwischen öffentlicher und privater Unterstützung aufrechterhält. Zudem darf kein einzelner Geldgeber mehr als 25 Prozent des gesamten Budgets von DNDi tragen.

Ein zweiter wichtiger Aspekt ist die Sicherung einer umfassenden, nicht zweckgebundenen Unterstützung oder „Kernfinanzierung“. Sie gibt DNDi die Möglichkeit, ihr wissenschaftliches Portfolio dynamisch und flexibel zu managen, Investitionen an sich ständig ändernde F&E-Prioritäten anzupassen und dabei einerseits die Ausfallrate von Projekten aber auch sich plötzlich auftuende Chancen zu berücksichtigen sowie die Auswahl von Projekten für extrem vernachlässigte oder unterfinanzierte Krankheiten wie die Schlafkrankheit durch *T.b. rhodesiense* und das Myzetom zu ermöglichen.

Diese Ziele wurden in den letzten 15 Jahren erreicht: Zweckungebundene Beiträge machten 47 % der Einnahmen aus, während 34 % teilweise zweckgebunden (für ein bestimmtes Projekt-Portfolio) und 19 % auf Programm- oder Projektebene stärker zweckgebunden waren. Dieser hohe Anteil an zweckungebundenen Einnahmen, der bei ähnlichen Produktentwicklungspartnerschaften selten ist, wurde dank der nachhaltigen Unterstützung durch den DNDi-Gründungspartner Ärzte ohne Grenzen und durch strategische öffentliche Partner wie Deutschland, Großbritannien, die Niederlande, die Schweiz und Spanien erreicht.

Die Bill & Melinda Gates Foundation und in jüngster Zeit auch der Wellcome Trust stellen erhebliche Fördermittel zur Verfügung, die zwar für bestimmte Prioritäten relativ zweckgebunden sind, aber als wichtiger Katalysator dienen, um zusätzliche Unterstützung zu erhalten, nicht zuletzt weil sie das Investitionsrisiko anderer potenzieller Geldgeber reduzieren.

Priorisierung nicht zweckgebundener Fördermittel für Stabilität und Flexibilität Gesamteinnahmen (2003–2018)



- Nicht zweckgebundene Fördermittel
- Zweckgebundene Fördermittel

Eine ambitionierte und zielgerichtete Finanzierungsstrategie gehört zu den wichtigsten Mitteln, mit der DNDi ihre Unabhängigkeit wahrt.

Schließlich ist in diesem Zusammenhang wichtig, dass DNDi bei diesem Finanzierungsmodell keine F&E-Investitionen wieder hereinholen oder ihre zukünftige Forschung durch den Verkauf von Produkten oder Einnahmen aus geistigem Eigentum finanzieren muss (siehe Seiten 32–33). Die F&E Kosten werden von öffentlichen und privaten Beiträgen getragen, sodass DNDi Bedürfnisse, Lücken, Prioritäten und Möglichkeiten auf der Grundlage von Patientenbedürfnissen ermitteln kann und sich nicht an wirtschaftlichen Aspekten orientieren muss. Das DNDi-Modell ist – sofern eine ausreichende Finanzierung gegeben ist – ein praktisches Beispiel dafür, wie Forschung und Entwicklung im öffentlichen Interesse durchgeführt werden kann, wenn die F&E-Finanzierung von der Preisbildung (oder von volumenbasierten Verkäufen) entkoppelt wird.

Die Kosten für Forschung und Entwicklung werden von öffentlichen und privaten Beiträgen getragen, sodass DNDi Bedürfnisse, Lücken, Prioritäten und Möglichkeiten auf der Grundlage von Patientenbedürfnissen ermitteln kann.

Perspektiven für die Zukunft

Trotz bemerkenswerter Entwicklungen, die sich in den letzten 15 Jahren in der Förderlandschaft abgezeichnet haben, steht die langfristige Finanzierung von Forschung und Entwicklung für die globale Gesundheit noch auf wackeligen Beinen. Darüber hinaus entsteht mit zunehmender Reife des Portfolios von DNDi und anderen Produktentwicklungspartnerschaften zusätzlicher Bedarf bei der Finanzierung des Zugangs zu neuen Gesundheitstechnologien und ihrer Bereitstellung.

Die Frage, ob öffentliche Geldgeber weiterhin Mittel mobilisieren und ob sie ein flexibles Programm-Management zulassen, wird die Unabhängigkeit von DNDi in Zukunft entweder stärken oder infrage stellen. Es bedarf neuer oder fortwährender Unterstützung durch innovative Finanzierungsmechanismen wie GHIT, Unitaid, die European and Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP) und den Right Fund sowie die Entwicklung neuer Finanzierungsmechanismen, um zusätzliche Unterstützung zu gewinnen. Zusagen und das Engagement neuer potenzieller Finanzierungspartner, einschließlich Regierungen in Schwellenländern und Ländern mit mittlerem Einkommen sowie philanthropischer Förderer, müssen ebenfalls ausgebaut werden.

Kooperativ, offen und transparent



In Kürze

- Kollaborative F&E-Organisationen agieren als „Dirigenten eines virtuellen Orchesters“ und können ohne das Engagement von öffentlichen und privaten Partnern, die eine gemeinsame Vision für die Umsetzung von Projekten in allen Phasen des F&E-Prozesses haben, nicht effektiv funktionieren.
- Durch gemeinschaftlichere und offenere Ansätze in Forschung und Entwicklung, insbesondere in der Phase der Wirkstofffindung („Discovery“), lassen sich weitere Forscher für ein vernachlässigtes Gebiet gewinnen. Außerdem können diese Ansätze den F&E-Prozess beschleunigen, da sie Doppelarbeit reduzieren und eine größere Zahl von Treffern („Hits“) oder Wirkstoffkandidaten („Leads“) generieren sowie F&E-Aktivitäten effizienter und kostengünstiger machen. Innovative Ansätze in der Forschung können auch dazu beitragen, Kapazitäten speziell in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen zu erschließen.
- Offenere Kooperationen in der Forschung könnten erleichtert und Doppelarbeit reduziert werden, wenn öffentliche und private Geldgeber klare Richtlinien entwickeln würden, um Offenheit, den Austausch von Daten und Wissen und Kostentransparenz in jeder Phase des F&E-Prozesses zu fördern.
- F&E-Akteure im Bereich der globalen Gesundheit sollten ermutigt werden, die „Gemeinsame Erklärung der WHO zur Veröffentlichung der Ergebnisse klinischer Prüfungen“ (Joint Statement on Public Disclosure of Results from Clinical Trials) zu unterzeichnen und sich zu verpflichten, alle Studien in einem öffentlich zugänglichen Register einzutragen, die Studienergebnisse 12 Monate nach Abschluss der Studie umgehend bekannt zu geben und die Erkenntnisse in frei zugänglichen Fachzeitschriften zu veröffentlichen.

DNDi hat eine Vielzahl von Partnerschaften, Allianzen und Kooperationen in der Forschung aufgebaut. Da DNDi keine eigenen Forschungslabore oder Produktionsstätten hat, können wir nicht ohne das Engagement von öffentlichen und privaten Partnern arbeiten.

Wie ein Dirigent eines virtuellen Orchesters führt DNDi die speziellen Fähigkeiten, Kapazitäten und Expertise ihrer Partner zusammen. Kooperation ist daher ein wesentlicher Bestandteil des DNDi-Modells.

DNDi managt jede Phase des F&E-Prozesses – angefangen von der Entdeckung eines Wirkstoffs (Discovery) über vorklinische und klinische Studien hin zu groß angelegten Zulassungsstudien, indem DNDi zahlreiche Allianzen eingeht, sektorübergreifende Netzwerke stärkt und eng mit einer Vielzahl verschiedener Akteure zusammenarbeitet.

Mit über 180 Partnern in mehr als 40 Ländern ist es hier unmöglich, alle aufzuführen. Zu den verschiedenen Partnern gehören jedoch u.a.:

- **Pharma- und Biotechnologie-Unternehmen**, einschließlich Generika-Hersteller. Zu nennen sind hier beispielsweise AbbVie, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Celgene, Cipla, Daiichi Sankyo, Eisai, Elea, Farmanguinhos, GSK, Insud, Lafepe, Merck, Novartis, Pfizer, Pharco, Pharmianiaga, Sanofi, Shionogi und Takeda.

Wie ein Dirigent eines virtuellen Orchesters führt DNDi die speziellen Fähigkeiten, Kapazitäten und Expertise ihrer Partner zusammen.

- **Gesundheitsministerien**, insbesondere in Ländern, in denen die Krankheiten, für die DNDi forscht, endemisch sind. Dazu gehören Äthiopien, Argentinien, Bangladesch, Bolivien, Brasilien, Demokratische Republik Kongo, Guatemala, Indien, Kenia, Kolumbien, Malaysia, Nepal, Sudan, Südafrika, Thailand und Uganda.
- **Akademische und öffentliche Forschungsinstitutionen**. Zu nennen sind in diesem Zusammenhang die Universität Addis Abeba, BHU Varanasi, Universität Gondar, iccdr,b, ISGlobal, Imperial College, Institut Pasteur Korea, Institut de Recherche pour le Développement, ITM Antwerpen, KEMRI, Institut für endemische Krankheiten (IED) der Universität Khartum, Liverpool School of Tropical Medicine, London School of Tropical Medicine and Hygiene, Mahidol Universität, Makerere Universität, Mycetoma Research Centre Khartum, RMRIMS Indien, Seattle Structural Genomics Center for Infectious Disease, Stellenbosch, Swiss TPH, Universität São Paulo, UNICAMP, US NIH, die Drug Discovery Unit an der Universität von Dundee und Witwatersrand.
- **Andere Produktentwicklungspartnerschaften**, darunter die Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND), die Medicines for Malaria Venture (MMV) und die TB Alliance.
- **Nichtregierungsorganisationen (NGOs)**, einschließlich zivilgesellschaftlicher Organisationen. Beispiele sind Ärzte ohne Grenzen (MSF), CEADES Bolivien, Clinton Health Access Initiative, Elizabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation, Fundación Mundo Sano, ICAP an der Columbia University, Knowledge Ecology International, Malaysian Aids Council, Third World Network und Treatment Action Group.

Offen und transparent

In den letzten 15 Jahren hat eine Reihe neuer Initiativen und neuer politischer Maßnahmen den Austausch von Daten und geistigem Eigentum sowie eine stärkere Verbreitung von Wissen begünstigt. Diese Bewegung hat sich auf die globale Gesundheit ausgewirkt – zum Beispiel durch die Gründung des Medicines Patent Pool – sowie auf zahlreiche andere Sektoren. DNDi ist darum bemüht, die potenziellen Beiträge einer offen zugänglichen und kollaborativen Wissenschaft auszuloten. Denn nach Ansicht der Organisation sollte öffentlich oder philanthropisch geförderte Forschung und Entwicklung im öffentlichen Interesse durchgeführt werden und so transparent wie möglich sein. Die Ergebnisse sollten darüber hinaus in möglichst umfassender und gerechter Weise weitergegeben werden.

Kooperation bringt nach Ansicht von DNDi viele Vorteile: Sie können zusätzliche Forscher für ein vernachlässigtes Gebiet anziehen, weitere und andere Ergebnisse ermöglichen und den F&E-Prozess möglicherweise beschleunigen, da sie Doppelarbeit reduzieren sowie F&E-Aktivitäten effizienter und kostengünstiger machen. Der von DNDi verfolgte Ansatz konzentriert sich auf Bereiche, in denen Engpässe bestehen und in denen Offenheit und Zusammenarbeit für vernachlässigte Patienten am meisten bewirken könnten.

Der von DNDi verfolgte Ansatz konzentriert sich auf Bereiche, in denen Engpässe bestehen und in denen Offenheit und für vernachlässigte Patienten am meisten bewirkt.

Ein weltweites Netzwerk von 180 Partnern



Offene und kollaborative Ansätze für die Wirkstofffindung

Der **NTD Drug Discovery Booster** ist ein Kooperationsprojekt, dessen Ziel es ist, die Suche nach neuen Behandlungen für Leishmaniose und die Chagas-Krankheit zu beschleunigen und die Kosten hierfür zu senken. Dank der Beteiligung acht pharmazeutischer Unternehmen (AbbVie, Astellas, AstraZeneca, Celgene, Eisai, Merck, Shionogi und Takeda) kann DNDi Millionen von einzigartigen Substanzen simultan in Wirkstoffbibliotheken suchen, die in jahrzehntelanger Forschung entstanden sind. Dies wird die Suche nach neuen, vielversprechenden Leitstrukturen erheblich beschleunigen und möglicherweise auch die Ausfallrate verringern.

Seit seiner Gründung im Jahr 2015 hat der Booster 13 Hit-Serien hervorgebracht, von denen sechs zu *In-vivo*-Studien zur Überprüfung des Therapiekonzepts („Proof of Concept“) für die Chagas-Krankheit oder Leishmaniose geführt haben.

Ziel des **Open Synthesis Network** (OSN) ist es, Studierende der medizinischen Chemie in die Forschung für vernachlässigte Krankheiten einzubeziehen. Zusammen mit einer Liste der „gewünschten“ chemischen Verbindungen gibt DNDi Daten zu einem aktiven Forschungsprojekt an die teilnehmenden Universitäten weiter. Die Studentinnen und Studenten arbeiten dann im Rahmen ihrer Laborausbildung an der Synthese einer oder mehrerer dieser Verbindungen, die DNDi daraufhin auf antiparasitäre Wirkung testet. Die gesamte Arbeit des OSN wird in Echtzeit und jedermann zugänglich veröffentlicht und unterliegt keinen Einschränkungen

durch geistiges Eigentum. Seit seiner Gründung im Jahr 2015 hat das OSN über 20 teilnehmende Institutionen in Europa, den USA, Indien, Australien und Lateinamerika involviert.⁶

Das **Mycetoma Open Source Projekt** (MycetOS) verfolgt einen radikal offenen Ansatz (der erstmals mit einem ähnlichen Projekt namens Open Source Malaria getestet wurde), um neue Wirkstoffkandidaten zu identifizieren. Mit dem Projekt, das 2018 mit Partnern gestartet wurde, werden Forschungsbemühungen durch wissenschaftliche Sachleistungen vorangetrieben, die auf die Bedürfnisse der lokalen Bevölkerungen zugeschnitten sind. Alle Ideen und Ergebnisse werden sofort und in Echtzeit in einer Open-Access-Datenbank veröffentlicht. Die MycetOS-Community kommuniziert über Twitter und nutzt ein eigenes Subreddit-Forum für transparente Diskussionen sowie GitHub für den Austausch von Daten und wichtigen Projektdateien.

DNDi trägt auch zu der von der Medicines for Malaria Venture (MMV) ins Leben gerufenen **Pathogen Box** bei. Sie soll die Entdeckung neuer Behandlungen beschleunigen, indem sie Forschern freien Zugang zu 400 Substanzen gewährt, die gegen Bakterien, Viren oder Pilze wirken. In diesem Sinne starteten DNDi und MMV 2019 ein zweites Projekt: die **Pandemic Response Box**. Jede Box ist kostenlos erhältlich. Im Gegenzug wird erwartet, dass Forscher alle generierten Daten innerhalb von zwei Jahren öffentlich zugänglich machen.

Wissensaustausch

DNDi weiß, wie wichtig es ist, durch den Austausch von – positiven oder negativen – Daten, die im Rahmen ihrer klinischen Studien gesammelt wurden, zu wissenschaftlichen Erkenntnissen beizutragen, um das Leben vernachlässigter Patienten zu verbessern, deren Bedürfnisse in der Forschung häufig übersehen werden.

Im Mai 2017 verabschiedete DNDi eine Leitlinie zur gemeinsamen Nutzung von Daten aus klinischen Studien⁷ und unterzeichnete die Gemeinsame Erklärung der WHO zur Veröffentlichung der Ergebnisse klinischer Prüfungen.⁸ DNDi hat sich außerdem verpflichtet, alle

DNDi weiß, wie wichtig es ist, durch den Austausch von – positiven oder negativen – Daten zu wissenschaftlichen Erkenntnissen beizutragen.

Studien in einem öffentlich zugänglichen Register, wie clinicaltrials.gov der US National Institutes of Health (NIH) oder dem Pan-African Clinical Trials Registry, einzutragen, die Studienergebnisse 12 Monate nach Abschluss der Studie umgehend bekannt zu geben und die Erkenntnisse in frei zugänglichen Fachzeitschriften zu veröffentlichen.

6 Universität São Paulo, UFRJ (Brasilien); Universität Münster (Deutschland); Universität Ghana (Ghana); IIT Gandhinagar, NMIMS Mumbai (Indien); Universität Genf (Schweiz); Imperial College London, De Montford, Universität Nottingham, Universität Birmingham, Universität Dundee (Großbritannien); Northeastern University, Pace University, Haverford College, Miami University, University of Washington Tacoma, Williams College, Montclair State University, Illinois Mathematics and Science Academy, Augusta University (USA)

7 DNDi. Guiding Principles on the Sharing of Clinical Trial Data. 2017. Verfügbar unter: https://www.dndi.org/wp-content/uploads/2018/05/DNDi_Guiding_Principles_Sharing_of_Clinical_Trial_Data.pdf

8 WHO. Joint statement on public disclosure of results from clinical trials. 2017. Verfügbar unter: <https://www.who.int/ictrp/results/jointstatement/en/>

Verschiedene Leitlinien drängen nun darauf, dass wissenschaftliche Erkenntnisse offen zugänglich gemacht werden, von der NIH Public Access Policy 2008 in den USA⁹ bis hin zur 2018 in Europa festgelegten Strategie „Plan S“. Unterstützt wird dies von zahlreichen Fördereinrichtungen, die freien Zugang zu allen wissenschaftlichen Arbeiten zum Zeitpunkt der Veröffentlichung fordern.¹⁰ DNDi verpflichtet sich, zu öffentlichen Datenbanken und Open-Access-Zeitschriften beizutragen, um „die rechtzeitige Kommunikation aller von ihr geförderten Forschungsarbeiten (Wirkstofffindung, vorklinische und klinische Studien) zu unterstützen und die schnelle und präzise Weitergabe der von DNDi geförderten Forschungs- und Studienergebnisse an wissenschaftliche und medizinische Fachkreise zu erleichtern“.¹¹ Im Jahr 2018 waren 85 % der 26 von DNDi-Autoren veröffentlichten und von Fachkollegen überprüften wissenschaftlichen Artikel frei zugänglich (Open Access).

Partnerschaften nutzen

Als virtuelle F&E-Organisation führt DNDi einen Großteil ihrer Forschungsaktivitäten mit Partnern durch. In den letzten Jahren wurde die Anzahl der in Partnerorganisationen geschaffenen Vollzeitäquivalente (VZÄ), die an DNDi-Aktivitäten arbeiten, erfasst.

Im Jahr 2018 gab es über 1.000 VZÄ in Partnerorganisationen für 215 VZÄ bei DNDi und GARDP. Dass jedes VZÄ von DNDi fünf VZÄ zur Unterstützung der eigenen Forschungsaktivitäten generiert, zeigt, wie wichtig Partnerschaften für das DNDi-Modell sind.

Zusammenführung klinischer Daten, um der Zersplitterung der Forschung entgegenzuwirken

Durch die Zusammenführung und Standardisierung der in verschiedenen Studien gewonnenen Daten ist es möglich, zu einem besseren Verständnis der klinischen Ergebnisse beizutragen. Außerdem kann sich das Design zukünftiger Studien daran orientieren. Das Infectious Diseases Data Observatory (IDDO) ist bestrebt, globale klinische, Labor- und epidemiologische Daten auf einer kollaborativen Plattform zusammenzutragen, die von Forschern und humanitären Organisationen gemeinsam genutzt werden kann.

Im Rahmen ihrer Zusammenarbeit mit IDDO stellt DNDi vollständig anonymisierte Daten aus ihren Studien zur viszeralen Leishmaniose in einer 2017 eingerichteten Datenplattform bereit. Im Jahr 2019 gründeten IDDO und DNDi die sog. Chagas Clinical Data Sharing Platform, um Daten zu sammeln und zu standardisieren. Sie ermöglicht es, die Wirksamkeit verschiedener Medikamente und Dosierungen in unterschiedlichen Regionen zu vergleichen, was bei Veröffentlichungen nahezu unmöglich ist.



9 NIH. NIH Public Access Policy Details. 2008. Verfügbar unter: <https://publicaccess.nih.gov/policy.htm>

10 Coalition S. Plan S. Making full and immediate Open Access a reality. 2019. Verfügbar unter: <https://www.coalition-s.org>

11 DNDi. Scientific and Clinical External Communications Policy. 2015. Verfügbar unter: https://www.dndi.org/wp-content/uploads/2018/03/DNDi_Scientific_Clinical_External_Communications_Policy.pdf

F&E-Kosten: Wie viel kostet es DNDi, ein Medikament zu entwickeln?

Mit den Erfahrungen aus den letzten 15 Jahren kann DNDi Daten glaubhaft für eine Betrachtung der bei ihrem virtuellen, kollaborativen Modell anfallenden Forschungs- und Entwicklungskosten heranziehen. Da DNDi sich zu Kostentransparenz verpflichtet hat, werden diese Informationen regelmäßig veröffentlicht und zwar so, dass sie mit den vorherigen Datensätzen verglichen werden können.

Aufwendungen

DNDi hat für Wirkstoffentwicklungsprojekte (einschließlich der Zulassung) zwischen 4 und 60 Mio. Euro ausgegeben.

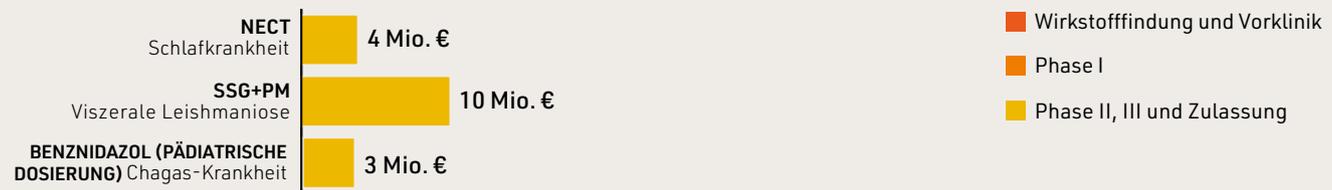
Dabei hat DNDi verschiedene F&E-Projekte im Bereich Anti-Infektiva durchgeführt: Projekte zur Entwicklung völlig neuer chemischer Substanzen (NCEs) oder Projekte

zur Entwicklung von Kombinationen bereits existierender Medikamente, mit flexibler oder fixer Dosierung, mit oder ohne neue Formulierungen.

Abbildung 1 zeigt die direkten Aufwendungen pro Entwicklungsphase für acht solcher Projekte. Davon wurden sieben Behandlungen bereits zugelassen; das letzte Projekt befindet sich in der späten Entwicklungsphase. Die verschiedenen Projektarten weisen deutliche Kostenunterschiede auf: NCEs erfordern Investitionen von der frühen Wirkstoffsuche oder bestenfalls von der Leitstruktur-Optimierung bis zur Zulassung, während die Umwidmung oder Kombination von Medikamenten erst mit einer Phase-III-Studie beginnen kann; Projekte, bei denen es um neue Formulierungen geht, sind kostenintensiver.

Abbildung 1: Aufwendungen pro Entwicklungsphase für acht Projekte im DNDi-Portfolio (in Millionen Euro)

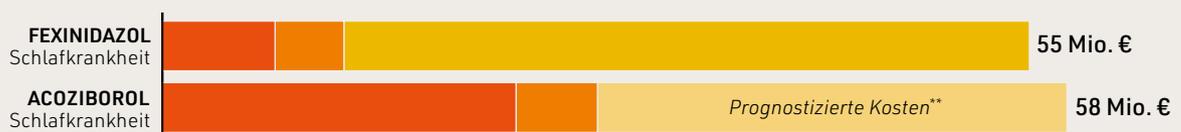
Bestehende Medikamente ohne neue Formulierung*



Bestehende Medikamente mit neuer Formulierung*



Neue chemische Substanzen



Medikament Krankheit	Wirkstofffindung und Vorklinik	Phase I	Phase II, III und Zulassung	Gesamtkosten (gerundet)
Bestehende Medikamente ohne neue Formulierung*				
NECT Schlafkrankheit	-	-	3,6 Mio. €	4 Mio. €
SSG+PM Viszerale Leishmaniose	-	-	9,5 Mio. €	10 Mio. €
PÄDIATRISCHE DOSIERUNG VON BENZNIDAZOL Chagas-Krankheit	0,1 Mio. €	-	3,3 Mio. €	3 Mio. €
Bestehende Medikamente mit neuer Formulierung*				
ASAQ Malaria	0,2 Mio. €	1,5 Mio. €	3,6 Mio. €	5 Mio. €
ASMQ Malaria	0,2 Mio. €	1,5 Mio. €	4,4 Mio. €	6 Mio. €
4-in-1 ABC/3TC/LPV/r HIV/Aids bei Kindern	1,7 Mio. €	9,9 Mio. €	6,2 Mio. €	18 Mio. €
Neue chemische Substanzen				
FEXINIDAZOL Schlafkrankheit	7,2 Mio. €	4,4 Mio. €	43,8 Mio. €	55 Mio. €
ACOZIBOROL Schlafkrankheit	22,6 Mio. €	5,2 Mio. €	30 Mio. €**	58 Mio. €**

* Wirkstoffkombinationen (Kombinationen mit flexibler oder fixer Dosierung) oder Umwidmung bestehender Medikamente

** Acoziborol befindet sich noch in der Entwicklung. Die Kosten für die späte Entwicklungsphase sind prognostizierte Kosten.

Bei diesen tatsächlich entstandenen Gesamtkosten wurden keine Sachleistungen von Industriepartnern berücksichtigt: Hier gibt es je nach Produkt, Entwicklungsphase und den Modalitäten der Partnerschaft erhebliche Unterschiede. Geprüfte Daten zeigen, dass Sachleistungen der Industrie 12,5 % der Gesamtausgaben von DNDi ausmachten. Neunzig Prozent dieser Sachleistungen wurden von fünf Partnern erbracht: Sanofi, Eisai, AbbVie, Johnson & Johnson und Cipla.

Kosten unter Berücksichtigung der Ausfallrate

Obwohl die Aufwendungen ein wertvoller Indikator für die Ausgaben sind, die für ein bestimmtes Wirkstoffentwicklungsprojekt getätigt wurden, können sie je nach eingetretener Ausfallrate (Attrition), d.h. den Kosten des Misserfolgs, die in jeder Phase des Wirkstofffindungs- und Entwicklungszyklus anfallen, stark variieren.

Die Entwicklung von Fexinidazol als neuen Wirkstoff gegen die Schlafkrankheit kostete DNDi beispielsweise

55 Mio. Euro – dank einer Entwicklung, die deutlich unter der durchschnittlichen „normalen“ Ausfallrate von Anti-Infektiva lag. Im Gegensatz dazu kommt das Leishmaniose-Portfolio von DNDi der normalen Ausfallrate bisher näher.

Abbildung 2 veranschaulicht die durchschnittlichen Ausfallraten für Produktentwicklungspartnerschaften pro Entwicklungsphase, die einer Studie aus dem Jahr 2003 entstammen.¹² In dieser Studie wurde die Ausfallrate im Bereich der Anti-Infektiva geschätzt, die von 70 % bei der frühen Wirkstoffsuche bis zu 5 % in der Zulassungsphase reichte.

Die Daten von DNDi von acht Wirkstoffentwicklungsprojekten zeigen, dass die Ausgaben bei 4 bis 60 Millionen Euro je entwickelter Behandlung einschließlich der Zulassung liegen.

Abbildung 2: Potenzial für Erfolg und Versagen in jeder Phase des F&E-Zyklus für Produktentwicklungspartnerschaften im Bereich Anti-Infektiva



Um abzuschätzen, wie viel die Entwicklung und Zulassung eines neuen Medikaments durch DNDi kosten kann (vgl. Abbildung 3), wurden die oben genannten Aufwendungen um die Kosten des Misserfolgs angepasst. Dazu wurden diese durchschnittlichen Ausfallraten pro Entwicklungsphase

für Produktentwicklungspartnerschaften im Bereich Anti-Infektiva angewendet. So schätzt DNDi, dass neue Behandlungen mit existierenden Medikamenten für 4 bis 32 Millionen Euro und neue chemische Substanzen für 60 bis 190 Millionen Euro, einschließlich Attrition, entwickelt und zugelassen werden können.

Abbildung 3: Mindest- und Maximalkosten von der Wirkstofffindung bis zur Zulassung für Projekte im DNDi-Portfolio, angegeben als angefallene Aufwendungen, korrigiert um die Ausfallrate (Attrition) (Mindest- und Maximalkosten pro Phase)

	Wirkstofffindung und vorklinische Phase	Klinische Entwicklung und Zulassung		Insgesamt	Kostenspanne, einschl. Attrition
		Phase I	Phasen II & III und Zulassung		
Bestehende Medikamente ohne neue Formulierung*	Nicht zutreffend		4-10 Mio. €	4-10 Mio. €	4-12 Mio. €
Bestehende Medikamente mit neuer Formulierung*	1-2 Mio. €	1-4 Mio. €	3-7 Mio. €	4-13 Mio. €	5-32 Mio. €
Neuer Wirkstoff	10-20 Mio. €	4-6 Mio. €	30-45 Mio. €	44-71 Mio. €	44-71 Mio. €

*Wirkstoffkombinationen (Kombinationen mit flexibler oder fixer Dosierung) oder Umwidmung bestehender Medikamente

12 S Nwaka & RG Ridley. Virtual drug discovery and development for neglected diseases through public-private partnerships. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2003;2:919-928.



Werden diese Zahlen um die durchschnittlichen Kosten für die Misserfolge pro Entwicklungsphase bereinigt, sind die Kosten bei DNDi folgendermaßen: Wenn bestehende Wirkstoffe kombiniert oder umgewidmet werden, schätzt DNDi die Kosten für Entwicklung und Zulassung auf 4 bis 32 Millionen Euro. Für die Entwicklung einer neuen chemischen Substanz belaufen sich die Kosten auf 60 bis 190 Millionen Euro. Diese Zahlen schließen weder zusätzliche Studien nach der Zulassung oder Kosten für Aktivitäten rund um den Zugang zum Produkt noch die von den pharmazeutischen Partnerunternehmen eingebrachten Sachleistungen ein.

DNDi möchte hervorheben, dass akademische und öffentliche Forschungszentren und die Industrie für die frühe Forschungsphase sehr wichtig sind. Da die Organisation sich jedoch häufig erst in den Phasen der Wirkstoffsuche (Screening, Leitstruktur-Identifizierung (Hit to Lead), Leitstruktur-Optimierung) oder in der vorklinischen Phase einklinkt, ist sie nicht in der Lage, die **Kosten für die frühe Forschungsphase** mit einem erschöpfenden und zuverlässigen wirtschaftlichen Wert zu beziffern. Die Kostenmodelle der Industrie weisen häufig eine ähnliche Einschränkung auf, da die Kosten, die vor der Leitstruktur-Optimierung anfallen, nicht bestimmten Substanzen zugeordnet werden können. Außerdem werden in Studien der Industrie¹³ Daten häufig auf dieser Ebene aggregiert, um die Kosten für Forschung und Entwicklung pro Medikament vor der Durchführung von Tests am Menschen zu berechnen. Darüber hinaus werden bei den Kostenmodellen der Industrie eventuelle öffentliche Investitionen in diese frühe Forschungsphase nicht erfasst.

Es gibt keine „Marktpreis“-Methodik, die als Bewertungsmaßstab dienen kann, um den **Wert einer Substanz**, welche wir von einem Industriepartner erhalten haben **und die sich in der Phase der Wirkstoffsuche befindet**, zu bestimmen. Wenn DNDi die Lizenz an einer

Substanz für eine vernachlässigte Indikation erhält, wird der wirtschaftliche Wert (der im Unterschied zu den historischen Kosten als Potenzial für finanzielle Erträge definiert wird) dieser Substanz für diese Indikation als sehr begrenzt oder null angesehen. Die einzige Ausnahme besteht, wenn die Entwicklung der Substanz zu einem Priority Review Voucher (PRV – siehe Seite 30) führen könnte. In solchen Fällen wird die Zusammenarbeit zwischen dem Industriepartner und DNDi nach dem Prinzip der fairen Verteilung des möglichen wirtschaftlichen Nutzens verhandelt, die den Investitionen entspricht. Dabei werden frühere Investitionen des Inhabers der Rechte des geistigen Eigentums in die Berechnung einbezogen.

Zusätzliche Studien und Zugangskosten nach der Zulassung sind hier nicht berücksichtigt. Die Investitionen von DNDi in die Implementierung unterscheiden sich stark von Projekt zu Projekt. Sie hängen davon ab, was erforderlich ist, um einen breiten Zugang zu einer entwickelten Behandlung sicherzustellen (siehe Seite 26). Es ist daher schwierig, durchschnittliche Kostenspannen festzulegen. Während die Entwicklungsaktivitäten von DNDi von Anfang an auf den Zugang ausgerichtet sind, sind die vollständige Einführung und Implementierung Gebiete, auf denen DNDi in der Regel mit anderen Organisationen gemeinschaftlich arbeitet.

13 DiMasi et al. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *Journal of Health Economics*. 2016;47C:20-33.

Validierung und Vergleich der Kosten von DNDi

Zusammen mit der WHO hat DNDi das Portfolio-To-Impact (P2I)-Modell¹⁴ untersucht, ein neuartiges Instrument, das von TDR und der Duke University entwickelt wurde. Mit dem P2I-Modell wird der Mindestfinanzierungsbedarf geschätzt, der notwendig ist, um die Entwicklung von Gesundheitsprodukten von vorklinischen Studien einer späten Phase bis hin zu klinischen Studien der Phase III zu beschleunigen und mögliche Produkteinführungen im Lauf der Zeit als Teil eines Produkt-Portfolios darzustellen. Es gibt einige wichtige Unterschiede zwischen den Annahmen nach der P2I-Methodik und den konkreten Medikamentenentwicklungskosten, da das Modell portfoliobasiert ist, einige Kostenkategorien wie die Zulassung ausgeschlossen sind und viele Daten zusammengefasst werden. Insgesamt entspricht die Methodik jedoch den Erfahrungen von DNDi.

Zur weiteren Validierung und Ergänzung ihres Kostenmodells hat DNDi eine unabhängige Überprüfung dieser Daten durch die Unternehmensberatung Arthur D. Little (ADL) in Auftrag gegeben. Sie hat Interviews mit Unternehmen und Auftragsforschungsinstituten (CROs) geführt und Literatur ausgewertet, um Vergleichsdaten bereitzustellen, die die Evaluierung der Gesamtkosten, einschließlich der Quantifizierung der von Partnern eingebrachten Sachleistungen, stützen, wo dies möglich ist.

ADL zufolge waren „die Methodik und die Kostenberechnungen von DNDi solide und die daraus resultierenden Kosten verglichen mit Benchmarks angemessen“, wenn auch „deutlich niedriger als die üblichen Marktschätzungen für Medikamentenentwicklung im Allgemeinen“. Hier nimmt ADL auf Di Masi et al.¹⁵ und das Office of Health Economics¹⁶ Bezug.

ADL verglich die Kosten von DNDi mit denen von privaten Auftragsforschungsinstituten (CROs), die häufig von der Pharmaindustrie eingesetzt werden, und stellte heraus, dass die Kosten von DNDi weitgehend mit den geschätzten Kosten von CROs für ähnliche Wirkstoffkandidaten und Entwicklungsprozesse (kleine Moleküle, kleine Studiengrößen usw.) im Einklang stünden.

Mit dem P2I-Modell wird der Mindestfinanzierungsbedarf geschätzt, der notwendig ist, um die Entwicklung von Gesundheitsprodukten von vorklinischen Studien einer späten Phase bis hin zu klinischen Studien der Phase III zu beschleunigen und mögliche Produkteinführungen im Lauf der Zeit als Teil eines Produkt-Portfolios darzustellen.

Abbildung 4: Entwicklungskosten für neue chemische Substanzen, ohne Wirkstoffsuche, aber einschließlich Zulassung, in verschiedenen anderen Modellen als dem von DiMasi et al.

	DNDi	CRO-Benchmark	P2I-Modellkosten
Phase I	1-6 Mio. €	1,4-4,1 Mio. €	2-6,4 Mio. €
Phase II und III	30-45 Mio. €	34-62 Mio. €	34-37 Mio. €
Modellvariationen	Kostenspanne für DNDi	Kostenspanne für die Beauftragung von CROs für ähnliche Studien, einschl. einer Gewinnmarge von 15 %	Kostenspanne für einfache und komplexe neue chemische Substanzen im P2I-Modell
Nicht enthaltene Kosten	Kein Ausschluss: Gesamtkosten für DNDi, einschließlich Managementkosten und indirekter Kosten	Ausgenommen: Kosten für das Management des F&E-Prozesses und indirekte Kosten	Ausgenommen: Kosten für CMC und Zulassung

14 Terry et al. Funding global health product R&D: The Portfolio-To-Impact Model (P2I), a new tool for modelling the impact of different research portfolios. *Gates Open Res.* 2018 Jul 19;2:24. (doi: 10.12688/gatesopenres.12816.2.). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30234194>

15 DiMasi et al. 2016. op.cit.

16 Mestre-Ferrandiz J, Sussex J, and Towse A. The R&D Cost of a New Medicine. UK Office of Health Economics, 2012. Verfügbar unter: <https://www.ohe.org/publications/rd-cost-new-medicine>

Tatsächlich ähneln die Kostenschätzungen von DNDi den Benchmark-Kosten von CROs für ähnliche Studien. Außerdem entsprechen sie generell auch dem P2I-Modell oder liegen darunter, da bei Letzterem Kosten für CMC (Chemistry, Manufacturing and Control – Entwicklung, Herstellung und Qualitätskontrolle) und Zulassung ausgenommen sind, die in den Kosten von DNDi jedoch enthalten sind. Andererseits unterscheiden sich die Kosten deutlich vom Branchen-Benchmark, der 2016 von DiMasi et al. veröffentlicht wurde, nachdem die Autoren neue Schätzungen der in der Pharmaindustrie anfallenden F&E-Kosten überprüft hatten.

Zwar ist es schwierig, die Kosten für Forschung und Entwicklung bei verschiedenen Geschäftsmodellen und für unterschiedliche Krankheiten zu vergleichen, es gibt jedoch mehrere Faktoren, die sich auf die Kosten von DNDi auswirken:

- **Größe und Ort der Studien:** Da sich die von DNDi durchgeführten Studien auf Krankheiten konzentrieren, bei denen die Behandlungsmöglichkeiten in der Regel begrenzt sind, sind die Anzahl der Patienten und der Umfang der Studien, die erforderlich sind, um statistisch signifikante Verbesserungen gegenüber dem Versorgungsstandard aufzuzeigen, geringer als bei vielen Studien, die von der Industrie durchgeführt werden und mit denen nur inkrementelle Verbesserungen gegenüber zuvor zugelassenen Medikamenten nachgewiesen werden sollen. Da sich die Patienten von DNDi in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen befinden, sind die Kosten für klinische Studien in der Regel niedriger als in Ländern mit hohem Einkommen. Die Logistik und die Koordination der Studien sind jedoch komplexer. Gemäß ihrem Auftrag investiert DNDi 5 % ihrer Gesamtausgaben (Daten von 2018) in die Stärkung bestehender klinischer Forschungskapazitäten, damit Länder, in denen vernachlässigte Krankheiten endemisch sind, ihrem eigenen Forschungsbedarf nachgehen können. Schließlich variiert die Patientenrekrutierung erheblich (bei einem Medikament, das die nachhaltige Eliminierung einer Krankheit erleichtern soll, müssen Patienten u.U. an vielen Zentren, manchmal in mehreren Ländern rekrutiert werden, während die Patientenrekrutierung bei Studien in hochendemischen Gebieten einfacher ist). Dies wirkt sich auf die Kosten von DNDi aus.
- **Infrastrukturkosten:** DNDi ist eine kosteneffiziente und gut vernetzte Organisation: Auf jeden DNDi-Mitarbeiter (ausgedrückt in Vollzeitäquivalenten [VZÄ]) kommen weitere vier VZÄ in Partnerorganisationen auf der ganzen Welt (siehe Seite 17). Darüber hinaus liegen die VZÄ-Kosten von DNDi deutlich, d.h. mindestens 50 % unter dem branchenweit üblichen Niveau.
- **Ausfallrate und Therapiegebiet:** Für die Effizienz ausschlaggebend ist die Tatsache, dass die Ausfallrate ausschließlich wissenschaftliche Gründe hat, da – im Gegensatz zum traditionellen gewinnorientierten Modell – kein Projekt aus marketingbedingten und finanziellen Gründen eingestellt wird. Die Ausfallraten variieren ebenfalls von Therapie- zu Therapiebereich, was in Publikationen gut dokumentiert ist.¹⁷ Die Dauer der Studien und die Erfolgsraten sind im Bereich der Anti-Infektiva günstiger als in anderen Bereichen. Sie unterscheiden sich auch je nach Indikation.
- **Zulassungsanforderungen:** DNDi konzentriert sich auf vernachlässigte Bevölkerungsgruppen, und ihre Behandlungen decken einen dringend notwendigen medizinischen Bedarf. Dies ermöglicht bisweilen Prüfungen im Schnellverfahren und geringere Kosten für wissenschaftliche Konsultationen und Zulassungsanträge im Rahmen unterstützender Regelungen verschiedener „strenger“ Zulassungsbehörden.
- **Kapitalkosten:** Aufgrund des Finanzierungsmodells von DNDi, das nicht durch Fremdkapital, sondern im Voraus aus öffentlichen Quellen finanziert wird, fallen keine Kapitalkosten an. Im Gegensatz dazu sind im von Tufts entwickelten Modell der Industrie die „Opportunitätskosten“ des im Entwicklungszyklus investierten Kapitals eine wichtige Kostenkomponente, die mehr als die Hälfte der Gesamtkosten ausmacht.
- Weitere methodische Überlegungen finden Sie unter www.dndi.org/costs

17 Mestre-Ferrandiz, Sussex, and Towse. op.cit.

Weltweit vernetzt



In Kürze

- Eine virtuelle, kollaborative F&E-Organisation kann nur mit starken Partnerschaften und Allianzen und einem globalen Netzwerk erfolgreich sein. Insbesondere in LMIC ist es von wesentlicher Bedeutung, dass der öffentliche Sektor eine Führungsrolle übernimmt, um nachhaltige Innovations-Ökosysteme sicherzustellen.
- Die Nähe zu den Bedürfnissen der betroffenen lokalen Bevölkerung und den Patienten ist von entscheidender Bedeutung und kann nur durch vertrauensvolle und gleichberechtigte Partnerschaften mit lokalen Medizinern, Wissenschaftlern und Experten sowie Patienten und lokalen bzw. zivilgesellschaftlichen Gruppen in den betroffenen Ländern erreicht werden.
- Die Nutzung von innovativen Partnerschaften in allen Phasen des F&E-Prozesses und die Stärkung bestehender Forschungskapazitäten in LMIC erleichtern die Bedarfsermittlung, fördern den wissenschaftlichen Austausch und ermöglichen den Zugang zu Behandlungen. Darüber hinaus sind gezielte Investitionen in die Ausbildung und die Verbesserung der Gesundheitsinfrastruktur, auch in abgelegenen Regionen, für den Erfolg ausschlaggebend.



DNDi engagiert sich in LMICs besonders stark, um nah an den betroffenen Patienten zu sein

Ein entscheidender Anstoß für die Gründung von DNDi ging von einer Gruppe von Ländern aus, die den Mangel an Forschung und Entwicklung für vom Markt weitgehend ignorierte Krankheiten angehen wollten: Vier der sieben Gründungspartner von DNDi sind öffentliche Forschungsinstitute oder Gesundheitsministerien aus Ländern Lateinamerikas, Afrikas, Süd- und Südostasiens. Seit der Gründung von DNDi gehören Vertreter dieser Institutionen dem Vorstand an.

Die enge Einbindung dieser Gründungspartner hat sich für den Aufbau starker Partnerschaften auf nationaler Ebene als unerlässlich erwiesen. Sie ermöglichen es DNDi, Expertise und andere technische Investitionen aus den betroffenen Ländern und in der Region zu nutzen. Beispiele hierfür sind: die enge Zusammenarbeit mit Krankheitsprogrammen in Indien und Bangladesch, die eine rasche Einführung neuer Behandlungen ermöglichte, um die Eliminierung von Leishmaniose in Südasien zu unterstützen; die Partnerschaft mit dem kolumbianischen Gesundheitsministerium, das mit Unterstützung von DNDi zur Diagnose und Behandlung der Chagas-Krankheit beigetragen hat;¹⁸ und die Partnerschaft mit dem malaysischen Gesundheitsministerium, das im Zuge der Bemühungen um die Implementierung eines an der öffentlichen Gesundheit orientierten Ansatzes das Co-Sponsoring klinischer Studien für neue Hepatitis-C-Behandlungen übernommen hat.



34 % der Partner befinden sich in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen.

¹⁸ DNDi: Chagas Access Programme achieves an increase of 1300% in the number of people screened. Press release. 20. Juni 2019. Verfügbar unter: <https://www.dndi.org/2019/media-centre/press-releases/chagas-access-programme-achieves-an-increase-1300-percent-people-screened/>

Seit 2018 befinden sich 34 % der DNDi-Partner in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen, was die weltweite Vernetzung von DNDi veranschaulicht. Die acht regionalen Büros von DNDi, von denen sechs in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen angesiedelt sind, beschäftigen 50 % der DNDi-Mitarbeiter und sorgen dafür, dass die Organisation in Ländern verwurzelt bleibt, die von vernachlässigten Krankheiten betroffen sind.

Neue Innovations-Ökosysteme

Ziel von DNDi ist es, zu neuen Innovations-Ökosystemen beizutragen, die von führenden Wissenschaftlern in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen getragen werden. Damit werden sich Forschungsprioritäten und die Orte, an denen Gesundheitsforschung im öffentlichen Interesse betrieben wird, grundlegend ändern. Initiativen, die Forschungskapazitäten in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen nutzen und stärken und Exzellenznetzwerke unterstützen, die die Zukunft von Forschung und Entwicklung im Sinne der öffentlichen Gesundheit nachhaltig sichern, sind für das DNDi-Modell von zentraler Bedeutung.

So wurden beispielsweise in Lateinamerika und Südasien Konsortien gegründet, die die Wirkstofffindung vorantreiben und nationale und regionale Kapazitäten stärken und erweitern sollen. Dazu bringen sie akademische, staatliche und industrielle Partner zusammen, um gemeinsam nach geeigneten Wirkstoffkandidaten für Krankheiten zu suchen, die für die Region relevant sind. Ziel des Projekts Lead Optimization Latin America (LOLA) ist es beispielsweise, neue vielversprechende Substanzen für Leishmaniose und die Chagas-Krankheit zu identifizieren und zu entwickeln. Akademische Partner tragen mit ihrer Expertise in der Chemie bei, während DNDi den Zugang zu Wirkstoff-Bibliotheken von Pharma- und Biotechnologiepartnern ermöglicht, die wiederum die Gruppe auch durch ihre Expertise in der medizinischen Chemie sowie durch professionelle Beratung und Schulungen im Bereich der Wirkstofffindung unterstützen. In Lateinamerika sind DNDi's F&E-Aktivitäten in dieser frühen Phase fest in diesem internationalen kollaborativen Ansatz verankert.

Darüber hinaus wurden seit 2003 fünf krankheitsspezifische klinische Forschungsplattformen und -netzwerke eingerichtet. Da diese Plattformen und Netzwerke wichtige Akteure zusammenbringen, darunter Gesundheitsministerien, nationale Krankheits-Kontrollprogramme, Zulassungsbehörden, WHO, Hochschulen, zivilgesellschaftliche Gruppen sowie Mediziner und Gesundheitsfachkräfte, fördern sie den wissenschaftlichen Austausch und erleichtern den Zugang und die Bereitstellung neuer Instrumente.

Sie nutzen und stärken auch die vorhandenen klinischen Kapazitäten, um sicherzustellen, dass klinische Studien in Übereinstimmung mit der Guten Klinischen Praxis (GCP) und internationalen ethischen und wissenschaftlichen Qualitätsstandards durchgeführt werden können, unabhängig davon, wie abgelegen oder ressourcenschwach die Region ist. Um diese Herausforderung zu bewältigen, wurde in die Verbesserung der Gesundheitsinfrastruktur investiert, z.B. wurden Kliniken und Labore renoviert, wichtige Geräte und Materialien bereitgestellt und das Gesundheitspersonal kontinuierlich geschult. So konnten seit 2010 nahezu 5.000 Personen ausgebildet werden.

Mit Blick auf die Zukunft sollten die vorhandenen F&E-Kapazitäten in den LMIC und der Wunsch, dieses Potenzial zu unterstützen und auszubauen, genutzt werden, um nationale, regionale und globale Gesundheitsprioritäten anzugehen und gleichzeitig sicherzustellen, dass die Bedürfnisse der Schwächsten erfüllt werden. Um dieses Ziel zu erreichen, bedarf es nicht nur einer angemessenen Finanzierung, sondern auch der aktiven Beteiligung medizinischer und wissenschaftlicher Fachkreise und der Zivilgesellschaft. Außerdem müssen politische Entscheidungsträger auf nationaler und regionaler Ebene eine Führungsrolle übernehmen.

Das DNDi-Modell als Beispiel für „Commons“

2018 wurde das DNDi-Modell von der französischen Entwicklungsagentur (Agence française de développement, AFD) analysiert.¹⁹ Sie wollte prüfen, ob die DNDi-Erfahrung als exemplarisch für „Commons“ (Gemeingüter) im Bereich der öffentlichen Gesundheit gelten kann.

Der Bericht identifizierte bestimmte Schlüsselmerkmale der Commons, die die von DNDi unterstützten Forschungsplattformen betreffen:

- Eine Gruppe selbst organisierter Akteure, die ein gemeinsames Ziel und einen gemeinsamen Zweck verfolgen;
- Vereinbarte Regeln für die Vorlage von Ergebnissen und die Herstellung von Produkten sowie für die Weitergabe von Nutzeffekten;
- Eine Leitungsstruktur, die den Überblick behält, vermittelnd agiert und entscheidet, wann der ursprüngliche Zweck verbessert oder angepasst werden soll.

19 Coriat B et al. DNDi, a distinctive illustration of Commons in the area of public health. AFD Research Papers. 2019. Verfügbar unter: <https://www.dndi.org/2019/advocacy/afd-research-paper-dndi-distinctive-illustration-commons-public-health/>

Klinische Forschungsplattformen

Klinische Forschungsplattformen helfen, Patientenbedürfnisse und F&E-Lücken zu identifizieren, klinische Forschungskapazitäten zu stärken und aufrechtzuerhalten, den Zugang zu neuen Behandlungen zu erleichtern und sich für ein günstiges politisches und zulassungsrechtliches Umfeld für patientenzentrierte F&E einzusetzen.

Nachfolgend sind einige Beispiele dafür aufgeführt, wie die Plattformen in den letzten Jahren zu den Erfolgen von DNDi beigetragen haben, wie sie einen Mehrwert für ihre Mitglieder schaffen und dazu beitragen, die Bedürfnisse der Patienten zu erfüllen.

Für Forschung und Entwicklung neuer chemischer Substanzen, bei der die Bedürfnisse der Patienten im Mittelpunkt stehen: die Chagas-Plattform

2018 veröffentlichten Mitglieder der Chagas Clinical Research Platform und der Global Chagas Disease Coalition den sog. Santa Cruz Letter²⁰, in dem sie die Regierungen von 21 endemischen Ländern aufforderten, ihre Bemühungen zur Kontrolle und Eliminierung der Chagas-Krankheit als Problem der öffentlichen Gesundheit zu intensivieren. Sie sollten den Zugang zu Diagnose und Behandlung ausweiten, die Investitionen in die Forschung für neue, sicherere und wirksamere Behandlungen erhöhen, die Krankheitsüberwachung verbessern, um eine bessere Datenlage zu schaffen, und eine langfristige Kohortenstudie durchführen, an der sich die Forschungsprioritäten orientieren werden. Außerdem sollte am 14. April ein internationaler Gedenktag für Menschen eingeführt werden, die von der Chagas-Krankheit betroffen sind. 2019 wurde der 14. April auf der Weltgesundheitsversammlung in Genf zum Welt-Chagas-Tag erklärt.

Schaffung eines Kompetenzzentrums für Leishmaniose-Forschung in Äthiopien: die LEAP-Plattform

Das Leishmaniose-Forschungs- und Behandlungszentrum im Universitätsklinikum Gondar, Äthiopien, wurde 2004 mit Unterstützung von DNDi errichtet, um die Kapazitäten für die Durchführung klinischer Studien unter der Leitung der LEAP-Plattform zu stärken. Mit dem Bau eines neuen Gebäudes und Technikern, die in Guter Klinischer Praxis und Guter Laborpraxis ausgebildet wurden, hat sich das Zentrum zu einem voll ausgestatteten, modernen Labor entwickelt. Heute dient es als Referenzlabor für andere Gesundheitseinrichtungen im Einzugsgebiet und als Kompetenzzentrum für Leishmaniose-Behandlungen und Innovationen in Äthiopien.



Leishmaniasis East Africa Platform (LEAP)

Gründung: 2003
Khartum, Sudan

60 Mitglieder aus mehr als
20 Einrichtungen



RedeLEISH

Gründung: 2014
Rio de Janeiro, Brasilien

162 Mitglieder aus
83 Einrichtungen



HAT-Plattform

Gründung: 2005
Kinshasa, Demokratische
Republik Kongo

120 Mitglieder aus mehr als
20 Einrichtungen



Chagas Clinical Platform

Gründung: 2009
Uberaba, Brasilien

459 Mitglieder aus 150
Einrichtungen

Filariasis Clinical Research Network

Gründung: 2015
Genf, Schweiz

31 Mitglieder aus mehr
als 20 Einrichtungen

20 Coalición Chagas. Carta de Santa Cruz – Reunión de la Plataforma y Coalición de Chagas. 19 Nov. 2018. Verfügbar unter: http://www.coalicionchagas.org/news-article/-/asset_publisher/hJnt8AyJM2Af/content/carta-de-santa-cruz

Zugangsorientiert



In Kürze

- Auch für F&E-Organisationen ist es unbedingt erforderlich, mit Partnern und Behandlungszentren zusammenzuarbeiten, um die großen Herausforderungen im Zusammenhang mit der Einführung und Bereitstellung neuer Gesundheitstechnologien und -instrumente und bei der Sicherstellung des Zugangs für diese Produkte zu meistern.
- Die Frage um den Zugang zum Produkt muss von Anfang an für jedes F&E-Projekt priorisiert werden – und nicht nur in einer späten Produktentwicklungsphase oder nach der Zulassung; F&E-Programme sollten mit Blick auf den Zugang entwickelt werden, und Zielprodukt-Profile sollten Kriterien enthalten, um die Bezahlbarkeit, Verfügbarkeit und Anwendbarkeit vor Ort sicherzustellen.
- Zur Sicherung einer nachhaltigen Produktion, Versorgung und Distribution ist es unbedingt notwendig, solide Kooperationen mit Industriepartnern aufzubauen. Außerdem ist es unerlässlich, wichtige Akteure, insbesondere die Betroffenen, einzubeziehen, um von Anfang an eine Führungsrolle des öffentlichen Sektors und die Unterstützung durch die lokale Bevölkerung sicherzustellen.
- Für den Erfolg entscheidend ist, dass die Produktion nachhaltig ist; in einigen Fällen kann ein Technologietransfer die nachhaltige Finanzierbarkeit und die Sicherstellung des Zugangs zu Behandlungen gewährleisten.

Angesichts ihres Auftrags und ihrer Vision, die in erster Linie auf Forschung und Entwicklung ausgerichtet sind, verfügt DNDi weder über die Kapazität noch über die Expertise, um als direkter Lieferant von Behandlungen zu agieren.²¹

DNDi legt jedoch bei jedem F&E-Projekt von Anfang an eindeutig fest, wie sichergestellt werden soll, dass die von ihr entwickelten Behandlungen bezahlbar, verfügbar und an die Bedürfnisse vernachlässigter Patienten und die Gesundheitssysteme angepasst sind – drei Säulen, die den Zugang sicherstellen.

Das Engagement von DNDi für den Zugang zu Medikamenten beeinflusst die Arbeit der Organisation in allen ihren Aspekten – vom Design der Zielprodukt-Profile, ihren Umgang mit geistigem Eigentum und Lizenzbestimmungen und der Auswahl der Partner über die Zulassungsstrategie bis hin zur Beteiligung von DNDi an den Bemühungen um die Einführung und Ausweitung des Zugangs zu Behandlungen nach der Zulassung (z. B. große Implementierungsstudien). Diese Verpflichtung beginnt in der Konzeptionsphase eines jeden Projekts und nicht erst, wenn sich ein Produkt in der späten klinischen Entwicklung befindet oder die Zulassung erhalten hat.

DNDi's Rolle verändert sich

In den letzten 15 Jahren hat DNDi wertvolle Erfahrungen bei der Einführung und Erweiterung des Zugangs der von ihr entwickelten Behandlungen gesammelt. Während die Bemühungen von DNDi in einigen Fällen sehr erfolgreich waren, um einen breiten Zugang für bedürftige Bevölkerungsgruppen sicherzustellen, gab es auch enorme Herausforderungen. Daher hat sich die Rolle, die DNDi beim Zugang zu Behandlungen spielt, weiterentwickelt.

In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass sich die Aktivitäten von DNDi an der öffentlichen Gesundheit und den Patienten orientieren und nicht einfach auf die Absatzförderung eines bestimmten Produkts ausgerichtet sind.

So zielten beispielsweise die frühen Bemühungen von DNDi im Bereich Malaria darauf ab, Angebot und Nachfrage für *alle* Kombinationstherapien auf der Basis von Artemisinin (ACTs) sicherzustellen, um die Bedürfnisse der Patienten zu erfüllen – und nicht nur ASAQ oder ASMQ, zwei Medikamente, die DNDi mit Partnern bereitgestellt hat. So lässt sich DNDi von der Notwendigkeit leiten, generell die Behandlungsmöglichkeiten für die jüngsten mit HIV lebenden Kinder zu verbessern – d. h. es geht nicht nur um das von DNDi und Cipla entwickelte antiretrovirale „4-in-1“-Medikament. Bei Hepatitis C ist DNDi bestrebt, den Zugang zu allen direkt wirkenden

antiviralen Mitteln der neuen Generation zu verbessern – und nicht nur zu dem Produkt, das DNDi mit ihren Partnern entwickelt.

Bewältigung systembedingter Herausforderungen durch Partnerschaften

Angesichts der stark divergierenden epidemiologischen, demografischen, geografischen, infrastrukturellen und marktwirtschaftlichen Dynamik jeder einzelnen Krankheit gibt es keinen einheitlichen Ansatz für den Zugang zu Medikamenten.

Die Herausforderungen beim Zugang sind in vielen Bereichen, in denen DNDi tätig ist, besonders dringlich: sowohl weil die Menschen, die am meisten von DNDi-Behandlungen profitieren, überwiegend in entlegenen Regionen leben, in denen die Gesundheitssysteme gestärkt werden müssen, als auch weil das aktuelle System Mängel aufweist, die dazu führen, dass vernachlässigte Bevölkerungsgruppen nicht von Innovationen profitieren können. Um den Zugang zu Behandlungen für vernachlässigte Krankheiten und Bevölkerungsgruppen sicherzustellen, bedarf es daher koordinierter Maßnahmen von einer Vielzahl von Akteuren und Partnern, um mehrere Systemfehler zu überwinden.

Solide Partnerschaften erfordern ein hohes Maß an Abstimmung – zum Beispiel bei den Zugangsbestimmungen in Lizenzvereinbarungen mit Industriepartnern, die für die Herstellung, Zulassung und Bereitstellung von DNDi-entwickelten Produkten verantwortlich sind. Oder auch mit der WHO, Gesundheitsministerien, Zulassungsbehörden und Akteuren der lokalen Bevölkerungsgruppen bei der Einführung und Aufnahme von Behandlungen.



21 DNDi. DNDi Access Policy. 2009. Verfügbar unter: https://www.dndi.org/wp-content/uploads/2018/03/DNDi_Access_Policy.pdf

Strategien zur Bewältigung von Zugangsproblemen: Erkenntnisse aus der Erfahrung von DNDi

Malaria und Schlafkrankheit: Wenn starke, verschiedene Sektoren umfassende Partnerschaften zu einem breiteren Zugang führen. DNDi ist dort am erfolgreichsten gewesen, wo „Systeme“ für die Implementierung von Behandlungen gut funktioniert haben und einen möglichst breiten Zugang zu Behandlungen sicherstellen konnten.

Bislang wurden mehr als 500 Millionen Kombinationsbehandlungen von Artesunat und Amodiaquin (ASAQ), die mit Sanofi entwickelt wurden, bereitgestellt. Möglich wurde dies aufgrund mehrerer, begünstigender Faktoren. Die WHO hatte in ihren internationalen Leitlinien unmissverständlich deutlich gemacht, dass die Länder zu Kombinationstherapien auf der Basis von Artemisinin (ACTs) übergehen müssen. Sanofi übernahm die Herstellung, die Zulassung und den Vertrieb. Von Anfang an verpflichtete sich das Unternehmen, das Produkt zu Herstellungskosten zu vertreiben und einen Preis von weniger als 1 US-Dollar für Erwachsene und 0,50 US-Dollar für Kinder anzusetzen sowie die Kombination nicht zu patentieren. (Dieser Preis ermöglichte später eine Preissenkung für andere ACTs).²² Mit einer gezielten Strategie, mit der die Aufnahme in die WHO-Liste für essentielle Therapien und die Präqualifizierung durch die WHO erreicht werden sollte, wurde sichergestellt, dass ASAQ von großen globalen Gesundheitseinrichtungen wie dem Globalen Fonds zur Bekämpfung von Aids, Tuberkulose und Malaria beschafft werden konnte. DNDi übergab das Malaria-Portfolio 2015 an die Medicines for Malaria Venture und sicherte so die Nachhaltigkeit des Projekts.

Die Einführung der Kombinationstherapie aus Nifurtimox und Eflornithin (NECT) für die Schlafkrankheit wurde von der WHO koordiniert. Man hatte sich bewusst dafür entschieden, mit Gesundheitsministerien, nationalen HAT-Kontrollprogrammen, Medizinern und Forschern in HAT-endemischen Ländern zusammenzuarbeiten und die HAT-Plattform zu kreieren – ein Netzwerk aus über 20 Mitgliedsinstitutionen und 120 Einzelpersonen, das sich für klinische Forschung, Ausbildung und die Erweiterung des Zugangs einsetzt. Die HAT-Plattform trug zur Definition der Zielprodukt-Profile bei und führte klinische Studien durch, sorgte für Akzeptanz bei Medizinern und lokalen Bevölkerungen und erleichterte die Aufnahme von NECT in nationale Behandlungsleitlinien. Mit einer klaren Strategie gelang es, dass NECT auf die „WHO Essential

Medicines List“ gesetzt wurde. Die Industriepartner Sanofi und Bayer erklärten sich bereit, Eflornithin und Nifurtimox kostenlos bereitzustellen. Nicht zuletzt erleichterte ein zentralisierter Beschaffungs- und Distributionsmechanismus über die WHO und MSF Logistique die Verteilung an alle endemischen Länder (MSF packt die NECT-Kits für die Behandlung von Patienten mit allen notwendigen Verbrauchsmaterialien zusammen, einschließlich Wasser für Infusionen, Infusionsschläuchen, Kathetern, Handschuhen, Desinfektionsmitteln usw., und die WHO verteilt diese in den jeweiligen Ländern). NECT wurde 2009 bereitgestellt und bis 2012 wurden 95 % der Patienten im Stadium 2 der Krankheit mit NECT behandelt. Die Bereitstellung von Fexinidazol in allen endemischen Ländern wird voraussichtlich auf diesem von der WHO koordinierten System aufbauen.

HIV/Aids bei Kindern: Durchführung von Implementierungsstudien zur Vorbereitung der Medikamentenversorgung

Zusammen mit Cipla arbeitet DNDi daran, die Behandlung von Kindern mit HIV zu verbessern und ein von der WHO empfohlenes „4-in-1“-Produkt zu entwickeln, das alle antiretroviralen Medikamente enthält, die ein Kind braucht. Im Oktober 2019 wurde bei der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) ein Dossier für die Zulassung eingereicht.

In der Zwischenzeit hat DNDi mit betroffenen Ländern zusammengearbeitet, um den Zugang zu einer Zwischenlösung zu verbessern. Die von Cipla entwickelten „2-in-1“-Pellets stellen eine enorme Verbesserung für Kinder dar, da sie wirksamer sind als viele andere suboptimale Dosierungen, die in einigen Ländern noch verschrieben werden, und für Kinder viel einfacher einzunehmen sind als ältere flüssige Formulierungen einer wirksameren Behandlung, die faulig schmeckt und gekühlt werden muss. Um den Zugang zum 2-in-1-Präparat zu verbessern, führt DNDi in Kenia, Tansania und Uganda eine Implementierungsstudie („LIVING“-Studie) durch. Die Zwischenergebnisse zeigen, dass die Compliance sehr hoch ist und eine deutliche klinische Verbesserung erreicht wird: Nach 48 Wochen Behandlung war die HIV-Last von 83 % der Kinder nicht mehr nachweisbar. Die Studie zielt darauf ab, die Einführung besserer pädiatrischer Formulierungen in den betroffenen Ländern zu erleichtern. So wird es letztlich einfacher sein, zum 4-in-1-Präparat überzugehen, sobald es verfügbar ist, und andere lang erwartete, verbesserte Behandlungsmöglichkeiten für Kinder zu nutzen.

22 Moon et al. A win-win solution? A critical analysis of tiered pricing to improve access to medicines in developing countries. *Globalization and Health*. 2011;7:39. Verfügbar unter: <http://www.globalizationandhealth.com/content/7/1/39>

Hepatitis C: Innovative Ansätze zur Überwindung von Schwierigkeiten bei Preisgestaltung und geistigem Eigentum

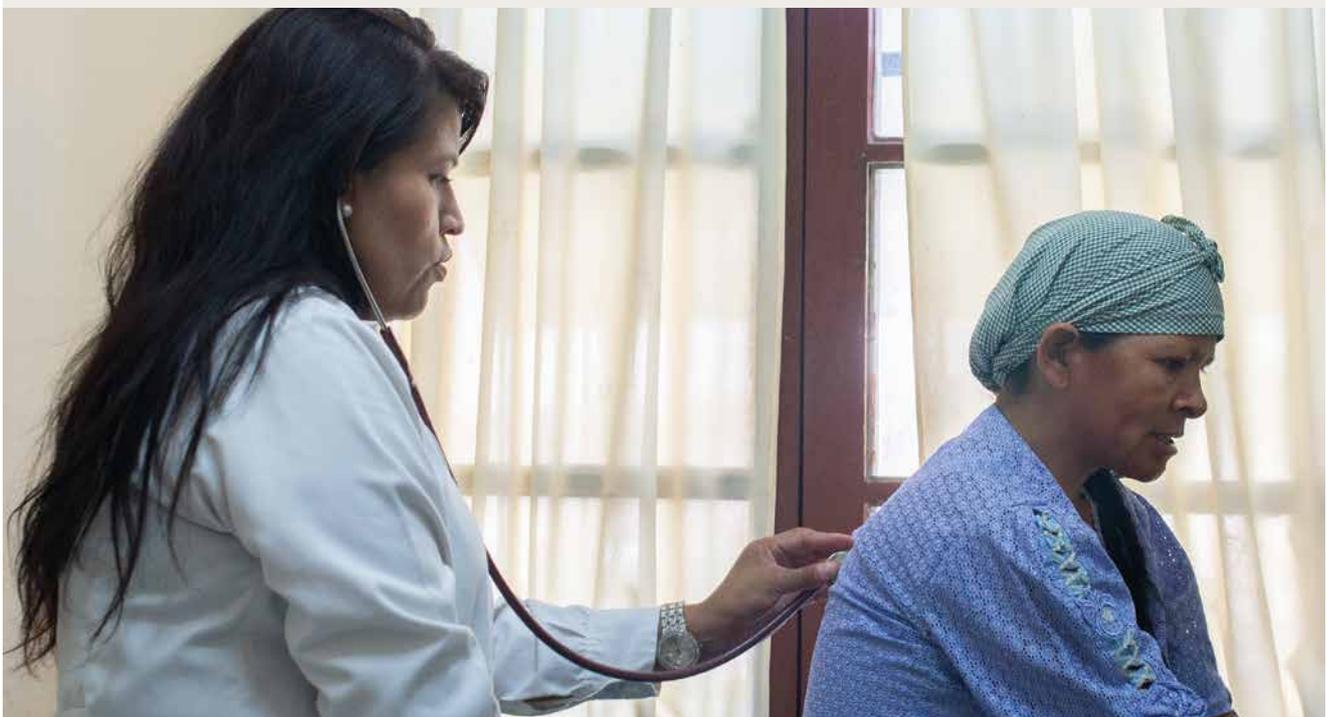
Die neuen Behandlungen gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV) direkt wirkende antivirale Mittel (DAA) sind sicher und wirksam; dennoch sind nur 7 % der Patienten derzeit in Behandlung, was weitgehend auf die hohen Medikamentenpreise zurückzuführen ist, aber auch der Tatsache geschuldet ist, dass Menschen sich ihrer Infektion nicht bewusst sind und daher jahrelang nicht behandelt werden.²³

Obwohl die Preise in den letzten Jahren gesunken sind, stellen sie in vielen Ländern immer noch ein Hindernis für den Zugang zur Diagnose und Behandlung von Hepatitis C dar. Eine bezahlbare Behandlung würde vielen zugutekommen, insbesondere in Ländern, die ausgeschlossen sind von Lizenzvereinbarungen, die den Zugang zu Generika ermöglichen, und in denen der Wettbewerb nicht stark genug ist, um Preise zu senken. DNDi und das malaysische Gesundheitsministerium arbeiten bei HCV seit 2016 zusammen. Malaysia ist Co-Sponsor von klinischen Studien, die die Sicherheit und Wirksamkeit einer potenziell bezahlbaren Kombination aus dem Wirkstoffkandidaten Ravidasvir (RDV) und dem Rückgrat der HCV-Therapie, Sofosbuvir (SOF), untersuchen. Die Partnerschaftvereinbarung umfasste auch den Technologietransfer zur Herstellung von RDV, um eine lokale Produktion zu ermöglichen. Im Jahr 2017 erteilte Malaysia eine „staatliche Nutzungslizenz“ für generisches SOF. Durch diesen Schritt konnte der Zugang zu bezahlbaren Behandlungen in den öffentlichen Krankenhäusern Malaysias beschleunigt werden.

Neben Forschung und Entwicklung besteht eine weitere wichtige Komponente des HCV-Programms von DNDi darin, Länder bei der Implementierung einer an der öffentlichen Gesundheit orientierten Strategie zu unterstützen. 2018 gaben DNDi und FIND eine Partnerschaft bekannt, um zusammen mit dem malaysischen Gesundheitsministerium Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten auszubauen. In diesem Projekt wird das HCV-Screening dezentralisiert: Menschen, die positiv getestet werden und bei denen anschließend eine HCV-Infektion bestätigt wird, werden in staatlichen Krankenhäusern oder auf freiwilliger Basis im Rahmen einer von DNDi durchgeführten klinischen Studie mit DAAs behandelt. DNDi arbeitet auch mit MSF zusammen, um einfachere Versorgungsmodelle für bestimmte Zielgruppen in anderen Ländern zu entwickeln und zu implementieren.

Technologietransfer: nachhaltige Produktion, mehrere Produktionsquellen, näher am Patienten

DNDi hat bestimmte Strategien entwickelt, um nachhaltige Produktion sicherzustellen. Durch Technologietransfer konnte eine zweite Produktionsquelle für das Malaria-Mittel ASAQ geschaffen werden, welches nun auch vom tansanischen Hersteller Zenufa produziert wird. Außerdem ermöglichte der Süd-Süd-Technologietransfer zwischen dem staatlichen brasilianischen Labor Farmaguinhos und dem indischen Generika-Unternehmen Cipla die regionale Implementierung des Malaria-Mittels ASMQ in Süd- und Südostasien.



23 WHO. Progress report on access to hepatitis C treatment: Focus on overcoming barriers in low- and middle-income countries. World Health Organization: 2018. Verfügbar unter: <https://www.who.int/hepatitis/publications/hep-c-access-report-2018/en/>

Der Priority Review Voucher der FDA und Benznidazol für die Chagas-Krankheit

Einer Idee von Wissenschaftlern der Duke University²⁴ folgend, schuf der US-Kongress einen neuen Anreizmechanismus, um Forschung und Entwicklung für vernachlässigte Krankheiten zu fördern: den sogenannten Priority Review Voucher (PRV).

Ein PRV ist ein Gutschein, der von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) einem Sponsor ausgestellt wird, der die FDA-Zulassung für ein bestimmtes neues Medikament gegen eine Krankheit erhalten hat, die auf der Liste vernachlässigter Infektionskrankheiten, seltener Kinderkrankheiten oder medizinischer Gegenmaßnahmen steht. Dieser Gutschein berechtigt den Inhaber, entweder einen anderen Zulassungsantrag vorrangig von der FDA prüfen zu lassen, was einen frühen Marktzugang erleichtert, oder seinen Gutschein an Dritte zu verkaufen. Bislang wurden mehr als 30 PRVs vergeben und für 67 bis 350 Millionen US-Dollar weiterverkauft.²⁵

PRVs haben sich als wichtige Anreize für Pharmaunternehmen erwiesen, mit DNDi bei Projekten für vernachlässigte Tropenkrankheiten (NTDs) zusammenzuarbeiten. Einige wichtige Schwachstellen, die der Mechanismus aufweist, wurden von DNDi, Ärzte ohne Grenzen, der TB Alliance und anderen Gruppen aus den Bereichen öffentliche Gesundheit, Forschung und Entwicklung sowie Wissenschaft kritisiert. Um sowohl Innovationen als auch den Zugang für Patienten sicherzustellen, denen der PRV zugutekommen sollte, haben diese Gruppen den amerikanischen Kongress aufgefordert, eine Zugangsvoraussetzung (um die Verfügbarkeit und Bezahlbarkeit der Produkte sicherzustellen, für die Unternehmen PRVs erhalten) und einen Neuheitstest einzuführen (um sicherzustellen, dass PRVs erst vergeben werden, wenn F&E-Investitionen konkret getätigt werden, die zu wirklich neuen Gesundheitstechnologien führen).

2016 unterzeichneten DNDi und die argentinische gemeinnützige Fundación Mundo Sano eine Vereinbarung über die technische Zusammenarbeit bei einem Zulassungsantrag zur Erlangung der

FDA-Zulassung von Benznidazol. Ziel dabei war es, für Chagas-Patienten den Zugang zu Behandlungen zu verbessern. Dies führte 2017 zur FDA-Zulassung von Benznidazol für Kinder von 2 bis 12 Jahren (die Bemühungen, die Zulassung auf Erwachsene auszudehnen, laufen noch) und zur Vergabe eines PRV an die Chemo Group (nun Insud Pharma), die zur gleichen Gruppe wie Mundo Sano gehört.

PRVs haben sich als wichtige Anreize für Pharmaunternehmen erwiesen, mit DNDi bei Projekten für vernachlässigte Tropenkrankheiten (NTDs) zusammenzuarbeiten.

Im Rahmen der Kooperationsvereinbarung zwischen Insud Pharma und DNDi soll ein erheblicher Teil der Einnahmen aus dem Verkauf des PRV für den verbesserten Zugang zur Diagnose, Behandlung und Prävention von Chagas in Nord- und Südamerika verwendet werden.²⁶ Ein Regional Access Framework für die Chagas-Krankheit wurde von DNDi und Mundo Sano entwickelt. Es wird nun in Zusammenarbeit mit wichtigen Regierungen und Mitgliedern der Global Chagas Disease Coalition implementiert.

Die Gelder aus dem PRV werden bereits eingesetzt: Das kolumbianische Gesundheitsministerium hat mit technischer Unterstützung von DNDi ein Pilotprojekt zur Förderung von Diagnose und Behandlung gestartet, was anderen Ländern als Muster dienen kann. Erste Ergebnisse zeigen eine mehr als zehnfache Zunahme der Zahl der auf Chagas untersuchten Patienten und eine radikale Verkürzung der Wartezeit auf eine bestätigte Diagnose.²⁷ Ähnliche Projekte in Brasilien und Guatemala versuchen an diesen Erfolg anzuknüpfen. DNDi arbeitet auch mit US-amerikanischen Behandlungszentren und anderen Akteuren zusammen, um das Screening, die Diagnose und die Behandlung für die geschätzten 300.000 Menschen zu verbessern, die in den USA an der Chagas-Krankheit leiden.

24 Ridley DB, Grabowski HG, Moe JL. Developing Drugs for Developing Countries. *Health Affairs*. 2006;25:2. Verfügbar unter: <http://content.healthaffairs.org/content/25/2/313.abstract>

25 Gaffney A, Mezher M, Brennan Z. Regulatory Explainer: Everything You Need to Know About FDA's Priority Review Vouchers. *Regulatory Focus*. Regulatory Affairs Professionals Society: 30 September 2019. Verfügbar unter: <https://www.raps.org/regulatory-focus/news-articles/2017/12/regulatory-explainer-everything-you-need-to-know-about-fdas-priority-review-vouchers>

26 DNDi. US FDA approves Chemo Group's benznidazole to treat children with Chagas disease. Press release. *Drugs for Neglected Diseases initiative*: 2017. Verfügbar unter: <https://www.dndi.org/2017/media-centre/press-releases/fda-approves-benznidazole-chagas-children/>

27 DNDi. Chagas Access Programme achieves an increase of 1300% in the number of people screened. Press release. *Drugs for Neglected Diseases initiative*: 2019. Verfügbar unter: <https://www.dndi.org/2019/media-centre/press-releases/chagas-access-programme-achieves-an-increase-1300-percent-people-screened/>



- Die Festlegung einer Leitlinie zum Thema geistiges Eigentum, die veröffentlicht wird, kann von grundlegender Bedeutung sein, um den „Gold-Standard“ bei zugangsorientierten Lizenzbestimmungen zu verwirklichen.
- Verhandlungen sind komplexer, wenn sie in „wettbewerbsorientierten“ Bereichen geführt werden und/oder wenn sie in einer späteren Phase des Entwicklungsprozesses beginnen. Das ist jedoch kein Hindernis für Pro-Access-Ansätze, wenn sich der pharmazeutische Partner für den Zugang zu Medikamenten einsetzt und wenn Länder bereit sind, die Flexibilitätsregelungen des TRIPS-Abkommens zu nutzen. Dennoch wäre es hilfreich, wenn Regelungen rund um den Zugang zu einem früheren Zeitpunkt im F&E-Prozess gefunden werden würden, sobald sie mit öffentlichen oder philanthropischen Geldern gefördert werden.
- Schwierigkeiten bei der Zulassung bleiben eine Herausforderung. Zulassungsstrategien sollten jedoch eine technische und wissenschaftliche Überprüfung vorsehen, die strenge Anforderungen hinsichtlich Qualität und Patientensicherheit erfüllt, an den Kontext der öffentlichen Gesundheit angepasst ist und schnell durchgeführt wird.
- Wichtige Initiativen, die auf eine regionale Harmonisierung der Zulassungsmechanismen abzielen, sollten unterstützt werden, um die Prüfung von Zulassungsdossiers zu optimieren.
- Eine Führungsrolle der öffentlichen Hand und staatliche Maßnahmen, um dem Versagen des Marktes entgegenzuwirken – einschließlich solcher, die eine öffentliche Rendite aus öffentlichen Investitionen in Forschung und Entwicklung garantieren und die es den betroffenen Ländern ermöglichen, F&E-Prioritäten festzulegen – sind entscheidend für die Schaffung eines effektiveren, gerechteren und patientenzentrierteren globalen biomedizinischen F&E-Systems.



Seit ihrer Gründung im Jahr 2003 verfolgt DNDi einen dreifachen Auftrag: die Entwicklung neuer und verbesserter Behandlungen für vernachlässigte Patienten; die Nutzung und Stärkung von Forschungskapazitäten in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen; und drittens die Förderung der gesamtgesellschaftlichen Verantwortung für Forschung und Entwicklung im Bereich vernachlässigter Krankheiten, indem sich die Organisation für staatliche Politikmaßnahmen einsetzt, die ein patientenzentrierteres globales biomedizinisches F&E-System ermöglichen.

Diese dritte Säule hebt die Organisation von vielen anderen Akteuren im Bereich der globalen Gesundheitsforschung und -entwicklung sowie von gemeinnützigen Produktentwicklern ab und unterstreicht nicht nur, wie wichtig es ist, was DNDi tut, sondern auch, wie DNDi ihre F&E-Aktivitäten durchführt. Sie ermöglicht es der Organisation auch, mit neuen Ansätzen und Modellen zu experimentieren und in einigen Fällen am Status quo zu rütteln.

In den folgenden drei Bereichen geht von DNDi Erfahrungen und Praktiken möglicherweise eine transformative Wirkung auf das breitere Gebiet der Forschung und Entwicklung aus:

1. Management von geistigem Eigentum und Lizenzbestimmungen im Interesse der öffentlichen Gesundheit
2. Erleichterung des Zugangs durch innovative Zulassungsstrategien
3. Eintreten für ein effektiveres, gerechteres und patientenzentrierteres F&E-System

Umgang mit geistigem Eigentum und Lizenzbestimmungen

Es ist weithin anerkannt, dass Rechte des geistigen Eigentums (RGE) während des gesamten Innovationszyklus zu Hürden werden können, die die Möglichkeit der Zusammenarbeit, der anschließenden Forschung und Entwicklung, der Produktion oder des gleichberechtigten Zugangs zu Endprodukten einschränken. Mit der Unterzeichnung des TRIPS-Abkommens im Jahr 1995 wurden RGE-geschützte Monopole als die vorherrschende Form der Finanzierung und Steuerung biomedizinischer Forschung und Entwicklung verankert. Lizenzen, die den Zugang zu bezahlbaren Medikamenten verbessern sollten, waren daher selten, als DNDi gegründet wurde.

Es ist weithin anerkannt, dass Rechte des geistigen Eigentums während des gesamten Innovationszyklus zu Hürden werden können.

Um diese Hindernisse zu beseitigen, wurde 2004 mit einer Expertengruppe DNDi's Leitlinie zum Umgang mit geistigem Eigentum²⁸ entwickelt. Sie fußt auf zwei Prinzipien, die alle Vertragsverhandlungen bestimmen:

- Medikamente müssen für Patienten gleichberechtigt erschwinglich und zugänglich sein.
- Wann immer es möglich ist, sollten Medikamente als öffentliche Güter („public goods“) entwickelt werden.

Diese Leitlinie bestimmt, dass „DNDi keine Projekte akzeptiert, bei denen geistiges Eigentum offensichtlich ein unüberwindbares Hindernis für die Forschung im Auftrag von DNDi und/oder für einen gleichberechtigten und kostengünstigen Zugang darstellen wird“. Sofern Hindernisse bei den Rechten des geistigen Eigentums bestehen, nutzt DNDi darüber hinaus die bestehenden Flexibilitätsregelungen des TRIPS-Abkommens für Forschungszwecke (z.B. experimenteller Einsatz und/oder Ausnahmen zu Forschungszwecken) und unterstützt Regierungen bei der Nutzung weiterer TRIPS-Flexibilitätsregelungen, um die Herstellung oder den Import bezahlbarer Medikamente zu ermöglichen.

In den letzten 15 Jahren bezogen sich die von DNDi geführten Verhandlungen auf Substanzen oder Technologien, die entweder bereits öffentlich zugänglich sind oder von einem öffentlichen oder privaten Partner stammen. Wenn die Substanz öffentlich zugänglich ist, handelt DNDi das Eigentum neuer Schutzrechte aus, die durch die von DNDi unterstützten Aktivitäten entstanden sind, oder eine unbefristete, nicht exklusive Lizenz, um die eigene uneingeschränkte Handlungsfreiheit sicherzustellen und in der Zukunft jede Nutzung dieses neuen geistigen Eigentumsrechts zu verhindern, die einen gleichberechtigten und kostengünstigen Zugang zu dem Produkt behindern könnte. Wenn die Substanz von einem Partner stammt, handelt DNDi Lizenzrechte an bereits bestehenden geistigen Eigentumsrechten des Partners an der Substanz aus als auch an neuen geistigen Eigentumsrechten, die sich durch die Zusammenarbeit ergeben.

Wenn der Partner zur Wirkstoffentwicklung beiträgt und in sie investiert (entweder durch Studien einer frühen Phase oder vorklinische Studien, Phase-I Studien oder pharmazeutische Entwicklung), hat DNDi häufig zugestimmt, dass die DNDi gewährten Lizenzrechte auf die im Rahmen der Zusammenarbeit vorgesehenen Aufgaben beschränkt sind. Der Partner muss sich jedoch damit einverstanden erklären, die Lizenz auf DNDi auszudehnen, um ihre uneingeschränkte Handlungsfreiheit sicherzustellen, falls sich der Partner aus dem Projekt zurückziehen oder mit der Erfüllung seiner Verpflichtungen in Verzug sein sollte (z.B. aufgrund von unbefriedigter Nachfrage oder nicht bezahlbarer Preise).

„Gold-Standard“ bei Lizenzbestimmungen

- Unbefristete, gebührenfreie, nicht exklusive, sublizenzierbare Lizenzen für DNDi zu den Krankheiten, die im Vertrag festgehalten sind;
- Das Recht, weltweit zu forschen und zu produzieren;
- Eine Zusage, das Endprodukt zu Herstellungskosten plus einer minimalen Gewinnmarge in allen endemischen Ländern unabhängig vom Einkommensniveau bereitzustellen;
- Nicht-Exklusivität, um durch Technologietransfer und lokale Produktion mehr Produktionsstandorte zu schaffen und die Produktkosten zu senken.

Um sicherzustellen, dass die Rechte von DNDi nach Ablauf eines Kooperationsvertrags oder im Falle eines früher als geplanten Rückzugs des Partners aus der Zusammenarbeit wirksam ausgeübt werden können, enthalten die von DNDi geschlossenen Verträge zusätzlich Klauseln, die den Technologietransfer allen notwendigen geistigen Eigentums sicherstellen. Somit geht damit verbundenes Know-how

28 DNDi. DNDi Intellectual Property Policy. 2004. Verfügbar unter: https://www.dndi.org/wp-content/uploads/2018/03/DNDi_Intellectual_Property_Policy.pdf

nicht verloren und die Änderung der Geschäftsprioritäten eines Partners wirkt sich nur minimal auf DNDi's Aktivitäten aus.

„DNDi strebt nicht danach, ihre Forschung und Projekte durch Erträge aus geistigen Eigentumsrechten zu finanzieren“. Außerdem wäre jede Patentierung durch DNDi eher die Ausnahme als die Regel, da die damit verbundenen Kosten sehr wahrscheinlich die Vorteile überwiegen.

Unter der Lizenz ist der Vertrieb auf die Einhaltung des Grundsatzes der „Bezahlbarkeit“ beschränkt, der definiert ist als „die Preisbildung eines Produkts auf dem niedrigsten nachhaltigen Niveau, das nur Folgendes beinhaltet: die Abschreibung der F&E-Kosten, ohne solche Kosten, die mit öffentlichen oder privaten Zuschüssen

oder Spenden Dritter bezahlt werden (d.h. Mittel, die nicht für Investitionszwecke bereitgestellt werden); volle Produktionskosten, die optimiert sind, ohne die Qualität des Produkts zu beeinträchtigen; und direkte Vertriebskosten sowie eine angemessene Marge.“

Diese „Gold-Standard“-Grundsätze wurden in die meisten DNDi-Vereinbarungen aufgenommen – mit einigen Variationen, die der Entwicklungsphase und Beteiligung des Partners Rechnung tragen. DNDi hat einer Handvoll Ausnahmen vom Grundsatz der Nicht-Exklusivität zugestimmt, um einen Partner im Bereich vernachlässigter Krankheiten zu gewinnen. Solche Ausnahmen sind jedoch selten. Für den Partner gilt stets die Verpflichtung, einen gleichberechtigten und kostengünstigen Zugang zu allen entwickelten Behandlungen sicherzustellen.

Grundsätze in die Praxis umsetzen: zwei Beispiele aus der Erfahrung von DNDi

Frühe Wirkstofffindung: der NTD Drug Discovery Booster

Im Rahmen bilateraler Vereinbarungen mit mehreren Pharmaunternehmen und anderen Institutionen untersuchte DNDi anfangs große, hochwertige Substanz-Datenbanken unter Einsatz neuer, von DNDi entwickelter Assays für das Mittel- bis Hochdurchsatz-Screening.

2015 gründete DNDi mit acht Pharmaunternehmen den NTD Drug Discovery Booster, um die Entdeckung validierter Hits durch einen multilateralen kooperativen Mechanismus deutlich zu beschleunigen (siehe Seite 16). In diesem kollaborativen Rahmen verpflichteten sich die acht teilnehmenden Unternehmen, den resultierenden Hit nicht zu schützen, wenn die „Seed“-Substanz gemeinfrei ist oder DNDi gehört. Wenn sie einer der teilnehmenden Unternehmen gehört, besteht die Verpflichtung darin, die daraus resultierenden Hit-Serien auf nicht-exklusiver Basis an DNDi zu lizenzieren, um sie zur Behandlung der Chagas-Krankheit oder von Leishmaniose zu nutzen und kostengünstig zu distribuieren.

Substanzen einer späteren Entwicklungsphase: Hepatitis C

Bei Substanzen, die schon weiter entwickelt sind, muss DNDi in ihren Verhandlungen die Investitionen, die der Partner vor der Zusammenarbeit mit DNDi getätigt hat, und bestehende geistige Eigentumsrechte berücksichtigen. Im Fall von Ravidasvir zur Behandlung von Hepatitis C war die Substanz bis zu einer Phase-III-Studie entwickelt worden, als DNDi die Verhandlungen im Jahr 2015 aufnahm. Mit dem Patentinhaber Presidio Pharmaceuticals hat DNDi eine nicht-exklusive Lizenzvereinbarung ausgehandelt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Ravidasvir als pangenotypische Behandlung in Kombination mit Sofosbuvir weiter nachzuweisen und das Medikament in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen zu einem bezahlbaren Preis verfügbar zu machen.

Die Entwicklung wurde in Zusammenarbeit mit dem ägyptischen Unternehmen Pharco Pharmaceuticals durchgeführt.

Die Nicht-Exklusivität wurde als wesentlich erachtet, um den Wettbewerb in diesem Bereich zu erhöhen und die Preise für Hepatitis-C-Behandlungen zu senken. Die Vereinbarung beinhaltet jedoch zum ersten Mal in der Geschichte von DNDi die Zahlung von gestaffelten Lizenzgebühren an Presidio in Höhe von 4 oder 7 % des Nettoumsatzes (auf der Basis des Bruttonationaleinkommens) in den Ländern, in denen Presidio Patente auf Ravidasvir hält. Diese Lizenzgebühren werden von den Unterlizenznehmern von DNDi getragen, nämlich den Unternehmen, die von einem Technologietransfer von DNDi und Pharco profitieren, um Ravidasvir zu verkaufen.

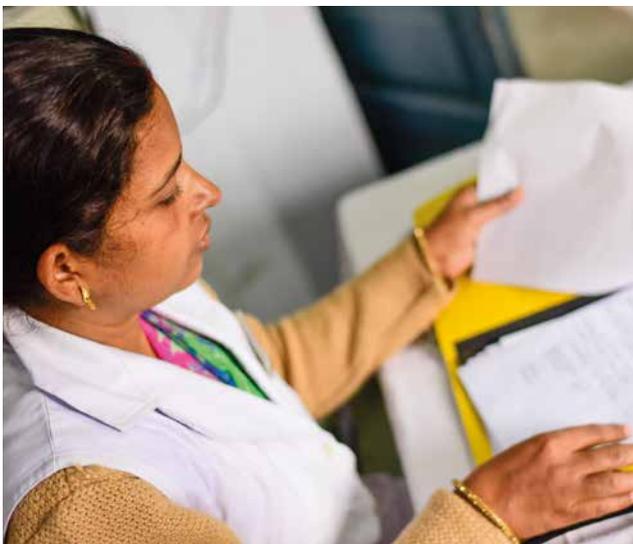
Innovativ war das Hepatitis-C-Projekt von DNDi auch, weil es zur Sicherung des Behandlungszugangs durch die vom malaysischen Gesundheitsministerium gesponserte klinische Studie beigetragen hat. Direkt wirkende antivirale Mittel waren im malaysischen öffentlichen Gesundheitssystem nicht verfügbar, als DNDi und das malaysische Gesundheitsministerium vereinbarten, eine Studie mit Ravidasvir in Kombination mit Sofosbuvir durchzuführen. Da Sofosbuvir im Land durch Patente geschützt war, nutzten DNDi und das malaysische Gesundheitsministerium eine Ausnahme im malaysischen Patentgesetz, um eine bezahlbare generische Version von Sofosbuvir zu importieren, das in der klinischen Studie verwendet werden konnte. Patentausnahmen sind nach dem TRIPS-Abkommen in den meisten Patentgesetzen für wissenschaftliche Forschung vorgesehen. Die Regierung hat auch eine staatliche Nutzungslizenz (eine Form der Zwangslizenzierung) erteilt, um Hindernisse im Bereich geistiges Eigentum für den Zugang zu Sofosbuvir in der nationalen Antwort auf HCV zu überwinden.

Besserer Zugang durch innovative Zulassungsstrategien

Zulassungsverfahren führen seit Langem zu ernsthaften Engpässen bei neuen Gesundheitstechnologien, die vor allem in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen eingesetzt werden – resultierend in einem ungleichen oder verzögerten Zugang zu den Erfolgen in der medizinischen Innovation. Je nach Behandlung (z.B. umgewidmete Behandlung, neue Kombination bestehender Behandlungen oder neue chemische Substanz), den zulassungsrechtlichen Rahmenbedingungen und der Art der mit Industriepartnern eingegangenen Allianzen hat DNDi verschiedene Strategien für die Zulassung genutzt.

Unabhängig von der angewendeten Zulassungsstrategie war es für DNDi unerlässlich, technische und wissenschaftliche Überprüfungen zu nutzen, die erstens strenge Anforderungen hinsichtlich Qualität und Patientensicherheit erfüllen. Zweitens sollen sie insofern angemessen sein, als sie ggf. mit Unterstützung der sog. „strengen Zulassungsbehörden“ das Risiko-Nutzen-Verhältnis im Kontext der öffentlichen Gesundheit bewerten können, in dem vernachlässigte Patienten behandelt werden.²⁹ Drittens sollen sie schnell durchgeführt werden, damit Patienten schnell Zugang zu Innovationen erhalten.

In den letzten 15 Jahren hat DNDi von Initiativen profitiert, die auf eine stärkere Harmonisierung der Zulassungsmechanismen abzielen.



In den letzten 15 Jahren hat DNDi von Initiativen profitiert, die auf eine stärkere Harmonisierung der Zulassung abzielen, insbesondere durch regionale und überregionale Zusammenarbeit, durch Angleichung der Zulassungsanforderungen und Reduzierung von Doppelarbeit in den verschiedenen Ländern, beispielsweise durch die Bemühungen der African Medicines Regulatory Harmonization Initiative³⁰. DNDi hat auch gezeigt, wie sinnvoll Mechanismen sind, die die Prüfung von Zulassungsdossiers optimieren, wenn nationale Arzneimittel-Zulassungsbehörden in endemischen Ländern frühzeitig einbezogen werden. Das Verfahren nach Artikel 58 der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) ermöglicht es beispielsweise, vom EMA-Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) in Zusammenarbeit mit der WHO ein „wissenschaftliches Gutachten“ zu bestimmten Arzneimitteln anzufordern, die ausschließlich für Märkte außerhalb der EU bestimmt sind.

Neue Mechanismen und Prozesse³¹ zielen darauf ab, Informationen über zulassungsrechtliche Rahmenbedingungen zu sammeln, Kapazitäten zu stärken, Doppelarbeit zu reduzieren und solide Zulassungsnetzwerke in regionalen Zonen mit vergleichbarer Krankheitsprävalenz zu entwickeln.³²

Hin zu einem neuen Risikoverständnis

Mehr Regulierung bedeutet nicht unbedingt bessere Regulierung. Die Anhebung der Zulassungsstandards über die für die Patientensicherheit wesentlichen Standards hinaus führt unweigerlich zu erhöhten Investitionen, Preisen, längeren Fristen und Ineffizienz. Dies hat den Ruf nach einer Einführung von „wesentlichen Zulassungsstandards“ laut werden lassen.³³ Für die Vereinbarung solcher Standards bedarf es allerdings sowohl politischer als auch technischer Unterstützung.

Mehr Regulierung bedeutet nicht unbedingt bessere Regulierung.

Auch die Reduzierung bestehender Vorschriften muss mit Bedacht angegangen werden: Während potenziell die Möglichkeit besteht, einen schnellen Zugang zu Behandlungen zu erhalten und den Prozess der Medikamentenentwicklung zu beschleunigen, muss sichergestellt werden, dass nicht etwa kommerzielle Erwägungen, sondern die Patientensicherheit und die Bedürfnisse der öffentlichen Gesundheit im Mittelpunkt jedes Überprüfungsprozesses stehen und angemessene Schutzvorkehrungen getroffen werden. Es gibt eine Reihe

- 29 Moran M, Guzman J, McDonald A, Wu L, Omune B. Registering new drugs: the African Context. New tools for new times. The George Institute for International Health Marketing and Communications. 2010. Verfügbar unter: <https://www.dndi.org/2010/advocacy/registering-new-drugs-african-context>
- 30 NEPAD. AUDA-NEPAD and WHO, joint secretariat of the African Medicines Regulatory Harmonisation Initiative. 18 Feb. 2019. Verfügbar unter: <https://nepad.org/news/auda-nepad-and-who-joint-secretariat-african-medicines-regulatory-harmonisation>
- 31 Including, for example: WHO. WHO Global Benchmarking Tool for Evaluation of National Regulatory System of Medical Products. 2018. Verfügbar unter: https://www.who.int/medicines/areas/regulation/01_GBT_RS_RevVI.pdf?ua=1
- 32 WHO. Global Benchmarking Tool for Evaluation of National Regulatory System of Medical Products. 2018. Verfügbar unter: https://www.who.int/medicines/areas/regulation/01_GBT_RS_RevVI.pdf?ua=1
- 33 Folb P & Olliaro P. Pharmaceutical Policies and Regulatory Control. WHO Drug Information Vol. 14, No. 2, 2000. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh1463e/3.html>

bestehender und vorgeschlagener Verfahren wie z.B. vorrangige Prüfungen oder Zulassungen unter bestimmten Bedingungen, um den frühen Zugang zu prioritären Medikamenten für Notleidende zu erleichtern.

2013 veröffentlichte die FDA eine neue Leitlinie zu einem risikobasierten Überwachungsansatz („Risk-based Monitoring Approach“), die den bisherigen Ansatz obligatorischer regelmäßiger, kostspieliger Kontrollbesuche deutlich ändert und Sponsoren die Möglichkeit gibt, flexiblere, risikoadjustierte, technologiebasierte Wege zur Erfüllung ihrer

Überwachungspflichten einzuschlagen. Das Risiko-Nutzen-Verhältnis neuerer vorgeschlagener Zulassungsmechanismen, wie beispielsweise den sog. Adaptive Pathways, hat bei Wissenschaft, Kostenträgern und Zivilgesellschaft zu Kontroversen geführt, da beschleunigte Verfahren, die auf begrenzteren anfänglichen Sicherheitsdaten basieren, Patienten unnötigen Gesundheitsrisiken aussetzen könnten, und Fragen darüber aufgeworfen, wie „reale Daten („Real World Data“) nach der Zulassung von Arzneimitteln verwendet werden können, um zuverlässige Schlussfolgerungen über Nutzen und Schaden ziehen zu können“.³⁴

Beispiele für DNDi's Erfahrungen bei der Zulassung

Kombinationen bestehender Medikamente

ASAQ wurde in Zusammenarbeit mit Sanofi entwickelt und 2007 erstmals in Marokko als Malaria-Medikament zugelassen. Marokko wurde gewählt, weil das Produkt hauptsächlich in Afrika eingesetzt werden sollte, weil die marokkanische Arzneimittel-Zulassungsbehörde bereits eine Co-Blister-Verpackung mit AS+AQ zugelassen hatte und weil Artesunat weder in den USA noch in Europa zugelassen war. Die Präqualifizierung durch die WHO wurde später beantragt (und 2008 gewährt), damit ASAQ in die Ausschreibungen des Globalen Fonds aufgenommen werden konnte. 2006 wurde den Teilnehmern aus Entwicklungsländern das ASAQ-Zulassungsdossier für eine virtuelle Zulassungsprüfung als Fallstudie bei einem Trainingsprogramm der WHO zur Verfügung gestellt. Experten der WHO und der Europäischen Arzneimittel-Agentur EMA unterstützen sie bei der Prüfung. ASAQ ist heute in mehr als 30 afrikanischen Ländern zugelassen.

Neue chemische Substanzen

2011 erhielten DNDi und Sanofi von der EMA und der FDA erstmals wissenschaftliche Empfehlungen für die Zulassungsstrategie für das gegen die Schlafkrankheit wirkende Mittel Fexinidazol. In Anbetracht der Zulassungskapazitäten in den Ländern, in denen die Schlafkrankheit auftritt, hielten DNDi und Sanofi das Verfahren nach Artikel 58 der EMA als am geeignetsten und effizientesten. Man ging davon aus, dass es aufgrund der Beteiligung von WHO und nationalen Behörden später den Zugang erleichtern würde. An der Prüfung waren Vertreter der Zulassungsbehörden der Demokratischen Republik Kongo (DRK) und Ugandas sowie die WHO-Abteilung für vernachlässigte Tropenkrankheiten (WHO-NTD) beteiligt.

Das Protokoll für die 2012 in der Demokratischen Republik Kongo und der Zentralafrikanischen Republik begonnene klinische Zulassungsstudie wurde mit Empfehlungen der europäischen Zulassungsbehörden entwickelt. 2014 baten DNDi und Sanofi die EMA erneut um wissenschaftliche Empfehlungen zur Überarbeitung und Aktualisierung des klinischen Entwicklungsplans. Das Zulassungsdossier wurde 2017 eingereicht und die EMA gab im November 2018 eine positive Stellungnahme ab. Etwas mehr als einen Monat später folgte die Zulassung in der DRK. Dies eröffnet den Weg für die Bereitstellung des Produkts durch die WHO in anderen Ländern. Fexinidazol wurde ebenfalls von der WHO präqualifiziert und 2019 zur WHO-Liste für essentielle Therapien hinzugefügt.

In der klinischen Studie, die DNDi im Sudan mit Fosravuconazol durchführt, einer potenziellen neuen Behandlung für das Myzetom, wird eine neue chemische Substanz mit einer Referenzsubstanz verglichen. Bisher waren die Erfahrungen bei der Beurteilung von neuen chemischen Substanzen begrenzt. Im Hinblick auf die Bemühungen der African Medicines Regulatory Harmonization Initiative, die Zulassungskapazitäten auf dem Kontinent zu erweitern, bat DNDi die WHO um Unterstützung bei der Überprüfung der klinischen Studie, um sicher zu stellen, dass Vertreter der Ethikkommission und der nationalen Zulassungsbehörden des Sudans, Kenias und Ugandas daran teilnehmen. Nach dieser positiven Erfahrung entschied sich DNDi in einer anderen Studie zu neuen Behandlungen für die viszerale Leishmaniose, AVAREF zu testen, einen neuen Weg für eine gemeinsame Prüfung. Auch hier sind Ethikkommissionen und nationale Zulassungsbehörden aus Kenia, Uganda, Äthiopien und dem Sudan in den Prozess eingebunden. Ein webbasiertes Forum sowie ein gemeinsames Treffen mit allen Beteiligten ermöglichten eine qualitativ hochwertige Überprüfung des Protokolls.

34 O'Donnell P. Can FDA Put Some Heat Back Under European Adaptive Pathways? *Applied Clinical Trials*. 2018;27:9. Verfügbar unter: <http://www.appliedclinicaltrials.com/can-fda-put-some-heat-back-under-european-adaptive-pathways>



Eintreten für ein effektives, gerechtes und patientenzentriertes F&E-System

Seit ihrer Gründung im Jahr 2003 hat sich DNDi für die Übernahme der Verantwortung durch die öffentliche Hand und staatliche Maßnahmen eingesetzt, um dem Versagen des Marktes entgegenzuwirken und ein effektiveres, gerechteres und patientenzentrierteres globales biomedizinisches F&E-System zu ermöglichen. DNDi macht sich für nachhaltige globale Rahmenbedingungen für Forschung und Entwicklung stark, die Innovationen und einen bezahlbaren Zugang zu neuen Gesundheitstechnologien für alle gewährleisten.

In den letzten zehn Jahren standen die Themen medizinische Innovationen und Zugang zu Medikamenten und anderen Gesundheitstechnologien wie nie zuvor auf der politischen Agenda. Die Ebola-Krise 2014 verdeutlichte den eklatanten Mangel an Behandlungen und Impfstoffen für potenziell epidemische Krankheiten. Die zunehmende Besorgnis von neuen Interessengemeinschaften und Länderkoalitionen (nicht nur in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen, sondern auch in den USA und Europa) über die hohen Medikamentenpreise hat die Notwendigkeit der Transparenz bei Medikamentenpreisen und den F&E-Kosten sowie das Recht, die Flexibilitätsregelungen des TRIPS-Abkommens zu nutzen, um Zugangshindernisse zu überwinden, verstärkt.³⁵ Gleichzeitig wurde Forderungen nach einer „öffentlichen Rendite“ aus öffentlichen Investitionen in Forschung und Entwicklung Nachdruck verliehen. Außerdem sind durch die globale Krise im Bereich AMR und den Mangel an neuen Antibiotika erhebliche Mängel im bestehenden Geschäftsmodell für die pharmazeutische Forschung und Entwicklung deutlich geworden. In diesem Zeitraum hat sich die politische Debatte auf multilateraler Ebene ausgeweitet: von den Diskussionen der WHO über öffentliche Gesundheit, Innovation und geistiges Eigentum bis hin zu hochrangigen Treffen bei der UN-Generalversammlung. Sie beschleunigt sich auch auf regionaler und nationaler Ebene.

DNDi macht sich für nachhaltige globale Rahmenbedingungen für Forschung und Entwicklung stark, die Innovationen und einen bezahlbaren Zugang zu neuen Gesundheitstechnologien für alle gewährleisten.

³⁵ Dazu gehören beispielsweise das Zurückgreifen auf Zwangslizenzierungen in Malaysia, die starke Positionierung der Niederlande und Kolumbiens in Bezug auf den Bedarf an bezahlbaren Medikamenten und andere Anzeichen eines wachsenden Engagements in diesem Bereich in Argentinien, Deutschland, Indien, Japan, Österreich, Portugal, Südafrika und den USA.

Zusammen mit Ärzten ohne Grenzen und anderen NGOs, zivilgesellschaftlichen Organisationen, wichtigen Regierungen und Meinungsbildnern hat DNDi verstärkt Aufmerksamkeit auf das Versagen des aktuellen Systems gelenkt und mit ihren Erfahrungen und Erkenntnissen zur globalen Debatte beigetragen. DNDi und eine Gruppe renommierter Experten für globale Gesundheit forderten im Mai 2015 in *PLoS Medicine* die Einrichtung eines F&E-Fonds und -Mechanismus für die globale Gesundheit, um tödliche Innovationslücken bei neu auftretenden Infektionskrankheiten wie Ebola, antimikrobiellen Resistenzen und einer Vielzahl anderer Krankheiten zu schließen, die vom Pharmamarkt vernachlässigt wurden.³⁶ Nach wie vor äußert DNDi Bedenken über den fragmentierten Ansatz der biomedizinischen Forschung und Entwicklung und hat sich dafür ausgesprochen, dass politische Entscheidungsträger die Konsequenzen daraus ziehen und in fünf wichtigen Bereichen Maßnahmen implementieren:

- ein globales Gremium zur Ermittlung des F&E-Bedarfs;
- weltweit vereinbarte, auf die öffentliche Gesundheit ausgerichtete Prioritätensetzung im Bereich Forschung und Entwicklung;
- Koordination der F&E-Bemühungen zur Reduzierung von Doppelarbeit;
- nachhaltige Finanzierung von Forschung und Entwicklung im Bereich der öffentlichen Gesundheit und
- global vereinbarte Normen, die F&E-Initiativen so leiten, dass sie die Zusammenarbeit im Wettbewerb fördern und die Bezahlbarkeit der Endprodukte gewährleisten.

Wichtige Fortschritte wurden erzielt

Auf zwischenstaatlicher Ebene ist die Gründung des WHO Global Observatory on Global Health R&D ein erster wichtiger Schritt, um Erkenntnisse zu F&E für fundierte politische Entscheidungen zu sammeln. Darüber hinaus ist das vom TDR im Auftrag der WHO erstellte und entwickelte Health Product Profile Directory ein globales öffentliches Gut, das zu mehr Effizienz bei der Entwicklung neuer Produkte für vernachlässigte Krankheiten und Bevölkerungsgruppen beitragen wird. Zudem ist es ein Beitrag im Kampf gegen Bedrohungen der globalen Gesundheit.³⁷

Der 2012 vorgelegte Bericht der Beratenden Expertengruppe für Fragen von Forschung und Entwicklung sowie ihrer Finanzierung und Koordinierung der WHO (CEWG)³⁸ hat zur Definition der sog. „CEWG-Grundsätze“ geführt: Bezahlbarkeit, Wirksamkeit, Effizienz und Gerechtigkeit; sie beruhen alle auf dem Prinzip der „Entkopplung“³⁹ und sind zu einem Maßstab für Standards bei der F&E im öffentlichen Interesse geworden.

Mehrere Expertengruppen und multilaterale politische Foren, darunter die Hochrangige UN-Arbeitsgruppe zum Zugang zu Arzneimitteln, die ihren Abschlussbericht 2016 veröffentlichte,⁴⁰ und eine Reihe von hochrangigen UN-Treffen zum Thema Gesundheit in New York, darunter Treffen zu

Nach wie vor äußert DNDi Bedenken über den fragmentierten Ansatz der biomedizinischen Forschung und Entwicklung.

36 Balasegaram M, Bréchet C, Farrar J, Heymann D, Ganguly N, Khor M, Lévy Y, Matsoso P, Minghui R, Pécou B, Peilong L, Tanner M, Röttingen JA. A global biomedical R&D fund and mechanism for innovations of public health importance. *PLoS Medicine*. 2015;12(5):e1001831. Verfügbar unter: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001831>

37 TDR-WHO. Health Product Profile Directory. Verfügbar unter: <https://www.who.int/tdr/diseases-topics/product-directory/en/>

38 WHO. Consultative Expert Working Group on Research and Development: Financing and Coordination. 20. April 2012. 65th World Health Assembly, Document A65/24. Verfügbar unter: http://apps.who.int/gb/CEWG/pdf_files/A65_24-en.pdf

39 Entkopplung bedeutet, dass monopolbasierte hohe Medikamentenpreise nicht dazu verwendet werden, F&E-Investitionen wieder hereinzuholen. Dazu werden alternative Anreize auf der Basis von Geldprämien und einer Kombination aus Zuschüssen, Verträgen, Steuergutschriften und anderen Subventionen geschaffen. Durch Entkopplung würde sich das Geschäftsmodell der Pharmaindustrie verändern und dadurch der Zugang erweitert, die Ergebnisse verbessert und die Kosten gesenkt werden.

40 UN. United National Secretary-General's High-Level Panel on Access to Medicines Report, Promoting Innovation and Access to Health Technologies. 14. Sept. 2016. Verfügbar unter: <http://www.unsgaccessmeds.org/final-report>

antimikrobiellen Resistenzen⁴¹, nicht übertragbaren Krankheiten⁴², Tuberkulose⁴³ und der allgemeinen Gesundheitsversorgung⁴⁴, haben alle politische Erklärungen im Zusammenhang mit Investitionen zu F&E für neue Gesundheitstechnologien von Staaten abgegeben. Sie beinhalten auch die Gewährleistung eines gleichberechtigten und kostengünstigen Zugangs zu diesen Technologien.

DNDi hat sich ebenfalls politisch engagiert und sich mit Geldgebern biomedizinischer Forschung und Entwicklung getroffen, die die Auswirkungen ihrer Investitionen durch Maßnahmen zur Förderung von offen zugänglicher Wissenschaft, Transparenz und Zugang maximieren wollen. Immer mehr öffentliche und philanthropische Förderer von Forschung und Entwicklung denken darüber nach, einen gleichberechtigten und kostengünstigen Zugang zu Produkten zu gewährleisten und Förderverträge entsprechend zu überarbeiten – zum Beispiel durch die Aufnahme von Zugangsklauseln. In Europa haben biomedizinische F&E-Förderinitiativen den Ansatz der „drei Os“ (offene Innovation, offene Wissenschaft und Offenheit gegenüber der Welt) gewählt, durch den die internationale Zusammenarbeit in Forschung und Entwicklung gefördert wird.⁴⁵

Innovation und Zugang vor dem Hintergrund der allgemeinen Gesundheitsversorgung und den Zielen für nachhaltige Entwicklung

Die im September 2015 von allen UN-Mitgliedstaaten verabschiedeten Ziele für nachhaltige Entwicklung (SDGs) beinhalten ein „Gesundheitsziel“: SDG 3 (Gesundheit und Wohlergehen).⁴⁶ Neben mehreren krankheitsspezifischen Unterzielen umfasst es auch Unterziele für Innovationen und den Zugang zu unentbehrlichen Diagnostika, Arzneimitteln und Impfstoffen. Darüber hinaus ist das Ziel der allgemeinen Gesundheitsversorgung (Universal Health Coverage – UHC) bis 2030 eine der wichtigsten Prioritäten des WHO-Generaldirektors Dr. Tedros für die Organisation⁴⁷ geworden. Auch bei einer hochrangigen UN-Tagung im September 2019 stand es im Mittelpunkt.

DNDi hat in mehreren politischen Foren hervorgehoben, dass eine allgemeine Gesundheitsversorgung nur erreicht werden kann, wenn neue Gesundheitsinstrumente und -technologien entdeckt, entwickelt und bereitgestellt werden. Tatsächlich wächst der Konsens, dass weder eine allgemeine Gesundheitsversorgung noch die breiteren Ziele von SDG 3 erreicht werden können, sofern

keine massiven Anstrengungen unternommen werden, um die derzeit bestehenden Technologielücken zu schließen – insbesondere bei Instrumenten, die speziell für die Menschen und Orte entwickelt wurden, die sie am meisten benötigen und die im Rahmen der medizinischen Grundversorgung implementiert werden können.

Die Fortschritte für die ärmsten und schwächsten Bevölkerungsgruppen, einschließlich für die an vernachlässigten Tropenkrankheiten leidenden Menschen, Kindern und andere Betroffene, werden eine „Nagelprobe“ für Gerechtigkeit bei Fortschritten in der allgemeinen Gesundheitsversorgung sein, insbesondere wenn es um Innovationen bei Gesundheitstechnologien und den Zugang zu diesen geht. Ein globaler Aktionsplan wurde entwickelt, der 12 Organisationen zusammenbringt, um ihre Arbeit besser zu koordinieren und die Umsetzung von Ziel 3 der Ziele für nachhaltige Entwicklung zu beschleunigen.⁴⁸



41 UN. Political Declaration of the High-Level Meeting of the General Assembly on Antimicrobial Resistance. 22. Sept. 2016. Verfügbar unter: https://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/71/L.2&referer=/english/&Lang=E

42 UN. Political declaration of the third high-level meeting of the General Assembly on the prevention and control of non-communicable diseases. 17. Okt. 2018. Verfügbar unter: https://www.un.org/en/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/73/2

43 UN. Political Declaration of the High-level Meeting on Tuberculosis. 10. Okt. 2018. Verfügbar unter: <http://www.stoptb.org/webadmin/cms/docs/Political-Declaration-on-the-Fight-against-Tuberculosis.pdf>

44 UN. Political Declaration of the High-level Meeting on Universal Health Coverage. 23. Sept. 2019. Verfügbar unter: <https://www.un.org/pga/73/wp-content/uploads/sites/53/2019/09/UHC-HLM-silence-procedure.pdf>

45 Europäische Kommission. Open innovation, open science, open to the world - a vision for Europe. 2016. Verfügbar unter: <https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/news/open-innovation-open-science-open-world-vision-europe>

46 UN. Sustainable Development Goal 3: Ensure healthy lives and promote well-being for all at all ages. Targets & indicators. Verfügbar unter: <https://sustainabledevelopment.un.org/sdg3>

47 WHO. Special Session of the WHO Executive Board. 22. Nov. 2017. Verfügbar unter: <https://www.who.int/dg/speeches/2017/special-session-executive-board/en/>

48 WHO. Globaler Aktionsplan für ein gesundes Leben und das Wohlergehen aller Menschen. 2019. Verfügbar unter: <https://www.who.int/publications/i/item/stronger-collaboration-better-health-global-action-plan-for-healthy-lives-and-well-being-for-all>

Fexinidazol – ein ganz neues Medikament für die am meisten vernachlässigten Patienten



Die Entwicklung von Fexinidazol – die erste rein orale Behandlung der humanen afrikanischen Trypanosomiasis (HAT, besser bekannt als die Schlafkrankheit) und der ersten neuen chemischen Substanz aus dem Portfolio von DNDi – ist das beste Beispiel für das alternative, gemeinnützige F&E-Modell der Organisation.

Die Schlafkrankheit tritt vor allem in den ärmsten und entlegensten ländlichen Gebieten Afrikas auf und betrifft Menschen, die wohl zu den am meisten vernachlässigten und von medizinischen Innovationen am stärksten ausgeschlossenen Patienten gehören. Die Krankheit verläuft fast immer tödlich, wenn sie unbehandelt bleibt. Jahrzehntlang war die einzige verfügbare Behandlung Melarsoprol, ein Medikament auf Arsenbasis, das so giftig ist, dass 5 % der Patienten die Behandlung nicht überleben, und zudem so schmerzhaft ist, dass es von den Patienten als „Feuer in den Adern“ beschrieben wurde.

Die Entwicklung einer neuen Behandlung gegen die Schlafkrankheit gehörte von Anfang an zum Auftrag von DNDi. Ein Zielprodukt-Profil wurde zusammen mit Experten definiert. Dazu gehörten Mitglieder der HAT-Plattform, insbesondere aus der Demokratischen Republik Kongo, in der mehr als 80 % der Schlafkrankheitsfälle weltweit auftreten.

Anfangs verfolgte DNDi die Strategie, kurzfristig eine Kombination aus zwei bestehenden Medikamenten, Nifurtimox und Eflornithin, zu entwickeln. Zusammen mit Epicentre, Ärzte ohne Grenzen und mit Unterstützung von WHO, Bayer und Sanofi wurde 2009 die Kombinationstherapie aus Nifurtimox und Eflornithin (NECT) eingeführt. Sie war die erste neue Behandlung gegen die Schlafkrankheit nach 25 Jahren. Nahezu 100 % der Patienten, bei denen die Schlafkrankheit diagnostiziert

wurde, haben NECT anstelle von Melarsoprol erhalten, was den Patienten einen signifikanten therapeutischen Nutzen brachte. Aber NECT ist keineswegs perfekt: Die Behandlung erfordert immer noch einen Aufenthalt im Krankenhaus und gut ausgebildetes medizinisches Personal, mehrere schmerzhafte Infusionen von Eflornithin und eine Rückenmarkspunktion zur Bestimmung des Krankheitsstadiums (da das Mittel nur gegen das zweite, tödliche Stadium wirkt). Außerdem ist die NECT-Behandlung voluminös, schlecht zu transportieren, zu lagern und zu verabreichen.

Die langfristige Strategie von DNDi orientierte sich am Zielprodukt-Profil: eine rein orale Behandlung für beide Stadien der Krankheit, damit ein systematischer Krankenhausaufenthalt und eine schmerzhafte Rückenmarkspunktion vermieden werden konnten.

Partnerschaften eingehen für Erfolg – in allen Phasen der Medikamentenentwicklung

Bei einer umfassenden Suche nach geeigneten Wirkstoffen wurden mehr als 700 Substanzen aus 15 verschiedenen akademischen und industriellen Quellen geprüft. Dieses Screening erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Schweizerischen Tropen- und Public Health-Institut (Swiss TPH).

Die Suche führte zur Identifizierung von Fexinidazol, das seit den 1970er Jahren vorklinische Studien als

Breitspektrum-Mittel gegen einzellige Parasiten (Protozoen) durch die Hoechst AG (nun Sanofi) durchlief (die Entwicklung von Fexinidazol wurde also nicht durch geschütztes geistiges Eigentum behindert). 2009 gingen DNDi und Sanofi eine Partnerschaft ein. Hierbei ist DNDi für die vorklinische, klinische und pharmazeutische Entwicklung zuständig, während Sanofi für die industrielle Entwicklung, Zulassung und Produktion verantwortlich ist. Nach mehreren Jahren vorklinischer Studien und Phase-I Studien begann DNDi 2012 in der Demokratischen Republik Kongo und der Zentralafrikanischen Republik mit einer klinischen Zulassungsstudie der Phase-II/III.



Vorklinische und Phase-I Daten⁴⁹ wurden – wie auch die endgültigen Ergebnisse der Phase-II/III-Studie⁵⁰ – veröffentlicht. Sie zeigten die hohe Wirksamkeit und Sicherheit von Fexinidazol. Im November 2018 änderten sich dann die Behandlungsmöglichkeiten für die Schlafkrankheit grundlegend, als die EMA ein „positives wissenschaftliches Gutachten“ über die weltweit erste rein orale Behandlung für beide Stadien der Krankheit abgab (siehe unten für weitere Details). Etwas mehr als einen Monat später wurde Fexinidazol zur Anwendung in der Demokratischen Republik Kongo zugelassen.

Die Entwicklung neuer Forschungs-Ökosysteme unterstützen

Für viele der beteiligten Kliniken war es das erste Mal, dass sie eine klinische Studie durchführten. Die enge Zusammenarbeit mit nationalen Schlafkrankheits-Kontrollprogrammen und der HAT-Plattform trug dazu bei, die erheblichen Herausforderungen zu bewältigen, die sich in solch entlegenen Gebieten bei der Durchführung klinischer Studien mit internationalen ethischen und wissenschaftlichen Qualitätsstandards zeigen.

Die Kapazitäten für die klinische Forschung und das Gesundheitssystem wurden durch Verbesserungen der Infrastruktur gestärkt – neun ländliche Krankenhäuser

wurden renoviert und mit Solarmodulen und Generatoren, Internet- und Satellitenverbindungen, einem medizinischen Abfallentsorgungssystem und speziellen medizinischen Geräten ausgestattet. Dadurch wurde das Gesundheitssystem nachhaltig verbessert, wovon Ärzte und Patienten gleichermaßen profitiert haben. Mehr als 200 Forscher, Studienmonitore und Gesundheitsfachkräfte wurden in den Bereichen Gute Klinische Praxis (GCP), universelle Standardvorsichtsmaßnahmen, Labordiagnose, Patientenuntersuchungstechniken, Laborverfahren, Behandlungsalgorithmen, Pharmakovigilanz und Abfallmanagement geschult.

Mit einer innovativen Zulassungsstrategie für einen schnellen Zugang sorgen

Die von DNDi und Sanofi verfolgte Zulassungsstrategie wurde gewählt, um den Zugang durch Beteiligung der nationalen Arzneimittel-Zulassungsbehörden in den endemischen Ländern zu erleichtern. Diese Strategie, die auf dem Verfahren nach Artikel 58 der EMA basiert, wird detailliert auf Seite 34 beschrieben.

Der Weg zur nachhaltigen Eliminierung

DNDi plant nun, mit dem nationalen Schlafkrankheits-Kontrollprogramm und den wichtigsten Partnern in der Demokratischen Republik Kongo und anderen endemischen Ländern Hand in Hand zusammenzuarbeiten, um Fexinidazol einzuführen und den Zugang zu diesem Mittel zu verbessern, auch im Rahmen der medizinischen Grundversorgung, indem Screening, Diagnose, Pflege und Behandlung in die routinemäßigen Gesundheitsdienste integriert werden. Außerdem möchte die Organisation klinische Studien für ein zusätzliches Medikament zur Einzeldosis-Therapie abschließen, das sich derzeit in der Entwicklung befindet. Zusammen mit Fexinidazol wird dieses neue Medikament, Acoziborol, der Grundpfeiler für die nachhaltige Eliminierung der Schlafkrankheit sein.

DNDi dankt den wichtigsten F&E-Partnern im Fexinidazol-Projekt: Sanofi, Schweizerisches Tropen- und Public Health-Institut (Swiss TPH), HAT-Plattform, MSF, Nationale Kontrollprogramme der Demokratischen Republik Kongo, der Zentralafrikanischen Republik und Guineas, Abteilung für vernachlässigte Tropenkrankheiten (NTDs) der WHO, Institut für Tropenmedizin Antwerpen, Institut National de Recherche Biomédicale der DR Kongo, Institut de Recherche pour le Développement Frankreich, Aptuit, SGS, Bertin Pharma (nun AmatsiAquitaine), BIOTRIAL, Cardibase, CBCO DR Kongo, Accelera, Phinc, BaseCon A/S, Bruno Scherrer.

49 Tarral A, Blesson S, Valverde Mordt O, Torrelee E, Sassella D, Bray MA et al. Determination of an Optimal Dosing Regimen for Fexinidazole, a Novel Oral Drug for the Treatment of Human African Trypanosomiasis: First-in-Human Studies. *Clinical Pharmacokinetics*. 2014;53(6):565-580. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4037587/>

50 Kande Betu Ku V, Kalonji WM, Bardonneau C, Valverde Mordt O, Blesson S, Simon F et al. Oral fexinidazole for late-stage African *Trypanosoma brucei gambiense* trypanosomiasis: a pivotal multicentre, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391(10116):144-154. Verfügbar unter: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)32758-7/fulltext?elsca=1txpr](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)32758-7/fulltext?elsca=1txpr)

FAZIT



In den letzten zwei Jahrzehnten sind mehrere innovative F&E-Modelle entstanden, darunter not-for-profit F&E-Organisationen wie DNDi, um einem zweifachen Versagen entgegenzuwirken: zum einem dem Versagen des Marktes, Prioritäten zu setzen und F&E-Investitionen im Sinne der Patientenbedürfnisse einzusetzen, die nicht unbedingt einen „lukrativen Markt“ darstellen. Und zum anderen dem erschwerend hinzukommenden Versagen der Politik, diese inakzeptable Situation zu korrigieren, was dazu geführt hat, dass Millionen von Menschen nicht von wissenschaftlichen und medizinischen Fortschritten profitieren.

Wie in diesem Bericht beschrieben wurde, ist DNDi zwar nur ein kleiner Akteur in dieser Landschaft, hat aber dank ihrer Gründer, Partner und Förderer gezeigt, dass ein solches alternatives Modell funktioniert und für vernachlässigte Bevölkerungsgruppen von Nutzen sein kann. Acht neue Behandlungen wurden erforscht, entwickelt und zur Verfügung gestellt, die dazu führten, dass Millionen von Menschen weniger erkranken, leiden und sterben. Außerdem wurde die Forschungs-Pipeline mit neuen Wirkstoffen für einige der am meisten vernachlässigten Krankheiten der Welt dank langfristiger Investitionen wieder bestückt.

Entscheidend zum Erfolg beigetragen haben folgende Punkte: die Sicherstellung, dass die Bedürfnisse der Patienten und die therapeutische Wirkung die treibende Kraft der F&E-Bemühungen sind; die Wahrung der

wissenschaftlichen und finanziellen Unabhängigkeit bei der Prioritätensetzung und Entscheidungsfindung; Innovationsförderung durch stabile sektorübergreifende Partnerschaften und die Erprobung kooperativer Ansätze für Forschung und Entwicklung, die die Zusammenarbeit von Mitbewerbern fördern und den größtmöglichen Austausch von Forschungswissen und -daten sowie Kostentransparenz begünstigen; Erleichterung des wissenschaftlichen Austauschs und Unterstützung der Führungsrolle der öffentlichen Hand bei der Schaffung oder dem Aufbau neuer Innovations-Ökosysteme, insbesondere in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen; Sicherstellung, dass der Zugang zu den neuen Behandlungen in allen Phasen des F&E-Prozesses Vorrang hat, das heißt, dass sie erschwinglich, verfügbar und auf die lokalen Bevölkerungsgruppen abgestimmt sind, die sie am dringendsten benötigen; und schließlich die Erprobung neuer, potenziell transformativer Ansätze für Forschung und Entwicklung, die zur Entstehung eines effektiveren und gerechteren globalen biomedizinischen F&E-Systems beitragen könnten.

Es gibt viele Herausforderungen, und die Errungenschaften der vergangenen zwei Jahrzehnte stehen noch auf wackeligen Beinen.

Es gab eine Phase zwischen 2000 und 2010, in der finanzielle Zusagen für die globale Gesundheit enorm zugenommen hatten – eine „goldene Ära“, in der Milliarden von Dollar mobilisiert wurden, um in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen vor allem Programme für HIV/AIDS, Tuberkulose, Malaria sowie für die Gesundheit von Müttern und Kindern zu unterstützen.

Dies führte dazu, dass viele Millionen Menschen behandelt oder geimpft wurden und die Sterblichkeit von Kindern unter fünf Jahren in nie zuvor dagewesenem Maße zurückging.⁵¹ Dieser Wachstumstrend scheint nun zurückzugehen. Obwohl im Oktober 2019 in Lyon (Frankreich) eine erfolgreiche Konferenz zur Wiederauffüllung des Globalen Fonds (Global Fund Replenishment Conference) stattfand, betrug das Gesamtwachstum der Entwicklungshilfe für den Gesundheitsbereich dem Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) zufolge zwischen 2010 und 2017 lediglich 1 % pro Jahr. Im Vergleich dazu lag das jährliche Wachstum im Zeitraum 2000-2010 noch bei 11,2 % – das entspricht einem Rückgang um 90 %.⁵²

51 UNICEF, WHO, World Bank Group and United Nations, 2019. Under-five mortality. Verfügbar unter: <https://www.unicef.org/reports/levels-and-trends-child-mortality-report-2019>

52 HME. Financing Global Health 2017. Trends in spending, and development assistance for health. Infographic. Institute for Health Metrics and Evaluation, April 18, 2018. Verfügbar unter: http://www.healthdata.org/sites/default/files/files/infographics/FGH_2017_Summary_infographic_Page_1.png

Gleichzeitig bedroht das sich rasch verändernde und volatile politische Umfeld, insbesondere der auf der ganzen Welt zunehmende Nationalismus, multilaterale Initiativen und andere Investitionen in die globale Gesundheitsversorgung, darunter auch die bilaterale Entwicklungshilfe. Dadurch werden gefährdete Bevölkerungsgruppen wie Migranten, in extremer Armut lebende Menschen sowie Frauen und Mädchen weiter marginalisiert oder getroffen, was zu anhaltenden oder neuen unerfüllten medizinischen Bedürfnissen führt.

In der Zwischenzeit sind neu auftretende Infektionskrankheiten und Krankheiten, die potenziell Epidemien auslösen können, nicht übertragbare Krankheiten und antimikrobielle Resistenzen massive globale Herausforderungen für die öffentliche Gesundheit, denen wir uns stellen müssen. Wissenschaftsleugnung führt zu einem Wiederauftreten von Krankheiten, die vor langer Zeit eliminiert worden waren. Und das beispiellose Ausmaß und die Größenordnung der Klimakrise werden diese Herausforderungen verschärfen und zu einer Zunahme von vektorübertragenen, wasserinduzierten und anderen vom Klima beeinflussten Krankheiten führen. Als Reaktion auf diese Herausforderungen sind daher zusätzliche Anstrengungen notwendig, um neue Gesundheitsinstrumente zu erforschen, zu entwickeln und bereitzustellen. Aber während in den Diskussionen über eine flächendeckende Gesundheitsversorgung und die Ziele für nachhaltige Entwicklung (SDGs) der Notwendigkeit, Technologielücken zu schließen, welche die wirksame Diagnose, Behandlung und Prävention von Krankheiten erschweren, mehr Bedeutung zugesprochen wird, werden Fortschritte durch die Gefahr der Zersplitterung behindert, da es keinen übergreifenden und nachhaltigen Rahmen zur Steuerung und Förderung von Forschung und Entwicklung im öffentlichen Interesse gibt.

Bei Innovations- und Zugangsfragen entstehen neue Interessengemeinschaften und Länderkoalitionen, was größtenteils auf die Besorgnis über die unabhängig vom Krankheitsgebiet oder Einkommensniveau des Landes hohen Arzneimittelpreise sowie auf die mangelnde Transparenz bei der Gestaltung von Preisen für Arzneimittel und F&E-Kosten zurückzuführen ist. Exorbitant teure Krebs- und Hepatitis-C-Behandlungen zum Beispiel destabilisieren selbst in Europa⁵² und Nordamerika öffentlich finanzierte Gesundheitssysteme und bringen privatisierte Systeme an ihre Belastungsgrenze. Das führt zu einem öffentlichen Aufschrei nach einer höheren „öffentlichen Rendite aus öffentlichen Investitionen in Forschung und Entwicklung“ und einem erhöhten Druck auf Unternehmen, Kostenträger und Regierungen, Maßnahmen gegen hohe Arzneimittelpreise zu ergreifen.

Nach wie vor gibt es zentrale Fragen aus Sicht von DNDi und anderen Akteuren im Bereich der globalen Gesundheitsforschung, die sich um die Nachhaltigkeit eines an Patienten orientierten Innovationssystems bemühen und einen gerechten und kostengünstigen Zugang zu neuen Gesundheitstechnologien gewährleisten wollen.

Welche nationalen, regionalen und internationalen Mechanismen müssen geschaffen werden, um biomedizinische Innovation so zu steuern, dass sie die wichtigsten Bedürfnisse erfüllt? Welche neuen Quellen für Fördermittel können an Patienten orientierte Innovationen, den Zugang zu neuen Produkten und ihre Bereitstellung finanzieren? Welche „Schutzvorkehrungen“ müssen getroffen werden, um Zusammenarbeit, Offenheit und Transparenz zu fördern und sicherzustellen, dass Innovationen, die für die öffentliche Gesundheit von Bedeutung sind, erschwinglich und für alle zugänglich sind? Welche neuen Wirtschaftsmodelle für die Finanzierung von F&E, einschließlich Anreizmechanismen, werden entstehen, und werden diese Anreize an die richtigen Akteure in der richtigen Phase des F&E-Prozesses gerichtet sein, um Innovationen und einen nachhaltigen Zugang zu gewährleisten? Welche neuen Bereiche der Zusammenarbeit können ausgelotet werden, um Ressourcen zu bündeln und anhaltende „Zugangsempässe“ wie bei der Herstellung, Zulassung und Lieferung zu beseitigen, und wie können bestehende Beschaffungs- und Vertriebssysteme besser genutzt werden? Werden neue Technologien, die das Potenzial haben, die menschliche Gesundheit und das menschliche Leben radikal zu verändern, unter dem Gesichtspunkt der Gerechtigkeit entwickelt oder eingeführt? Welche neuen Möglichkeiten gibt es, Süd-Süd- und dreiseitige Partnerschaften weiterzuentwickeln, um neue Ansätze für F&E unter der Leitung von LMIC zu fördern?

Nach wie vor gibt es zentrale Fragen aus Sicht von DNDi und anderen Akteuren der globalen Gesundheitsforschung, die sich um die Nachhaltigkeit eines an Patienten orientierten Innovationssystems bemühen und einen gerechten und kostengünstigen Zugang zu neuen Gesundheitstechnologien gewährleisten wollen.

Mit Blick auf das nächste Jahrzehnt müssen sich die Akteure im Bereich der globalen Gesundheitsforschung diesen Herausforderungen direkt stellen. DNDi verpflichtet sich ihrerseits dazu mit der erneuten Zusage, den Bedürfnissen vernachlässigter Bevölkerungsgruppen Rechnung zu tragen, der Bereitschaft, weiterhin neue Ansätze für Forschung und Entwicklung zu testen, die Innovationen im öffentlichen Interesse beschleunigen können, und dem unerschütterlichen Engagement, die gesammelten Erfahrungen weiterzugeben, um zu einem effektiveren und gerechteren biomedizinischen Innovationssystem beizutragen – einem System, das kostengünstige, zugängliche Behandlungen und andere Gesundheitsinstrumente bereitstellt, die speziell für die Menschen und Orte entwickelt werden, die sie am dringendsten benötigen.

52 UK Labour Party. *Medicines for the Many: Public Health Before Private Profit*. 2019. Verfügbar unter: <http://labour.org.uk/wp-content/uploads/2019/09/Medicines-For-The-Many.pdf>

Unser Dank geht an:

DNDi ist den folgenden Förderern zutiefst dankbar und möchte sich bei ihnen für ihr Engagement und ihre Zusammenarbeit seit 2003 bedanken. Alle großen und kleinen Beiträge haben ihren Teil zum Auftrag und den Zielen von DNDi beigetragen. Nachfolgend sind Unterstützer aufgeführt, deren Beiträge sich seit 2003 auf insgesamt mindestens 10.000 USD oder EUR belaufen haben.

FÖRDERUNG DURCH ÖFFENTLICHE INSTITUTIONEN

- Australian Trade and Investment Commission (Austrade), Australien
- Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES), Brasilien
- Department of Health and Social Care (DHSC), Großbritannien
- Niederländisches Außenministerium (DGIS), Niederlande
- Niederländisches Ministerium für Gesundheit, Soziales und Sport (VWS), Niederlande
- European and Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP, und EDCTP2) unterstützt durch die Europäische Union
- Europäische Union: Rahmenprogramme 5, 6, 7 und Horizont 2020
- Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) über die KfW, Deutschland
- Bundesministerium für Gesundheit, Deutschland
- Bundesamt für Gesundheit (BAG), Schweiz
- Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND) (unterstützt von Unitaid)
- Französische Entwicklungsagentur (AFD), Frankreich
- Französisches Ministerium für Europa und auswärtige Angelegenheiten (MEAE), Frankreich
- Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Brasilien
- Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT), Portugal
- Deutsche Gesellschaft für Internationale Zusammenarbeit (GIZ) im Auftrag der Bundesregierung Deutschland
- Global Health Innovative Technology Fund (GHIT Fund), Japan
- Großherzogtum Luxemburg, Luxemburg
- Innosuisse, Schweizer Innovationsagentur, Schweiz
- International Development Research Centre (IDRC), Kanada
- Gesundheitsministerium, Brasilien
- Gesundheitsministerium, Malaysia
- National Institutes of Health (NIH), National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), USA
- National Science and Technology Development Agency (NSTDA), Ministerium für Wissenschaft und Technologie, Thailand
- Norwegische Agentur für Entwicklungszusammenarbeit (Norad), norwegisches Außenministerium, als Teil der Sachleistungen Norwegens zu EDCTP2
- PANAFTOSA – Organização Pan-Americana da Saúde/ Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS)
- Region Toskana, Italien
- Republik und Kanton Genf, Internationaler Solidaritätsdienst, Schweiz
- Ruta-N, Stadt Medellin, Kolumbien
- Förderagentur für Studien und Projekte (Finep), Brasilien, durch die regionalen und nationalen Finep Awards for Innovation in Social Technology
- South African Medical Research Council (SAMRC), Südafrika
- Spanische Agentur für internationale Entwicklungszusammenarbeit (AECID), Spanien
- Direktion für Entwicklung und Zusammenarbeit (DEZA), Schweiz
- Der Globale Fonds zur Bekämpfung von Aids, Tuberkulose und Malaria
- UK aid, Großbritannien
- Unitaid
- US Agency for International Development (USAID), USA
- US Agency for International Development (USAID), durch das 4th Sector Health Project von Abt Associates, Inc. implementiert
- Weltgesundheitsorganisation – Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (WHO-TDR)

PRIVATE UNTERSTÜTZUNG

- Associação Bem-Te-Vi Diversidade, Brasilien
- BBVA Foundation (durch den „Frontiers of Knowledge Award in Development Cooperation“), Spanien
- Bennett Shapiro und Fredericka Foster, USA
- Bill & Melinda Gates Foundation, USA
- Brian Mercer Charitable Trust, Großbritannien
- Carlos Slim Foundation durch den Carlos Slim Health Award, Mexiko
- Charina Endowment Fund, USA
- Clifford N. Burnstein & Sabra C. Turnbull, USA
- craigslist Charitable Fund, USA
- David und Lisa U'Prichard, USA
- Familie von Richard Rockefeller, USA
- Fondation André & Cyprien, Schweiz
- Fondation Anne Maurer-Cecchini, Schweiz
- Fondation ARPE, Schweiz
- Fondation de bienfaisance du groupe Pictet, Schweiz
- Fondation Pro Victimis, Schweiz
- George H. Stout, USA
- Goldman, Sachs & Co., USA
- Guy's, King's and St Thomas', Giving Week, Großbritannien
- Harlan und Sally Weisman, USA
- Jeff Nelson, USA
- Leo Model Foundation, USA
- Leopold Bachmann Stiftung, Schweiz
- Dr. Margaret Golden, USA
- Marsha Fanucci, USA
- Médecins Sans Frontières/Ärzte ohne Grenzen: MSF International und MSF in Australien, Brasilien, Frankreich, Italien, Japan, Norwegen und den Vereinigten Staaten sowie die MSF Transformational Investment Capacity (MSF-TIC)
- Medicor Foundation, Liechtenstein
- Meena und Liaquat Ahamed, USA
- P B and K Family Foundation, USA
- Pharmaniaga, Malaysia
- Rockefeller Brothers Fund, USA
- Ronald L. Thatcher, USA
- Sandoz-Familienstiftung, Schweiz
- Sasakawa Peace Foundation, Japan
- Starr International Foundation, Schweiz
- Stavros Niarchos Foundation, USA
- Steve Rabin und Jonathan Winslow, USA
- The Broder Family Foundation, USA
- The Peter and Carmen Lucia Buck Foundation, USA
- The Robin O'Brien Fund, USA
- The Rockefeller Foundation (durch den „Next Century Innovators Award“), USA
- The Stainman Family Foundation, USA
- UBS Optimus Foundation, Schweiz
- Wellcome Trust, Großbritannien
- Zegar Family Fund, USA
- Anonyme Personen und Organisationen

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

E-Mail: dndi@dndi.org

dndi.org

DNDi AFRIKA

Tetezi Towers, 3rd Floor, George Padmore
Road, Kilimani, P. O. Box 21936-00505,
Nairobi, Kenia | Tel.: +254 20 3995 000

DNDi DRK

Avenue Milambo, no.4, Quartier Socimat,
Commune de la Gombe, Kinshasa,
Demokratische Republik Kongo
Tel.: +243 81 659 79 95

DNDi INDIEN

PHD House, 3rd Floor, 4/2 Siri Institutional
Area, New Delhi 110016, Indien
Tel.: +91 11 4550 1795

DNDi JAPAN

3F Parkwest Bldg, 6-12-1 Nishi-Shinjuku,
Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023, Japan
Tel.: +81 (0)3 6258 0303

DNDi LATEINAMERIKA

Rua São Jose, 70 - Sala 601 20010-020
Centro, Rio de Janeiro, Brasilien
Tel.: +55 21 2529 0400

DNDi SÜDOSTASIEN

L10-7, Menara Sentral Vista, 150, Jln Sultan
Abdul Samad, Brickfields 50470, Kuala
Lumpur, Malaysia | Tel.: +60 3 2716 4159

DNDi NORDAMERIKA

40 Rector Street, 16th Floor, New York,
NY 10006, USA | Tel.: +1 646 215 7076

DNDi SÜDAFRIKA

(gemeinsames Büro mit GARDP)

South African Medical Research Council
Francie van Zijl Drive, Parow Valley
Cape Town, 7501, Südafrika

-  facebook.com/dndi.org
-  linkedin.com/company/dndi
-  twitter.com/dndi
-  youtube.com/dndiconnect
-  instagram.com/drugsforneglecteddiseases
-  Abonnieren Sie den Newsletter von DNDi:
dndi.org/newsletter

Oktober 2019

Deutsche Übersetzung: Gitta Schlemme