

DNDi (Drugs for Neglected Disease initiative, www.dndi.org) wurde 2003 von sieben Partnern als gemeinnützige Nichtregierungsorganisation (NRO) gegründet: Ärzte ohne Grenzen, Indian Council of Medical Research, Kenyan Medical Research Institute, Malaysisches Gesundheitsministerium, Oswald Cruz Foundation (Brasilien), Institut Pasteur (Frankreich) und Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (WHO/TDR). Als gemeinnützige Forschungs- und Entwicklungs- (F&E) Organisation hat DNDi das Ziel, sichere, wirksame und erschwingliche Therapien für vernachlässigte Krankheiten bereitzustellen. In Ergänzung der F&E-Tätigkeit hat DNDi regionale krankheitsspezifische Plattformen initiiert, die Partner in Ländern, in denen diese Krankheiten endemisch sind, zusammenbringen, um Kapazitäten für die klinische Forschung aufzubauen. In Afrika wurden zwei Plattformen gegründet: die Leishmaniasis East Africa Platform (LEAP) und die HAT Platform. In Lateinamerika gründete DNDi die Chagas Platform. Das DNDi-Forschungsportfolio umfasst folgende Krankheiten: Humane Afrikanische Trypanosomiasis (HAT), Leishmaniose, Chagas, Wurmerkrankungen durch Fadenwürmer, Myzetome, Hepatitis C, Antimikrobielle Resistenzen, Schlangenbisse, Bilharziose, Dengue sowie COVID-19. 2020 beschäftigt DNDi 245 Mitarbeiter an acht Standorten weltweit. Aus dem Gesamtportfolio von DNDi umfasst die aktuelle BMBF-Förderung sieben Komponenten mit einem Fördervolumen von insgesamt 29,5 Mio. EUR für einen Zeitraum von sechs Jahren von 2016-2022:

Komponente 1: Auswahl von mindestens acht präklinischen Kandidaten für Leishmaniose und Chagas-Krankheit aus vier verschiedenen chemischen Klassen

Komponente 2: Entwicklung und Anwendung von Fexinidazole und SCYX-7158 als neue, einfache und patienten-orientierte orale Behandlung für Stadium 1 und 2 der Schlafkrankheit (HAT) sowie Stärkung der Forschungskapazitäten in HAT endemischen Ländern.

Komponente 3: Entwicklung von verbesserten Behandlungen und neuen innovativen Wirkstoffen für viszerale und kutane Leishmaniose sowie Stärkung der Forschungskapazitäten in endemischen Ländern.

Komponente 4: Entdeckung von neuen chemischen Substanzen und Entwicklung eines neuen Behandlungsschemas für die Chagas-Krankheit bei gleichzeitiger Stärkung der Forschungskapazitäten in endemischen Ländern.

Komponente 5: Entwicklung von vier klinischen Kandidaten für Filariosen bis hin zur Phase II, bis 2021 mindestens eine neue chemische Substanz in Phase III sowie Stärkung der Forschungskapazitäten in endemischen Ländern.

Komponente 6: Entwicklung von neuen Behandlungsstrategien für COVID-19 Patienten im Ressourcen-limitierten Kontext von Entwicklungs- und Schwellenländern, die durch frühzeitige Verabreichung die Zahl der schweren Krankheitsverläufe, die eine Krankenhausbehandlung erforderlich machen, reduzieren sollen.

Komponente 7: Explorative Tätigkeiten zur Erforschung neuer Ansätze zur Behandlung von Schlangenbissen, Denguefieber sowie Bilharziose.

FIND (Foundation for Innovative New Diagnostics, www.finddx.org) wurde im Jahre 2003 in Genf, Schweiz als gemeinnützige NRO gegründet, die durch innovative Diagnostiklösungen arbeitsassoziierte Krankheiten und vernachlässigte Tropenkrankheiten bekämpft. Hierbei ist die Organisation in der Entwicklung und Markteinführung von diagnostischen Geräten für folgende Krankheiten tätig: Tuberkulose (TB), HIV/AIDS, Malaria, HAT, Leishmaniose, Chagas, Buruli Ulkus, Hepatitis C, Ebola sowie COVID-19. 2020 beschäftigte FIND 179 Mitarbeiter/innen.

Aus dem Gesamtportfolio von FIND umfasst die aktuelle BMBF-Förderung vier Komponenten mit einem Fördervolumen von insgesamt 69,7 Mio. EUR für einen Zeitraum von fünf Jahren von 2017-2022:

Komponente 1: Verbesserung der Tuberkulose (TB) Diagnostik

- Verbesserte Verfügbarkeit von TB Diagnostik in Form einer Point-of-Care (POC) Plattform auf der primären Versorgungsebene
- Einfache und verbesserte TB-Diagnostik für Kinder durch ein innovatives molekulares „stool-kit“ (Diagnostik im Stuhl)
- Molekulare Schnelltests zur Bestimmung der Resistenzlage für frühzeitige und passende Therapie mit bestehenden bzw. neuen entwickelten Behandlungsregimes

Komponente 2: Verbesserung der Diagnose von Buruli Ulkus (BU)

- Anlegen einer „sample bank“ mit Gewebeproben von BU-Patienten in Zusammenarbeit mit BU-endemischen Ländern und der WHO. Gewebeproben sollen dabei möglichst wenig invasiv gewonnen werden;
- Anzucht von monoklonalen Antikörpern gegen das Protein MUL-3270;
- Untersuchung und Optimierung der Antikörper-Spezifität und -Sensitivität und Technologietransfer an einen Industriepartner (Alere/SD) zur Produktion von Prototypen;
- Evaluierung und Optimierung der Prototyp-Schnelltests.

Komponente 3: Lassa-Virus Diagnostik

- Entwicklung eines Schnelltests zur Bestimmung des Lassa-Virus
- Kapazitätsstärkung für Labore in Lassa-endemischen Ländern
- Aufbau einer Probandenbank

Komponente 4: COVID-19-Schnelltests und Unterstützung von Access to COVID-19 Tools Accelerator Diagnostics Pillar (ACT-A Dx)

- Entwicklung eines COVID-19 Antigen-Schnelltests sowie Unterstützung zur Produktion durch Hersteller in LMICs und für einen fairen Zugang zu den Tests in diesen Ländern
- Förderung von digitalen Ansätzen für eine Verknüpfung von Testergebnissen und Kontaktnachverfolgungs-Apps
- Unterstützung von ACT-A Dx Koordinationsaktivitäten.

IPM (International Partnership for Microbicides, www.ipmglobal.org) wurde 2002 in Silver Spring, USA als gemeinnützige NRO gegründet, um neue HIV-Präventionsmethoden zu entwickeln, die insbesondere Frauen in Entwicklungsländern selbstbestimmt anwenden können. IPM arbeitete dabei mit einer Reihe von pharmazeutischen Firmen zusammen, um erfolgversprechende Mikrobizide zur HIV-Prävention zu entwickeln. 2020 beschäftigte IPM 54 Mitarbeiter/innen.

Aus dem Gesamtportfolio von IPM umfasst die aktuelle BMBF-Förderung zwei Komponenten mit einem Fördervolumen von insgesamt 11,5 Mio. EUR für einen Zeitraum von sechs Jahren von 2016-2022:

Komponente 1: Zulassung für den monatlichen Dapivirin-Vaginalring

Als neue chemische Substanz muss Dapivirin die üblichen Zulassungsverfahren durchlaufen, bevor sie vermarktet werden kann. IPMs Strategie ist dabei, eine Zulassung der Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA, European Medicines Agency) zu erhalten, die sie 2020 erhielt. Eine positive Beurteilung der EMA erleichterte das WHO-Präqualifikationsverfahren (erfolgreich abgeschlossen Ende 2020), das wiederum für nationale Zulassungsverfahren in den Zielländern in Subsahara-Afrika hilfreich bzw. erforderlich ist. Aktuell arbeitet IPM an den Zulassungen in einer Reihe von Ländern insbesondere im südlichen Afrika Südafrika und weitere afrikanische Staaten, insbesondere Kenia, Malawi, Ruanda, Tansania, Uganda, Sambia und Zimbabwe (erste Zulassungen bereits erhalten). Die Einreichung eines Dossiers bei der US Food and Drug Administration (FDA) zur Zulassung ist ebenfalls geplant, um später US basierte Finanzierungsfazilitäten wie z.B. President's Emergency Plan for AIDS Relief (PEPFAR) nutzen zu können.

Komponente 2: Beschleunigung der Entwicklung des Drei-Monats Dapivirin Rings

Aufgrund des hohen zu erwartenden Verkaufspreises des Ein-Monatsrings (9 USD) soll die Entwicklung eines Drei-Monatsrings weiter vorangetrieben werden. Es ist zu erwarten, dass der Drei-Monatsring nur unwesentlich teurer und dadurch deutlich attraktiver in der Beschaffung wird.

MMV (Medicines for Malaria Venture, www.mmv.org) ist die führende PDP, die sich für die Erforschung, Entwicklung und Bereitstellung neuer und erschwinglicher Medikamente zur Behandlung von Malaria einsetzt. Seit der Gründung als gemeinnützige NRO 1999 in Genf, Schweiz hat MMV in Partnerschaft mit öffentlichen Einrichtungen und privaten Firmen das bislang größte Portfolio zur Malariabehandlung entwickelt, darunter sieben neue Medikamente, die derzeit zur Behandlung eingesetzt werden. MMV arbeitet in über 50 Ländern mit mehr als 400 Partnern aus Pharmaindustrie, Hochschulen, klinischen Studienstandorten und gemeinnützigen Organisationen zusammen. 2020 beschäftigte MMV 109 Mitarbeiter/innen.

Aus dem Gesamtportfolio von MMV umfasst die aktuelle BMBF-Förderung drei Komponenten mit einem Fördervolumen von insgesamt 12 Mio. EUR für einen Zeitraum von sechs Jahren von 2016-2022:

Komponente 1: Entdeckung neuer Wirkstoffkandidaten für Malariamedikamente

- Screening von Molekülen und Entwicklung von Wirkstoffkandidaten zur Deckung des notwendigen Bedarfs an Malariamedikamenten. bis 2022 sollen drei Leitstrukturen zur Verfügung gestellt werden.

Komponente 2: Translationale Medizin: Beschleunigte klinische Entwicklung von Arzneimittelkandidaten

- Klinische Entwicklung von zwei Wirkstoffkandidaten zum Einsatz zur Malariaprophylaxe bei Kindern in Regionen mit saisonaler Malaria.
- Überprüfung von Wirkstoffkandidaten auf spezifische toxische Wirkungen im Mutter-Kind-Bereich.

Komponente 3: Produktentwicklung: Forschung für neue Malariaprophylaktika und zu Nebenwirkungen bisher eingesetzter Medikamente bei Schwangeren und Kleinkindern sowie Kapazitätsförderung für klinische Studien in Afrika.

- Durchführung einer Phase IIa-Studie für die neu entwickelte chemische Substanz MMV-048 (eingestellt wegen bisher nicht beherrschbarer Nebenwirkungen)
- Durchführung von Fortbildungen zu Projektmanagement, Wartung und Reinigung von Studienstandorten und zur Implementierung von klinischen Studien
- Phase I Studien und Vorbereitung einer Phase II Studie für ein neues Kombinationsprophylaktikum in Regionen mit saisonalem Malariavorkommen
- Unterstützung bei der Erstellung eines Schwangerschaftsregisters in mehreren Staaten Afrikas zur Identifizierung und Typisierung von Folgeerscheinungen von Malariabehandlung bei Schwangeren und Kleinkindern.

PATH (www.path.org) hat sich aus einer Mitte der 70er Jahre in den USA gegründeten gemeinnützigen NRO entwickelt, die die Verbesserung des Zugangs zu Verhütungsmitteln unterstützte. Inzwischen ist PATH mit 1.380 Mitarbeiter/innen und Aktivitäten in über 70 Ländern vertreten. Als eine der größten PDPs ist PATH sehr breit aufgestellt und fördert die Entwicklung von Impfstoffen, Medikamenten, Diagnostik und medizinischen Geräten sowie Innovation zur Verbesserung von Gesundheitssystemen. Im Bereich der Impfstoffforschung gründete PATH 1999 die *Malaria Vaccine Initiative (MVI)* in Washington, USA, um die Entwicklung von Impfstoffen zum Schutz vor Malaria zu beschleunigen und einen schnellen Zugang in den betroffenen Ländern zu ermöglichen.

Aus dem Gesamtportfolio von PATH umfasst die aktuelle BMBF-Förderung drei Komponenten mit einem Fördervolumen von insgesamt 14,7 Mio. EUR für einen Zeitraum von sechs Jahren von 2017-2022:

Komponente 1: Phase IIb Studie (MAL094) an 5-17 Monate alten Kindern in Ghana und Kenia zur Optimierung von Dosierung und Verabreichungszeitpunkt (Impfschema)

Mit der Studie werden vier verschiedene Impfschemata an zwei Studienorten bei mittlerer (Ghana) bzw. hoher (Kenia) Malaria-Übertragungsrate an insgesamt 1.500 Kindern im Alter von 5-17 Monaten durchgeführt. Sie ist damit die entscheidende Studie zur Bestimmung eines optimalen Impfschemas für die Impfung bei Kindern. Die Studie beantwortet unter anderem auch die Fragen der EMA, ob eine vierte Impfdosis mit jährlicher Wiederauffrischung wirksamer ist als der bisherige Ansatz und ob das neue Impfschema mit ab der zweiten Dosis jeweils einer fraktionierten Dosierung ggf. ebenfalls wirksamer ist.

Komponente 2: Unterstudie (MAL095) zur Bestimmung des Genotyps des Parasiten, um zwischen Neuinfektion und bestehender, asymptomatischer Infektion zu unterscheiden

Mit dieser Unterstudie wird untersucht, ob der Impfstoff auch gegen asymptomatische *P. falciparum* Infektionen wirksam ist. Hierfür werden von den geimpften Kindern Blutproben entnommen und untersucht, ob sich darin Plasmodien nachweisen lassen. Durch die genotypische Bestimmung kann zwischen einer Neuinfektion nach Impfung oder einer bestehenden, asymptomatischen fortgesetzten Infektion trotz Impfung unterschieden werden.

Komponente 3: Phase IV Studie zur Evaluierung eines bivalenten HPV Impfstoffes sowie flankierende ökonomische Evaluierungsstudie

PATH unterstützt zwei chinesische Impfstoffhersteller bei der Entwicklung und Zulassung von bivalenten kostengünstigen HPV-Impfstoffen. Der BMBF Beitrag für PATH kofinanziert hierbei seit Anfang 2020 die Phase-IV Studie des Impfstoffes Cecolin des chinesischen Herstellers Inovax. Die bereits abgeschlossene Phase III Studie wurde ausschließlich in China durchgeführt, sodass die Fragestellung noch geklärt werden muss, ob der Impfstoff auch im Entwicklungsländkontext eine analoge Wirksamkeit aufweist. Innerhalb der Phase-IV Studie wird einerseits die Wirksamkeit des Impfstoffes in Bangladesch und Ghana überprüft und parallel eine flankierende Studie zur Ermittlung der Kosten-Effektivität in spezifischen Staaten durchgeführt.

TB Alliance (Global Alliance for TB Drug Development, www.tballiance.org) ist eine im Jahre 2000 in New York, USA gegründete gemeinnützige NRO, die sich der Erforschung und Entwicklung besserer, schneller wirksamer und erschwinglicher Medikamente gegen Tuberkulose (TB) widmet. Der hohe Assoziationsgrad von TB und Armut (98% der TB-Erkrankungen in Entwicklungs- und Schwellenländern) und fehlende kommerzielle Anreize für Forschung und Entwicklung im Bereich Tuberkulose haben dazu geführt, dass es bis zur Gründung von TB Alliance praktisch keine neuen TB-Medikamente in Entwicklung gab. Gegenwärtig koordiniert TB Alliance die historisch größte TB-Medikamenten-Pipeline von über 20 Wirkstoffkandidaten in unterschiedlichen Entwicklungsstadien. 2020 beschäftigte TB Alliance 54 Mitarbeiter/innen.

Aus dem Gesamtportfolio von TB Alliance umfasst die aktuelle BMBF-Förderung drei Komponenten mit einem Fördervolumen von insgesamt 23 Mio. EUR für einen Zeitraum von sechs Jahren von 2016-2022:

Komponente 1: Phase III Studie zur Registrierung der Kombinationstherapie BPaL

Die NIX-Studie ist eine nicht-verblindete (open-label) Phase-III-Studie und der wichtigste Schritt zur Registrierung einer neuen Behandlungsmöglichkeit von XDR-TB-Patienten sowie MDR-TB-Patienten nach erfolgloser Therapie. Um diese Patientengruppen erfolgreich zu behandeln, sollen die drei Wirkstoffe Bedaquilin (B), Pretomanid (Pa) und Linezolid (L) eingesetzt werden, für die keine Resistenzen bekannt sind. Während für alle drei Medikamente in klinischen Studien eine signifikante Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte, ist die NIX-Studie die erste Studie für die Kombinationstherapie.

Komponente 2: Entwicklung und Registrierung der Vierfach-Kombinationstherapie BPaMZ (Bedaquilin, Pretomanid, Moxifloxacin und Pyrazinamid)

Diese Komponente beinhaltet eine Studie zur Vorbereitung der Registrierung der 4-fach-Kombinationstherapie BPaMZ. Diese Therapie ist geeignet für Patienten mit medikamentensensitiver („normaler“) TB, wie auch einen Teil der MDR-TB-Patienten. Das BPaMZ-Therapie-Regime hat das Potential, die Behandlung medikamentensensitiver TB-Patienten um mindestens zwei Monate, bei MDR-TB-Patienten um 18 Monate zu verkürzen. Die BPaMZ-Registrierungsstudie baut auf drei früheren Phase-II-Studien sowie einer Phase-III-Studie auf und umfasst verschiedenen Studienorte in Afrika, Osteuropa, Asien und Lateinamerika. Ziel der Studie ist eine erfolgreiche Registrierung im Jahre 2021. Falls erfolgreich, könnte die TB-Behandlung revolutioniert werden: erste ausschließlich orale Behandlung, massiv verkürzte Behandlungszeiten und für normale wie MDR-TB gleichermaßen einsetzbar.

Komponente 3: Entdeckung neuer Wirkstoffe aus der Gruppe der Oxazolidinone

Linezolid hat – insbesondere bei längerer Anwendung - toxische Nebenwirkungen. Aus diesem Grunde koordiniert TB Alliance ein F&E-Programm zur Identifizierung eines alternativen Wirkstoffs aus der Gruppe der an sich hoch anti-TB-wirksamen Oxazolidinone. Gegenwärtig sind mehrere Kandidaten in verschiedenen Entwicklungsphasen.