

DNDi wurde 2003 von 7 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. 2016 beschäftigt DNDi 178 Mitarbeiter an acht Standorten weltweit. Die F&E-Aufwendungen lagen 2016 bei 37,3 Mio. EUR.

Das DNDi Forschungsportfolio umfasst folgende Krankheiten: Humane Afrikanische Trypanosomiasis (HAT), Leishmaniose, Chagas, Wurmerkrankungen durch Fadenwürmer, Myzetome, Hepatitis C, Antimikrobielle Resistenzen

Aus dem Gesamtportfolio von DNDi umfasst die aktuelle BMBF-Förderung fünf Komponenten mit einem Fördervolumen von insgesamt 10 Mio. EUR für einen Zeitraum von fünf Jahren von 2016-2021:

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.



FIND – Foundation for Innovative New
Diagnostics
www.finddx.org

KFW

FIND wurde im Jahre 2003 in Genf, Schweiz als gemeinnützige NRO gegründet, die durch innovative Diagnostiklösungen armutsassoziierte 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 und Ebola.

Aus dem Gesamtportfolio von FIND umfasst die aktuelle BMBF-Förderung zwei Komponenten mit einem Fördervolumen von insgesamt 4.704.550 EUR für einen Zeitraum von 5 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

- 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;
- Anzüchtung von monoklonalen Antikörpern gegen das *M. ulcerans*-spezifische 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.



INTERNATIONAL
PARTNERSHIP FOR
MICROBICIDES

IPM – International Partnership for
Microbicides
www.ipmglobal.org

KFW

IPM 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 erfolversprechende Mikrobizide zur HIV Prävention zu entwickeln.

Aus dem Gesamtportfolio von IPM umfasste die ursprüngliche BMBF-Förderung drei Komponenten mit einem Fördervolumen von insgesamt 10 Mio. EUR für einen Zeitraum von fünf Jahren von 2016-2021: Komponente 1: Zulassung für den monatlichen Dapivirin-Vaginalring; Komponente 2: Entwicklung eines 3-Monats-Dapivirin-Vaginalrings; Komponente 3: Entwicklung weiterer ARV-basierter Mikrobizide, einschließlich der Entwicklung eines ARV-Kombinations-Vaginalrings

Aufgrund erhöhter Komplexität und zusätzlicher Erfordernisse bei der Zulassung des Dapivirin-Vaginalrings bei gleichzeitig reduzierter Mittelverfügbarkeit bat IPM Ende 2017 darum, die BMBF-Fördermittel einerseits auf die Komponente 1, d.h. den regulatorischen Zulassungsprozess für den monatlichen Dapivirin-Vaginalring, zu fokussieren und andererseits den Förderzeitraum von 5 auf 3 Jahre zu verkürzen. Dem stimmte das BMBF Anfang Januar 2018 zu.

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. Eine positive Beurteilung der EMA erleichtert das WHO-Präqualifikationsverfahren, das wiederum für nationale Zulassungsverfahren in den Zielländern in Subsahara-Afrika hilfreich bzw. erforderlich ist. In einem zweiten Schritt soll daher die WHO-Präqualifikation erfolgen und daraufhin die Einreichung des Dossiers an das Medicines Control Council (MCC) in Südafrika und weitere afrikanische Staaten, insbesondere Kenia, Malawi, Ruanda, Tansania, Uganda, Sambia und Zimbabwe. 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.

MMV 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.

Aus dem Gesamtportfolio von MMV umfasst die aktuelle BMBF-Förderung drei Komponenten mit einem Fördervolumen von insgesamt 7.512.450 EUR für einen Zeitraum von fünf Jahren von 2016-2021:

Komponente 1: Entdeckung neuer Wirkstoffkandidaten für Malariamedikamente

Ziel dieses Projekts, das in Zusammenarbeit mit Merck KGaA und Prof. Kelly Chibale (Universität Kapstadt) in Südafrika stattfindet, ist es, bis 2021 einen neuen Arzneimittelkandidaten zu entwickeln, der die von MMV erstrebten Kandidatenprofile (Target Candidate Profiles, TCP) für Afrika erfüllt. Mit neuen Wirkstoffklassen soll die asexuelle Form des Parasiten abgetötet und der Malariaübertragungszyklus unterbrochen werden. Weiterhin trägt das Projekt zur Förderung und Verbesserung von Forschungskapazitäten der beteiligten Forschungsgruppen an den Universitäten in Ghana, Kenia und Kamerun bei.

Komponente 2: Translationale Medizin: Beschleunigte klinische Entwicklung von Arzneimittelkandidaten

Das Projekt in Partnerschaft mit der Universität Tübingen soll eine schnellere und kosteneffizientere Entwicklung neuer Malariamedikamente zum Schutz gefährdeter Bevölkerungsgruppen erzielen. Gemeinsam mit Prof. Dr. Peter Kremsner und Prof. Dr. Benjamin Mordmüller der Universität Tübingen verwendet MMV das Modell der kontrollierten menschlichen Malariainfektion mit Sporoziten, um die Wirksamkeit verschiedener von MMV entwickelten Molekül-Komponenten (MMV048, P218 und M5717) zu bewerten. Die Forschungsgruppe an der Universität Tübingen überträgt Malariaerreger in gesunde Freiwillige durch eine direkte intravenöse Injektion von Sporoziten, der Form des Malariaparasiten, die durch Moskitos übertragen wird. Da die Teilnehmer keine natürlichen Abwehrkräfte gegen den Parasiten haben, eignen sie sich besser, um mögliche Reaktionen in afrikanischen Kindern vorzusagen, als afrikanische Erwachsene, die einen Immunschutz besitzen.

Komponente 3: Produktentwicklung: Kapazitätenförderung für klinische Studien in Afrika und MMV048 Phase IIa

Die neue chemische Substanz MMV048 wurde in Partnerschaft mit MMV und einem internationalen Team unter der Leitung von Prof. Kelly Chibale von der Universität Kapstadt (UCT) in Südafrika entdeckt und entwickelt. MMV048 ist ein selektiver Inhibitor der plasmodialen PI4-Kinase, der gegen alle Phasen des parasitären Lebenszyklus aktiv ist. 2014 wurde der Wirkstoff in einer Phase-I-Studie an der UCT erstmalig an gesunden Probanden in Afrika getestet. Der Wirkstoff erwies sich als gut verträglich und wurde für die weitere klinische Entwicklung freigegeben.

PATH 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 rund 1.600 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 MVI umfasst die aktuelle BMBF-Förderung zwei Komponenten mit einem Fördervolumen von insgesamt 7.783.000 EUR für einen Zeitraum von fünf Jahren von 2017-2021:

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

In Zusammenarbeit mit GSK hat PATH/MVI eine Wirksamkeitsstudie Phase IIb (MAL094) entworfen, um den Fragen der EMA nachzugehen. Die Studie wird vier verschiedene Impfschemata evaluieren und an zwei Studienorten mit mittlerer (Agogo, Ghana) und hoher (Siaya, Kenia) Malaria-Übertragungsrate an insgesamt 1.500 Kindern im Alter von 5-17 Monaten durchgeführt. Hauptziel der Studie ist es, zu bestimmen, ob eine geringer dosierte dritte Impfdosis zu einem größeren Impfschutz führt als das Standard-Impfschema mit drei vollen Dosen über zwölf Monate. Desweiteren dient die Studie zur Bestimmung der Wirksamkeit gegen bereits bestehende *P. falciparum* Infektionen, zur Gewinnung weiterer Daten hinsichtlich der Sicherheit des Impfstoffs und zum besseren Verständnis der Immunreaktion, die durch die Impfung ausgelöst wird; dies könnte zur Weiterentwicklung des Impfstoffes beitragen.

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

In die o.g. Phase-IIb-Studie (MAL094) ist eine Unterstudie eingebettet, die klären soll, ob der Impfstoffkandidat RTS,S auch das Potential besitzt zur Eliminierung des Malaria-Parasiten beizutragen. In Zusammenarbeit mit GSK und der Harvard T.H. Chan School of Public Health 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 der Malaria-Parasit nachweisen lässt. Falls ja, wird durch die genotypische Bestimmung festgestellt, ob es sich um eine Neuinfektion nach Impfung oder eine bestehende, asymptomatische Infektion handelt. Außerdem wird die Impfwirksamkeit in den ersten zwölf Monaten nach Impfung der dritten Dosis gegen die erste Neuinfektion und gegen alle in dem Zeitraum auftretenden Neuinfektionen verglichen.

Die Laufzeit beider Studien ist auf sechs Jahre angelegt (2017-2022), wobei die BMBF-Förderung die ersten fünf Studienjahre unterstützt.



TB ALLIANCE

TB Alliance – Global Alliance for TB Drug
Development
www.tballiance.org

KFW

TB Alliance 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.

Aus dem Gesamtportfolio von TB Alliance umfasst die aktuelle BMBF-Förderung drei Komponenten mit einem Fördervolumen von insgesamt 10 Mio. EUR für einen Zeitraum von fünf Jahren von 2016-2021:

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 medikamenten-sensitiver („normaler“) TB, wie auch einen Teil der MDR-TB-Patienten. Das BPaMZ-Therapie-Regime hat das Potential, die Behandlung medikamenten-sensitiver 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.