

Miltefosin – Eine Fallstudie, wie öffentliche Erfindungen für arme Länder verfügbar gemacht werden können

Christian Wagner-Ahlf und Jennyfer Wolf, Bielefeld

Die Entwicklungsgeschichte von Miltefosin, dem ersten oralen Medikament zur Behandlung der viszeralen Leishmaniose, wurde mit Interviews und Literaturrecherche analysiert. Leishmaniose ist vor allem in armen Ländern endemisch. Die Geschichte der Entwicklung von Miltefosin zeigt exemplarisch den Erfolg, ein Medikament aus einer deutschen öffentlichen Forschungseinrichtung für arme Länder verfügbar zu machen. Das Medikament wurde in einem etwa 20 Jahre dauernden Prozess von der Grundlagenforschung bis zur Zulassung gebracht. Die Beteiligung öffentlich finanzierter Forschung war in allen Schritten von Bedeutung. Trotz fehlenden kommerziellen Anreizes beteiligten sich auch industrielle Akteure. Günstige Preise machen das Medikament heute für Entwicklungsländer bezahlbar.

Schlüsselwörter: Miltefosin, Leishmaniose, öffentliche Forschung, Product Development Partnership, vernachlässigte Krankheit

Chemother J 2010;19:63–9.

Miltefosin ist das erste oral anwendbare Medikament zur Behandlung der Leishmaniose und das erste Medikament für eine Tropenkrankheit, das in der jüngeren Vergangenheit in einem öffentlich finanzierten Labor in Deutschland entwickelt wurde. Deshalb eignet sich Miltefosin sehr gut als Fallbeispiel, um den Wert öffentlicher Forschung für die Arzneimittelversorgung zu untersuchen. Die forschungs- und entwicklungspolitische Diskussion um eine bessere Arzneimittelversorgung in Entwicklungsländern ist gerade in der letzten Zeit neu entfacht.

Leishmaniose gehört zu den so genannten vernachlässigten Krankheiten. Diese sind durch drei Merkmale gekennzeichnet:

1. Sie betreffen vor allem arme Länder.
2. Sie betreffen viele Menschen (im Unterschied zu den „seltenen Erkrankungen“).
3. Es gibt nur unzureichende Therapiemöglichkeiten, da der kommerzielle Anreiz zur Medikamentenentwicklung fehlt.

Worin besteht die Motivation für die einzelnen Akteure, ein Medikament für eine derart „unlukrative“ Krankheit zu entwickeln? Wie funktioniert hier eine sinnvolle Zusammenarbeit zwischen Universitäten, Instituten, Organisationen und Pharmaunternehmen? Die langwierige Entwicklung eines Arzneimittels ist in der Regel in zwei Abschnitte unterteilt: die initiale produktferne Grundlagenforschung in öffentlichen Laboren, darauf folgend die produktnahe klinische Entwicklung durch die Pharmaunternehmen. Die erfolgreiche Entwicklung von Miltefosin zeigt, dass solch eine strikte Trennung nicht immer nötig und sinnvoll ist, sondern dass öffentliche (z.B. Universitäten) und private (kommerzielle) Akteure vielfältig interagieren. In diesem

Zusammenhang soll zusätzlich die Finanzierung, die Regelung der Eigentumsrechte und die Gestaltung des Preises erläutert werden.

Methodik

Mit einer Literaturrecherche (PubMed) wurden die relevanten Fachpublikationen zu Miltefosin identifiziert. Eine verfeinerte Stichwortsuche über eine gängige Suchmaschine (Google) lieferte Pressemitteilungen und Zeitungsberichte über die Entwicklungsgeschichte. Entscheidend waren Interviews im November und Dezember 2009 mit den Schlüsselpersonen der Miltefosin-Entwicklung: Hansjörg Eibl vom Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen, Clemens Unger von der Universität Freiburg, Simon Croft von der London School of Hygiene and Tropical Medicine London und Jürgen Engel vom Pharmaunternehmen Æterna Zentaris in Frankfurt.

Leishmaniose: Krankheit, Verbreitung, Therapie

Leishmaniose ist eine von Protozoen der Gattung *Leishmania* hervorgerufene Erkrankung, die durch den Biss von infizierten Phlebotomen (Schmetterlingsmücken) übertra-

Dr. rer. nat. Christian Wagner-Ahlf, Dr. med. Jennyfer Wolf, BUKO Pharma-Kampagne/ Gesundheit und Dritte Welt e. V., August-Bebel-Straße 62, 33602 Bielefeld, E-Mail: cwagner@bukopharma.de
Eingang des Manuskripts: 10. Februar 2010

gen wird. In Abhängigkeit von der Spezies (z. B. *Leishmania [L.] tropica* oder *major* als Erreger der kutanen Leishmaniose oder *L. donovani* oder *infantum* als Erreger der viszerale Leishmaniose) und der Immunantwort des Infizierten kommt es zu Manifestationen an Haut, Schleimhaut oder inneren Organen.

Die jährliche Zahl der an viszeraler Leishmaniose (VL, auch Kala Azar) neu Erkrankten wird auf 500 000 geschätzt. Die viszerale Leishmaniose betrifft vor allem arme Bevölkerungen in Afrika, Südamerika, Asien, aber auch in den Mittelmeerländern, die in dicht besiedelten Gebieten leben und in einem schlechten Ernährungszustand sind. Zunehmend sind HIV-Positive betroffen.

Die klassischen Symptome sind Fieber, Hepatosplenomegalie und Panzytopenie. Unbehandelt ist die viszerale Leishmaniose mit einer hohen Letalität (> 90%) verbunden.

Aktuell werden folgende Medikamente eingesetzt: fünfwertige Antimonverbindungen, Amphotericin B, liposomales Amphotericin B, Paromomycin und Miltefosin.

Antimonverbindungen und Amphotericin B haben erhebliche Nebenwirkungen. Wegen der ausschließlich parenteralen, über mehrere Wochen dauernden Gabe muss die Behandlung im Krankenhaus stattfinden und verursacht schon allein dadurch hohe Kosten. Hinzu kommt eine teilweise dramatische Resistenzentwicklung gegen Antimonverbindungen [6]. Liposomales Amphotericin B ist, wenn auch besser verträglich, sehr teuer [39].

Miltefosin hat sich sowohl durch seine gute Wirksamkeit als auch durch sein günstiges Nebenwirkungsprofil und die Möglichkeit der oralen Gabe bewährt [3, 21].

Die Geschichte: Vom Wirkstoff zur Zulassung

Der Wirkstoff Miltefosin (Hexadecylphosphocholin) wurde voneinander unabhängig in zwei Laboratorien synthetisiert: im Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie (Göttingen) und beim Pharmaunternehmen Burroughs Wellcome. Während die Göttinger Forschung zuerst auf die Behandlung bösartiger Tumoren ausgerichtet war, entstand Miltefosin bei der Industrie im Rahmen der Suche nach entzündungshemmenden Wirkstoffen. Diese beiden Stränge sollten erst später in die Behandlung der Leishmaniose münden.

Entwicklung als Krebsmedikament

Ausgangspunkt für den Göttinger Biochemiker Hansjörg Eibl war seine Forschung an Phospholipiden, die wichtige Bausteine der Zellmembran sind. Eibl synthetisierte unterschiedliche Phospholipide, um den Zusammenhang von Struktur und Eigenschaft zu untersuchen. Die Substanzen wurden an schnell wachsenden Krebszellen auf ihre Wirkung auf die Zellmembran getestet. Die erstaunliche Wirkung von Miltefosin motivierte zu weiteren Untersuchungen, ob diese Substanz als Krebsmedikament geeignet sei. Die medizinische Anwendung von Miltefosin als onkologisches Medikament wurde 1986 zum Patent angemeldet [18]. Die chemische Struktur an sich war nicht patentierbar, da deren Synthese bereits 1958 beschrieben worden war

[23]. Daraufhin prüfte Eibl in enger Kooperation mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg die Wirkung von Miltefosin zuerst in Tiermodellen und dann in der klinischen Anwendung. Überraschenderweise konnten die Substanzen sogar oral eingesetzt werden. Miltefosin wurde durch den damaligen Assistenzarzt Clemens Unger an der Universitätsklinik Göttingen bei Brustkrebspatientinnen mit Hautmetastasen erprobt.

In der Zwischenzeit war der Chemiker Jürgen Engel beim Pharmaunternehmen Asta Medica auf Miltefosin aufmerksam geworden (ab 2004 Æterna Zentaris). Engel wollte ursprünglich die verwandte Substanz Edelfosin weiter entwickeln, die ebenfalls unter Mitarbeit von Eibl Jahre zuvor am Max-Planck-Institut für Immunbiologie in Freiburg synthetisiert worden war. Der Plan scheiterte allerdings daran, dass Edelfosin bereits mit einer Exklusivlizenz an die Behringwerke vergeben war. Deshalb sicherte sich Engel eine Exklusivlizenz für Miltefosin. Doch das Projekt stand schnell vor dem Aus: Als Asta Medica den Wirkstoff standardmäßig an einem Schweinehaut-Modell testete, erwies sich Miltefosin als wenig verträglich. Da aber aus der Göttinger Forschung schon umfangreiche klinische Daten zur Verträglichkeit beim Menschen vorlagen, wurde das Projekt dennoch fortgeführt. In den folgenden Jahren entwickelte sich eine Forschungs Kooperation zwischen der Universitätsklinik Göttingen, dem Max-Planck-Institut und dem Pharmaunternehmen. 1992 wurde Miltefosin als Miltefosin[®] zur lokalen Therapie von Hautmetastasen bei Brustkrebspatientinnen zugelassen [7]. Die Entwicklung einer oralen Gabe von Miltefosin in der Onkologie wurde später aufgrund der ausgeprägten Nebenwirkungen bei Langzeitanwendung eingestellt.

Entwicklung als Medikament gegen Leishmaniose

Eine parallele, anders verlaufende Entwicklung nahm 1984/85 bei dem britisch-amerikanischen Pharmaunternehmen Burroughs Wellcome ihren Anfang [14]. Miltefosin wurde in einem US-amerikanischen Labor von Bill Pendergast und Joseph Chan synthetisiert. Bei einem Treffen, bei dem die Chemiker ihre neuen Verbindungen vorstellten, wurde der in London arbeitende Simon Croft auf Miltefosin als potenzielles Medikament gegen Leishmaniose aufmerksam. Erste Tests *in vitro* und *in vivo* (Mausmodell) zeigten eine Wirksamkeit [13]. Wegen der nach parenteraler Gabe toxischen Nebenwirkungen wurde allerdings die weitere Erprobung zunächst beendet. Nachdem die tropenmedizinische Abteilung des Pharmaunternehmens aufgrund Unrentabilität geschlossen worden war [44, 45] und Croft an die London School of Hygiene and Tropical Medicine gewechselt hatte, erhielt er die Erlaubnis, die (als kommerziell uninteressant erachteten) Ergebnisse seiner Forschung zu veröffentlichen. Crofts Publikation mit den Daten zu Miltefosin erschien 1987 [13].

Die zur gleichen Zeit in Göttingen an der Anwendung von Miltefosin als Zytostatikum arbeitenden Wissenschaftler Eibl und Unger wurden hierdurch erstmals auf die Möglichkeit einer Anwendung bei Leishmaniose aufmerksam. Ein Assistenzarzt von Unger, der sich für Malariaforschung interessierte, wurde mehr oder weniger überredet, sich der Leishmaniose zu widmen. Als Tierversuche erfolgreich

verliefen [25], schlug Engel den Göttinger Wissenschaftlern vor, sich an die Weltgesundheitsorganisation zu wenden und eine Zusammenarbeit anzubieten. Dort stieß man jedoch zunächst auf Desinteresse. Asta Medica erhielt zusätzlich zur Entwicklung als onkologisches Medikament eine Lizenz für die Entwicklung einer Leishmaniose-Therapie.

WHO wird involviert

1991 begann Croft schließlich eine Forschungskoope-ration mit der WHO (genauer mit TDR, dem Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases) zum Screening von Wirkstoffen zur Behandlung bei VL. Zwischen 1992 und 1994 wurden im Tierversuch vier bisher in der onkologischen Prüfung befindliche Verbindungen auf ihre Wirksamkeit geprüft. TDR lud 1994 die Hersteller der vier Wirkstoffe nach Genf, um das weitere Vorgehen zu planen. Nur Boehringer Mannheim und Asta Medica zeigten Interesse, schließlich wurde Miltefosin für die Durchführung klinischer Studien ausgewählt. 1995 wurde ein Kooperationsvertrag zwischen TDR und Asta Medica geschlossen. Da der Vertrag selbst geheim ist, sind nur einige Eckpunkte bekannt [22]. Die Kooperation wurde auf viszerale Leishmaniose beschränkt, die Zulassung sollte in Deutschland (Sitz von Asta Medica) und in Indien (stark von VL betroffen) beantragt werden. Der Pharmakonzern sollte für die Herstellung der Testmedikamente und die präklinischen Studien, TDR für die klinischen Studien verantwortlich sein. Im Fall einer Zulassung sollten Phase-IV-Feldstudien klären, wie Miltefosin in die VL-Behandlungsprogramme in Indien, Bangladesh und Nepal integriert werden könne. Die Aufteilung der Kosten wurde nicht detailliert geregelt, sondern phasenweise ausgehandelt [19].

Klinische Studien in Indien

In Zusammenarbeit mit der Cornell University (New York) wurde eine kleine Pilotstudie durchgeführt [40, 35]. Für die klinischen Studien in Indien wurde 1996 eine Arbeitsgruppe (Task Force) gegründet, an der neben Vertretern von Asta Medica und TDR vor allem indische Leishmaniose-Experten (T. K. Jha, C. L. Thakur, S. Sundar) beteiligt waren.

In der Region Bihar (nordöstliches Indien an der Grenze zu Nepal) betrieben diese und TDR aufgrund ausgeprägter Resistenzentwicklungen gegen Antimonverbindungen bereits seit Anfang der 1980er Jahre eigene Forschung zur Leishmaniose (u. a. klinische Studien mit Amphotericin und Paromomycin) [14].

Es folgten Phase-II-Studien zu Dosisfindung [36] und Behandlungsdauer [37] sowie eine multizentrische Studie [24]. Schließlich wurde in einer weiteren multizentrischen Phase-III-Studie Miltefosin mit der bisherigen Standardtherapie (Amphotericin B) verglichen [38]. Das Rajendra Memorial Research Institute of Medical Sciences in Bihar wurde mit Hilfe von TDR und dem Indian Council of Medical Research ausgebaut und zu einem Ort weiterer klinischer Studien [40].

2002 wurde Miltefosin in Indien für die Leishmaniosebehandlung von Erwachsenen zugelassen [40]. Die Registrierung in Deutschland erfolgte 2004 [46]. In diesem Jahr wurde auch die Anwendung bei Kindern zugelassen [4]. Es

folgte die Zulassung in weiteren Ländern (z. B. in Südamerika).

Die Forschungsaktivitäten in Indien wurden dazu genutzt, die Behandlungsmöglichkeiten selbst zu verbessern. Mit Unterstützung der WHO wurde im Rahmen der klinischen Studien in vier Krankenhäusern Personal für die Leishmaniose-Behandlung ausgebildet [41].

Zukunft: Kombinationspräparate

Erste Versuche mit einer Kombination von Miltefosin und Amphotericin B wurden von Sundar in Indien durchgeführt [19]. Aber auch Croft führte seine Grundlagenforschung zur Leishmaniose fort und beschäftigte sich dabei mit Kombinationstherapien [12]. Dies war besonders im Hinblick auf in vitro leicht zu erzeugende Resistenzen bei Miltefosin-Monotherapie wichtig. In einem EU-Projekt [10] wurden gemeinsam mit Æterna Zentaris erneut Wirkstoffe auf die Eignung gegen Leishmaniose und andere Tropenkrankheiten getestet.

Im Jahr 2004 ließ sich Croft von der London School of Hygiene and Tropical Medicine freistellen, um als Direktor für Forschung und Entwicklung nach Genf zur neu gegründeten *Drugs for Neglected Diseases Initiative (DNDi)* zu gehen. Dieser Forschungsverbund war speziell zur Entwicklung von Medikamenten für vernachlässigte Krankheiten gegründet worden. In diesem Zusammenhang wurden Kombinationstherapien erprobt, die über einen kürzeren Zeitraum appliziert werden können (< 10 Tage), dadurch den Selektionsdruck mindern und kostengünstiger sind [8, 11, 28]. DNDi initiiert aktuell Studien in Indien und Afrika (z. B. Kombinationstherapien mit Paromomycin, Amphotericin B, Miltefosin) [16].

Motivation der Beteiligten

Leishmaniose ist eine typische vernachlässigte Krankheit [15]. Vor allem in den 70er, 80er und 90er Jahren haben sich die Pharmaunternehmen fast vollständig aus der tropenmedizinischen Forschung zurückgezogen [22]. Wie kam es, dass dennoch ausgerechnet in dieser Phase umfangreiche Grundlagenforschung zur Leishmaniose betrieben wurde und schließlich ein Pharmaunternehmen ein Medikament gegen diese auf den Markt brachte? Eine nähere Betrachtung der einzelnen Akteure im Entwicklungsprozess zeigt die Vielschichtigkeit der Beweggründe.

Die öffentliche Wissenschaft

Hansjörg Eibl vom Göttinger Max-Planck-Institut sieht sich selbst als Grundlagenforscher, der systematisch die Zusammenhänge von Struktur, Eigenschaften und Wirkung im Körper untersucht [17]. Zur Leishmanioserforschung sei er ebenso zufällig gekommen wie zur Krebsforschung. Die Erfahrung, dass die Anwendung seiner Forschungsergebnisse wichtige Beiträge zur Krankheitsbekämpfung leiste, habe aber dazu geführt, dass er sich gezielt der Anwendungsverbesserung zuwandte [27].

Simon Crofts Engagement und Interesse für tropische Krankheiten war durch sein Studium an der Liverpool School of Tropical Medicine entstanden [12]. Heute ist Croft

an der London School of Hygiene and Tropical Medicine Leiter der Abteilung für Infektions- und Tropenkrankheiten.

Die Pharmaunternehmen

Das Pharmaunternehmen Burroughs Wellcome hat eine gewisse Tradition in der Tropenmedizin. Motiviert durch eigene Reiseerfahrungen, hatte der Firmengründer Henry Wellcome 1902 ein Labor für tropenmedizinische Forschung im Sudan gegründet [43]. Diese Forschungsrichtung wurde beibehalten, bis das Unternehmen in den 1980er Jahren umstrukturiert und teilweise an die Börse gebracht wurde. Die tropenmedizinische Forschung löste man als nicht profitabel auf. Damit entsprach das Unternehmen der damaligen allgemeinen Linie in der Pharmaindustrie. Heute ist Burroughs Wellcome in dem Konzern GlaxoSmithKline (GSK) aufgegangen. Die tropenmedizinische Forschung wurde wieder aufgenommen. Das deutsche Pharmaunternehmen Asta Medica war in den 80er Jahren unter anderem in der onkologischen Forschung tätig. Wie beschrieben, wurde die Forschung zur Leishmaniose maßgeblich von Jürgen Engel, dem damaligen Leiter für Forschung und Entwicklung, betrieben und unterstützt. Engel begründet sein Engagement vor allem mit der medizinischen Notwendigkeit. Der wissenschaftliche Beirat der Degussa, der damaligen Muttergesellschaft von Asta Medica, habe dem Projekt Rückendeckung gegeben. Laut Engel wäre die Leishmanioseforschung ohne die bereits vorhandene umfangreiche Erfahrung mit Miltefosin aus der Krebsforschung aber kaum durchsetzbar gewesen. Das Projekt sei als imagefördernd gesehen worden, und man habe durchaus auch Hoffnung auf kommerzielle Erfolge gehabt.

Auch aufgrund von Firmenfusionen war das Projekt mehrmals in Gefahr: Miltefosin wurde 2001 an die Ausgründung Zentaris übertragen, Zentaris wiederum 2002 an Aeterna (heute Aeterna Zentaris) verkauft. Das gab Anlass zur Sorge, das Leishmaniose-Projekt würde als kommerziell nicht relevant beendet [22]. Dank dem Engagement von Engel und anderen konnte das Projekt über einige Krisen hinweg gerettet werden.

Die WHO/TDR

Krankheitsbekämpfung gehört zu den genuinen Aufgaben der Weltgesundheitsorganisation. Für Tropenkrankheiten wurde 1976 ein eigenes Programm gegründet, das *Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR)*. Dieses wird von UNICEF, UNDP (United Nations Development Programme), Weltbank und WHO finanziert und definierte seine Aufgabe ursprünglich in der Grundlagenforschung und nicht in der Arzneimittelentwicklung. Als sich allerdings in den 80er Jahren die Pharmaunternehmen aus der Tropenforschung zurückzogen, begann TDR eigene Forschung in armen Ländern [41].

In diesem Zusammenhang ist auch die Kooperation mit TDR während der klinischen Studien zu Miltefosin Mitte der 90er Jahre in Indien zu sehen. Die Bildung eines „Product Development Teams“ (Arbeitsgruppe zur Produktentwicklung) 1996 steht beispielhaft für eine neue Art der Zusammenarbeit in der Medikamentenentwicklung. Das Konzept der Partnerschaft von öffentlichen (wie Universitäten, Max-Planck-Instituten, WHO) und privaten (Pharmaunterneh-

men) Akteuren führte erstmalig um die Jahrtausendwende zur Entstehung von Forschungsverbänden, so genannten „Product Development Partnerships“.

DNDi

Die *Drugs for Neglected Diseases Initiative (DNDi)* ist einer dieser nichtkommerziellen Forschungsverbände. DNDi wurde 2003 von mehreren öffentlichen Forschungseinrichtungen gemeinsam mit der WHO gegründet. DNDi ist heute federführend bei der Entwicklung von Kombinationspräparaten in der Leishmaniosebehandlung.

Öffentliche und industrielle Forschung: die Rollenverteilung

Unter forschungspolitischen Gesichtspunkten ist es interessant, wie die Rollen zwischen öffentlich finanzierter Forschung und Pharmaunternehmen verteilt waren. Ursprünglich aus den USA stammt die These von einer Aufgabentrennung in öffentliche Grundlagenforschung und private Anwendungsforschung (Vannevar-Bush-Postulat [9]). Auch in der bundesdeutschen Forschungsförderung ist vorgesehen, Projekte nur so weit zu fördern, bis sie für eine kommerzielle Übernahme (z. B. durch ein Pharmaunternehmen) zur weiteren Produktentwicklung interessant sind. Wie sah die Aufgabenverteilung im Fall von Miltefosin aus? Über die Kosten und deren Verteilung in der Miltefosin-Entwicklung werden in keiner Publikation Zahlen genannt. Der Wirkstoff selbst wurde gleich zweimal entwickelt: sowohl in einem industriellen (Burroughs Wellcome) als auch in einem öffentlichen Labor (Max-Planck-Institut Göttingen). Die präklinische Forschung (Tierversuche, Toxikologie, pharmazeutische Formulierung u. a.) wurde in öffentlich finanzierten Laboren in Göttingen, London und Heidelberg durchgeführt. Die ersten klinischen Studien wurden ebenfalls öffentlich an der Universitätsklinik Göttingen durchgeführt. Die Industrie gewann während der weiteren klinischen Entwicklung zunehmend an Bedeutung. Aeterna Zentaris entwickelte die tropentaugliche Anwendungsform als Kapsel und stellte die Testmedikamente für die indischen klinischen Studien zur Verfügung. Die Studien selbst wurden vor allem von öffentlichen Akteuren (WHO/TDR, indische Forschungseinrichtungen) finanziert und in öffentlichen Gesundheitseinrichtungen durchgeführt [14, 19, 40, 41]. Für die Registrierung zur Vermarktung war Aeterna Zentaris zuständig.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass für Miltefosin die strenge Aufteilung einzelner Schritte im Entwicklungsprozess in öffentlich oder privat finanziert nicht gilt.

Auffällig ist die unterschiedliche Einschätzung der verschiedenen Akteure, wie wichtig ihre Beiträge zur Forschung und Entwicklung waren. So schätzen die befragten Grundlagenforscher ihre Arbeit als essenziell für die gesamte weitere Arzneimittelentwicklung ein. Ohne diese Vorleistung wäre der Wirkstoff für die Industrie nicht interessant gewesen. Laut Eibl sei die ganze Methodik der Tierversuche in Göttingen und Heidelberg entwickelt worden. Dieses Selbstbewusstsein spiegelt sich auch in der Öffentlichkeitsarbeit des Forschungsinstituts wider. Als in Indien

eine wesentliche TDR-Studie abgeschlossen war, meldete das MPI für biophysikalische Chemie in einer Pressemitteilung: „Erfolgreiches Mittel aus Göttingen: Tödliche Tropenkrankheit jetzt heilbar“ [26]. Aus Sicht der Akteure, die in den späteren klinischen Phasen federführend waren, fällt die Vorleistung der öffentlichen Einrichtungen weniger ins Gewicht. Die WHO schreibt in ihrer Jubiläumsschrift zum 30-jährigen Bestehen des TDR-Programms: „Miltefosine was developed as a direct collaboration between TDR, the pharmaceutical firm Zentaris and the Government of India“ (Miltefosin entstand in direkter Zusammenarbeit zwischen TDR, dem Pharmaunternehmen Zentaris und der indischen Regierung) [41]. Dass dem TDR-Miltefosin-Projekt bereits zehn Jahre öffentliche Forschung vorausgegangen waren, wird nicht erwähnt.

Für Zentaris-Manager Engel spielte die öffentliche Forschung aber durchaus eine wichtige Rolle: “To my knowledge it is the first time that a drug has been developed in such close collaboration between the pharmaceutical industry, academia, WHO, TDR, and medical and regulatory bodies in India” (Meines Wissens ist es das erste Mal, dass ein Medikament in so enger Zusammenarbeit zwischen Pharmaindustrie, Hochschulen, WHO, TDR und indischen medizinischen Einrichtungen und Behörden entwickelt wurde.) [20]. Engel betont den Gedanken der Zusammenarbeit und spricht von einer „successful partnership“ (erfolgreichen Partnerschaft). Miltefosin ist eines der ersten Medikamente, das in enger Zusammenarbeit von öffentlichen und industriellen Akteuren entwickelt wurde. Diese Art der Kooperation („Product Development Partnership“) ist heute in der Forschung im Bereich der vernachlässigten Krankheiten weit verbreitet.

Wichtig ist auch die Frage nach der Forschungsfinanzierung. Obwohl hierüber nur wenige Informationen zugänglich sind, lässt sich doch erkennen, dass auch finanziell alle beteiligten Akteure wichtige Beiträge geleistet haben. Die Grundlagenforschung wurde öffentlich finanziert, mit Ausnahme der Arbeit bei dem Pharmaunternehmen Burroughs Wellcome im Jahr 1986. Eibl nennt beispielsweise Finanzierung über das Forschungsministerium [17]. Die weiterführende Arbeit von Croft in London war ebenfalls öffentlich finanziert. Croft nennt zum Beispiel Finanzierung über die Europäische Kommission [12]. Im Laufe der weiterführenden präklinischen und klinischen Forschung wurden verstärkt Kooperationen mit Unternehmen eingegangen. Diese werden von Croft und Eibl aber als Zusammenarbeit benannt und nicht als Auftragsforschung. Beide betonen, immer unabhängig und mit eigener Finanzierung gearbeitet zu haben.

Der finanzielle Beitrag der Unternehmen ist schwer abzuschätzen. Ein Großteil ist vermutlich der Anwendung in der Onkologie zuzurechnen, da hier zügig eine Marktzulassung für eine kommerziell interessante Indikation angestrebt wurde. Die Aufteilung der Kosten beim Kooperationsvertrag Asta Medica/TDR sind nicht bekannt, da der Vertrag der Geheimhaltung unterliegt (siehe WHO wird involviert). Vermutlich hat Asta Medica die Kosten für die Arbeit im eigenen Labor getragen, WHO und die indische Regierung die Kosten für die klinischen Studien in Indien. Das Pharmaunternehmen hat sich ebenfalls an der Finanzierung

der klinischen Studien beteiligt [19, 40]. Für den Aufbau der Forschungsinfrastruktur erhielt Shyam Sundar Geld von TDR und der Europäischen Kommission [14, 41]. Die Phase-IV-Studie in Indien wurde vom „Indian Council of Medical Research“ staatlich finanziert [19].

Wem gehört Miltefosin?

An der Entwicklung von Miltefosin waren viele Menschen beteiligt. Die Sicherung von Eigentumsrechten wurde unterschiedlich gehandhabt. Die chemische Struktur war bereits seit 1958 bekannt, somit konnten nur bestimmte Zubereitungen und Anwendungen patentiert werden. Simon Croft (London School of Hygiene and Tropical Medicine) hat keinerlei Patente im Zusammenhang mit Miltefosin, das sei nie Thema für ihn gewesen [12]. Hansjörg Eibl und seine Mitarbeiter (Max-Planck-Institut) verfügen über mehrere Patente für Miltefosin, zum Beispiel als onkologisches Medikament [31]. *Max-Planck-Innovation* ist für die Patentanmeldung der Max-Planck-Institute und für die Lizenzverhandlungen mit Unternehmen zuständig. Die Erfinder wurden an den späteren Gewinnen mit dem angemeldeten Produkt beteiligt, die Lizenzgebühren wurden zwischen Max-Planck-Innovation, dem Max-Planck-Institut und den Erfindern gedrittelt.

Von Asta Medica beziehungsweise Zentaris wurden ebenfalls etliche Patente angemeldet, beispielsweise die oral verabreichbare Zubereitung als Medikament gegen viszerale Leishmaniose [32, 33].

Für die indischen Wissenschaftler konnten keine Patente im Zusammenhang mit Miltefosin identifiziert werden (einfache Patentsuche über DEPATISnet).

Am 1. April 2008 wurde Miltefosin (Impavido®) von Æterna Zentaris für gut 9 Millionen kanadische Dollar an das kanadische Unternehmen Paladin verkauft [29, 30]. Æterna Zentaris war jedoch bis September 2009 weiter für Herstellung und Verkauf verantwortlich.

Miltefosin zur lokalen Anwendung in der Onkologie (Miltefosin®) gehört Baxter Oncology.

In der Tiermedizin (Milteforan®) hat der französische Hersteller Virbac alle Rechte erhalten [42].

Zusammenfassend haben nicht alle beteiligten Forscher Eigentumsrechte an der Verwendung und Verwertung von Miltefosin. Die Patente für die Verwendung von Miltefosin zur Leishmaniosebehandlung sind sowohl auf die öffentlichen Forschungseinrichtungen als auch auf die Industrie verteilt.

Die Verfügbarkeit: Was kostet Miltefosin?

Leishmaniose betrifft besonders Menschen in armen Ländern, deshalb ist ein niedriger Preis entscheidend für die Verfügbarkeit des Medikaments. Bis 2008 lag das alleinige Herstellungs- und Vertriebsrecht durch Patente und Lizenzverträge bei Æterna Zentaris. Die Forscher der öffentlichen Einrichtungen (Eibl, Unger, Croft etc.) und vermutlich auch WHO/TDR nahmen zu keinem Zeitpunkt Einfluss auf die Preisgestaltung. In einer 2003 geschlossenen Kooperation

zwischen Aeterna Zentaris und dem deutschen Medikamentenhilfswerk *action medeor* wurden erstmalig Vereinbarungen für eine Versorgung der Menschen in armen Ländern geschlossen [2]. In Entwicklungsländern kostet eine vierwöchige Behandlung derzeit zwischen 50 und 100 Euro [1, 5, 16]. Für Deutschland wurde als Richtpreis die bereits auf dem Markt befindliche Therapie mit liposomalem Amphotericin B gewählt und der Preis der Monatstherapie auf knapp 2 700 Euro festgelegt [19, 34].

In einer Vereinbarung zwischen Aeterna Zentaris und WHO wurden 2004/2005 drei Preiskategorien festgelegt: ein niedriger Preis für die Verwendung in öffentlichen Gesundheitseinrichtungen in armen Ländern, ein eigener Preis für WHO-Projekte (Finanzierung durch Weltbank) und ein freier Preis für den Privatmarkt [19].

Fazit

Das Beispiel Miltefosin zeigt, wie ein wirksames innovatives Medikament für eine kommerziell uninteressante Krankheit auf den Markt gebracht werden kann. Die Rolle öffentlicher Finanzierung darf hierbei nicht unterschätzt werden, aber auch kommerzielle Unternehmen können einen wichtigen Beitrag leisten.

Mehrere Punkte kennzeichnen die Geschichte von Miltefosin:

- Die typische Zweiteilung der Aufgaben in öffentlich und privat wurde nicht durchgeführt. Vielmehr handelten die verschiedenen Akteure nicht linear nacheinander, sondern im Austausch miteinander.
- Grundlegende Entwicklungsschritte waren nicht immer das Ergebnis von Planung, vielmehr stammten wichtige Impulse oft aus zufälligen Begegnungen oder Ereignissen. Diese wurden dann jedoch systematisch weiterverfolgt.
- Aus kommerzieller Sicht erschien das Projekt wenig rentabel und wurde angezweifelt (Aeterna Zentaris) oder gar beendet (Burroughs Wellcome). Dennoch war es durch starken persönlichen Einsatz in allen Entwicklungsschritten möglich, ein aus humanitärer Sicht wichtiges Projekt voranzutreiben.
- Die Durchführung der klinischen Forschung in Indien wurde mit einer Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten gekoppelt.
- Für das Produkt gilt eine differenzierte Preisgestaltung: niedrige Preise für arme Länder, deutlich höhere Preise für Industrieländer.
- In Zusammenarbeit mit dem Hersteller werden Kombinationspräparate entwickelt, um frühzeitig einer Resistenzentwicklung entgegen zu wirken.

Die Rahmenbedingungen für die Entwicklung neuer Medikamente für vernachlässigte Krankheiten haben sich im Vergleich zu unserem Beispiel verändert, die Forschung läuft heute vor allem durch „Product Development Partnerships“ insgesamt strukturierter und zielstrebig.

Wir möchten durch das Beispiel Miltefosin vor allem öffentliche Forschungseinrichtungen dazu ermutigen, ihr Wissen und ihre Forschungsergebnisse für die Menschen in armen Ländern verfügbar zu machen.

Danksagung

Wir danken Simon L. Croft, Hansjörg Eibl, Jürgen Engel und Clemens Unger für ihre Gesprächsbereitschaft und ihre Mitarbeit. Die Recherchen wurden durch Finanzierung der VolkswagenStiftung ermöglicht.

Es liegen keine Interessenskonflikte vor.

Miltefosine – a case study how a public invention can be made available for developing countries

The history of miltefosine, the first oral drug for treatment of visceral leishmaniasis, was analysed through interviews and literature research. Leishmaniasis is mainly endemic in lower-income countries. The history of miltefosine development is a good case study for showing the procedure necessary in making a drug, produced from a publicly funded German laboratory, available for developing countries. The drug was developed in a process from basic research to registration, lasting nearly 20 years. Publicly funded research gave essential contribution in all steps of the process. Industrial partners collaborated in the process despite the lack of commercial incentive. Today the drug is available in poor countries due to its low retail price.

Keywords: miltefosine, leishmaniasis, public research, product development partnership, neglected disease

Literatur

1. action medeor, Auskunft am 16.11.2009.
2. action medeor. Durchbruch im Kampf gegen eine Tropenkrankheit. Pressemitteilung Tönisvorst 22.04.2003.
3. Berman JJ. Treatment of leishmaniasis with miltefosine: 2008 status. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2008;4:1209–16.
4. Bhattacharya SK, et al. Efficacy and tolerability of miltefosine for childhood visceral leishmaniasis in India. Clin Infect Dis 2004;38:217–21.
5. Bhattacharya SK, et al. Phase 4 trial of miltefosine for the treatment of Indian visceral leishmaniasis. J Infect Dis 2007;196:591–8.
6. Bryceon A. Preface. Trans R Soc Trop Med Hyg 2006;100(Suppl):S1–3.
7. Burk K, et al. Overview on the clinical development of miltefosine solution (Miltefosin®) for the treatment of cutaneous breast cancer. Drugs Today 1994;30:59–72.
8. Burki T. Ongoing neglect of leishmaniasis. Lancet Infect Dis 2009;9:277.
9. Bush V. Science The Endless Frontier. A Report to the President. United States Government Printing Office 1945. Available at <http://www.nsf.gov/od/lpa/nsf50/vbush1945.htm>.
10. Chemie. DE Information Service. Zentaris-Forschungsprojekt von Europäischer Kommission gefördert. Meldung vom 27.09.2001.
11. Collini P, Greig J, Lockwood D, Premchand N. Successful use of miltefosine and sodium stibogluconate, in combination, for the treatment of an HIV-positive patient with visceral leishmaniasis: a case report and brief review of the literature. Ann Trop Med Parasitol 2009;103:455–9.
12. Croft SL. Persönliches Gespräch am 8. Dezember 2009.
13. Croft SL, et al. The activity of alkyl phosphorylcholines and related derivatives against *Leishmania donovani*. Biochem Pharmacol 1987;36:2633–6.
14. Croft SL, Engel J. Miltefosine – discovery of the antileishmanial activity of phospholipid derivatives. Trans R Soc Trop Med Hyg 2006;100(Suppl):S4–8.
15. Desjeux P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. Comp Immunol Microbiol Infect Dis 2004;27:305–18.
16. DNDi Drugs for Neglected Diseases initiative. Visceral Leishmaniasis – Current Treatments. Geneva 2009. Available at: <http://www.dndi.org/diseases/vl/current-treatment.html> [Zugegriffen 11. Dezember 2009].
17. Eibl H. Persönliches Gespräch am 24. November 2009.
18. Eibl H, Unger C. Hexadecylphosphocholine: a new and selective anti-tumor drug. Cancer Treat Rev 1990;17:233–42.
19. Engel J. Persönliches Gespräch am 17. November 2009.
20. Engel J. Miltefosine, the story of a successful partnership: disease endemic country – TDR – pharmaceutical industry (Zentaris). TDR news No. 68, June 2002.
21. Ganguly NK. TDR news 2002: Oral miltefosine may revolutionize treatment of visceral leishmaniasis. Available at: <http://www.who.int/tdr/od/publications/tdrnews/news68/miltefosine-india.htm> [Zugegriffen 12. Juli 2009].
22. Gutteridge WE. TDR collaboration with the pharmaceutical industry. Trans R Soc Trop Med Hyg 2006;100(Suppl):S21–5.
23. Hirt R, Berchtold R. Synthesis of phosphatides. A new synthesis of lecithin. Pharm Acta Helvetiae 1958;33:349–56.
24. Jha TK, et al. Miltefosine, an oral agent, for the treatment of Indian visceral leishmaniasis. N Engl J Med 1999;341:1795–800.
25. Kuhlencord A, et al. Hexadecylphosphocholine: oral treatment of visceral leishmaniasis in mice. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:1630–4.

26. Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie. Erfolgreiches Mittel aus Göttingen: Tödliche Tropenkrankheit jetzt heilbar. Pressemitteilung Göttingen, 28. Januar 2000.
27. Mayntz R. Die Bestimmung von Forschungsthemen in Max-Planck-Instituten im Spannungsfeld wissenschaftlicher und außerwissenschaftlicher Interessen. MPiFG Forschungsbericht 01/8. Köln: Max-Planck-Institut für Gesellschaftsforschung, 2001.
28. Olliaro P, Darley S, Laxminarayan R, Sundar S. Cost-effectiveness projections of single and combination therapies for visceral leishmaniasis in Bihar, India. *Trop Med Int Health* 2009;14:918–25.
29. Paladin Labs Inc. AEterna Zentaris and Paladin Labs Announce Sale and Purchase of Miltefosine Rights. Press release Quebec 3.3.2008. http://cnrp.marketwire.com/client/paladin_labs/releaseen_inv.jsp?actionFor=827608&year=2008 [Zugriff 14. Dez. 2009].
30. Paladin Labs Inc. AEterna Zentaris and Paladin Labs Complete Sale and Purchase of Miltefosine Rights. Press Release, Quebec 1.4.2008. http://cnrp.marketwire.com/client/paladin_labs/releaseen_inv.jsp?actionFor=838696&year=2008 [Zugriff 14. Dez. 2009].
31. Patent DE 3542893 vom 4. Dezember 1985.
32. Patent US 6544551B1 vom 8. April 2003.
33. Patent DE4132344 vom 27. September 1991.
34. Rote Liste 2/2009, Stand 1. August 2009.
35. Sundar S, et al. Trial of oral miltefosine for visceral leishmaniasis. *Lancet* 1998;352:1821–3.
36. Sundar S, et al. Oral treatment of visceral leishmaniasis with miltefosine. *Ann Trop Med Parasitol* 1999;93:589–97.
37. Sundar S, et al. Short-course of oral miltefosine for treatment of visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 2000;31:1110–3.
38. Sundar S. Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. *N Engl J Med* 2002;347:1739–46.
39. Sundar S, et al. Single-dose liposomal amphotericin B in the treatment of visceral leishmaniasis in India: a multicenter study. *Clin Infect Dis* 2003;37:800–4.
40. Sundar S, et al. Oral miltefosine for the treatment of Indian visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006;100(Suppl):S26–33.
41. TDR. Making a Difference. 30 Years of Research and Capacity Building in Tropical Diseases. UNICEF/UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. Geneva 2007.
42. Virbac. Annual report. Carros Cedex 2007.
43. Wellcome. <http://www.wellcome.ac.uk/About-us/History/WTX052449.htm> (Zugriff 15. Dez. 2009).
44. Wellcome. <http://www.wellcome.ac.uk/About-us/History/WTX052938.htm>
45. Wikipedia 2010. http://en.wikipedia.org/wiki/Wellcome_Trust#History.
46. Zentaris. Zentaris erhält Zulassung für Impavido® in Deutschland. Pressemitteilung 7. Dezember 2004.