



NA-PATH

NATIONALE ALLIANZ FÜR PANDEMIE-THERAPEUTIKA

Eine gemeinsame Initiative des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI)
und des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF)

NATIONALE ALLIANZ FÜR PANDEMIE-THERAPEUTIKA

NA-PATH

*Bereitstellung von breit wirksamen und schnell verfügbaren Therapeutika
zur Bewältigung zukünftiger viraler Pandemien*

Eine gemeinsame Initiative des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI)
und des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF)

INHALT

Zusammenfassung	2
A. Virale Epidemien und Pandemien als zentrale gesellschaftliche Herausforderung	4
B. Grundlage für eine Nationale Allianz für Pandemie-Therapeutika	5
C. Aufbau und Funktionsweise der Nationalen Allianz für Pandemie-Therapeutika	7
D. Produktportfolio zur Bereitstellung antiviraler Therapeutika	10
E. Ressourcenplanung	12



NA-PATH

ZUSAMMENFASSUNG

Die aktuelle SARS-CoV-2 Pandemie zeigt, wie verheerend sich neu auftretende, unkontrolliert ausbreitende Infektionserreger auswirken können. Da jederzeit mit neuen größeren Infektionsausbrüchen beim Menschen gerechnet werden muss, ist eine bessere **Vorbereitung auf zukünftige Pandemien zwingend erforderlich**.

Gezielt **an das jeweilige Infektionsgeschehen angepasste Wirkstoffe** sind eine wesentliche Komponente für ein erfolgreiches Pandemiemanagement. Dabei werden Therapeutika möglichst früh in der Pandemie benötigt, um die Zahl schwerer Krankheitsverläufe und Todesfälle zu begrenzen. Allerdings sind weder Zeitpunkt noch ursächlicher Erreger der nächsten Pandemie vorhersehbar. Deswegen bestehen substantielle Herausforderungen in der Vorhaltung geeigneter Infrastrukturen sowie marktwirtschaftliche Risiken, welche die Entwicklung von Pandemietherapeutika erschweren und verzögern, wie sich in der aktuellen Pandemie gezeigt hat. Diese Limitationen betreffen sowohl die akademische Forschung als auch den industriellen Bereich sowie deren sektorübergreifende Zusammenarbeit.

Wir schlagen deshalb vor, eine neuartige **strategische Allianz aus Wissenschaft, Industrie, regulatorischen Behörden und Politik als „Nationale Allianz für Pandemie-Therapeutika“ (NA-PATH)** zu etablieren, die bereits in Nicht-Pandemie-Zeiten die notwendige Forschung und Entwicklung (F&E) – bis hin zur ersten klinischen Erprobung – von Wirkstoffen leistet, um im Krisenfall deutlich schneller wirksame Therapien bereitstellen zu können. Diese Allianz baut auf den bereits erfolgreich etablierten Strukturen und Mechanismen des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) und des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) auf und verstärkt diese gezielt für die rasche und effektive Entwicklung eines Portfolios von Pandemie-Therapeutika bis zur klinischen Prüfung.

NA-PATH fokussiert auf ausgewählte und fortlaufend aktualisierte **Erregergruppen mit hohem pandemischen Potenzial** (derzeit Influenza-, Corona- und Flaviviren). Für eine optimale Vorbereitung gegen einen unbekanntem Erreger aus diesen Gruppen konzentriert sich NA-PATH auf Therapeutika mit **erregerübergreifender Wirksamkeit, Plattformtechnologien** mit schnellem klinischen Entwicklungspotenzial sowie Ansätzen zur **symptomatischen Therapie** wesentlicher Komplikationen. Die geplanten Ansätze umfassen auch Therapiekonzepte, die auf körpereigenen Abwehrprinzipien

mit breiter Wirksamkeit (beispielsweise Immunstimulatoren) aufbauen oder auf der Identifikation hoch-spezifischer Immunrezeptoren (z. B. Antikörper) gegen besonders konservierte Erregerziele beruhen. Neben frei bzw. kommerziell verfügbaren Wirkstoffbibliotheken wird NA-PATH auf weitere **Wirkstoffquellen** zurückgreifen: Drug Repurposing Banken, die sich besonders für das Auffinden von Wirkstoffen gegen Zielstrukturen des Wirts eignen, Nukleosid-basierte Wirkstoffe, die in der Vergangenheit bei der Entwicklung von antiviralen Therapeutika herausragende Erfolge erzielt haben sowie bisher wenig ausgeschöpfte Naturstoffquellen.

Die erfolgreiche Etablierung dieser Ansätze bis zur beschleunigten Produktzulassung im Pandemiefall setzt die Verfügbarkeit von **Technologie-Plattformen** voraus, die sämtliche Arbeitsschritte von der Entdeckung, Optimierung und Profilierung des Wirkstoffs bis zur präklinischen und klinischen Prüfung der Phasen I und IIa einschließt. Durch projektbezogene, flexible Fördermittel sowie gezielte Investitionen in die Fach- und Projektmanagement-Kompetenz der beteiligten Einrichtungen wird die F&E für Pandemie-Therapeutika nachhaltig gestärkt und professionalisiert. Anders als bei bisher üblichen F&E-Projekten unterliegt die Auswahl und kontinuierliche Evaluierung aller NA-PATH Technologie-Plattformen und Projekte strikt der **Zweckorientierung** (Therapeutika für zukünftige Pandemien) und flexiblen Priorisierung in Bezug auf die jeweils aktuelle globale Pandemierisikobewertung. Hierbei kann auf die im DZIF bereits entwickelten Mechanismen zur Projektsteuerung und Erfolgskontrolle großer klinischer Entwicklungsprojekte zurückgegriffen werden, die für den spezifischen Bedarf von NA-PATH angepasst werden.

Spätestens mit Erreichen des Meilensteins klinischer Proof-of-Concept (Phase IIa) ergibt sich Gelegenheit für die werthaltige Lizenzierung von Schutzrechten an die Biotechnologie- und Pharmaindustrie bzw. für Ausgründungen und damit **Anschlussfähigkeit für die NA-PATH Produktkandidaten**. Hierzu liegen bereits Interessensbekundungen seitens der Pharmaindustrie vor. Darüber hinaus eignen sich NA-PATH Produktkandidaten auf verschiedenen Technologie-Reifestufen für eine gezielte Förderung oder Finanzierung durch zukünftig geplante nationale bzw. europäische Trägerschaften, die an die US-amerikanische Agentur BARDA¹ angelehnt sein könnten. Das übergeordnete Ziel ist die rasche Reaktionsfähigkeit im Ausbruch, also die Skalierung der Herstelltechnologien, die beschleunigte Durchführung klinischer Prüfungen und die Zulassung der Produkte durch die regulatorischen Behörden.

¹Biomedical Advanced Research and Development Authority

A. VIRALE EPIDEMIEN UND PANDEMIEEN ALS ZENTRALE GESELLSCHAFTLICHE HERAUSFORDERUNG

Die seit über einem Jahr grassierende **COVID-19-Pandemie** hat der Bevölkerung überdeutlich vor Augen geführt, dass die Welt auf große Ausbrüche durch neu bzw. wieder auftretende – insbesondere virale – Infektionserreger nur unzureichend vorbereitet ist. Die durch SARS-CoV-2 verursachte Pandemie ist der **schwerste Ausbruch** seit der Spanischen Grippe 1918/19 und hat innerhalb von gut einem Jahr weltweit über 160 Mio. bestätigte Infektionen verursacht und bereits circa 3,5 Mio. Todesopfer gefordert (Stand Mai 2021). Die **globalen ökonomischen Kosten** haben die enorme Summe von 10 Billionen US-\$ überschritten², während die gesundheitlichen **Langzeitfolgen** sowie die mittel- und langfristigen gesellschaftlichen Auswirkungen, die mit erheblichen sozialen Einschränkungen einhergehen, noch gar nicht abzuschätzen sind.

Obwohl die Erregerfamilien mit dem größten pandemischen Potenzial einigermaßen klar eingegrenzt werden können, stellen insbesondere respiratorisch übertragbare aber auch andere virale Infektionen auf Grund ihrer Variabilität und Dynamik global vernetzte Gesellschaften des 21. Jahrhunderts vor enorme Herausforderungen. Die beobachtete, **weltweit zunehmende Inzidenz** neu auftretender Infektionen wird dabei durch Urbanisierung, Globalisierung sowie die unmittelbaren Folgen des Klimawandels beschleunigt. In den vergangenen 15 Jahren hat die WHO allein sechs infektionsbedingte globale Gesundheitsnotstände ausgerufen. Somit ist das Auftreten weiterer schwerer Pandemien nur eine Frage der Zeit. Wir wissen, dass sie kommen werden; wir wissen nur nicht, welche und wann.

Trotz der erfreulichen Fortschritte bei der **Entwicklung präventiv wirksamer Impfstoffe**, wie z. B. der in Rekordzeit erfolgten Einführung mRNA-basierter Vakzine gegen SARS-CoV-2, besteht weiterhin ein eklatanter **Mangel wirksamer antiviraler Therapien**. So gibt es im Frühjahr 2021 zwar durch die EMA zugelassene Impfstoffe, jedoch noch kein effektives antivirales Medikament gegen SARS-CoV-2. Trotz erfolgreicher Impfkampagnen werden antivirale Medikamente unbedingt benötigt, um Virusinfektionen effektiv zu behandeln, schwere und tödliche Verläufe zu verhindern und die Entwicklungszeit für weitere Vakzine (z. B. gegen Virusmutanten) zu überbrücken.

Aktuell sind für keinen der von der WHO priorisierten viralen Erreger³ spezifische Therapien verfügbar – nicht einmal gegen das SARS-Coronavirus, das bereits im Jahre 2003 zu epidemischen Ausbrüchen in mehr als 20 Ländern führte. Dies offenbart, dass trotz großer internationaler Anstrengungen (WHO Research and Development Blueprint⁴, CEPI⁵) weiterhin große **Lücken im Innovationsprozess** bestehen, und die Hürden langer Entwicklungszeiten von Therapeutika sowie fehlende Marktanreize für die pharmazeutische Industrie überwunden werden müssen.

In einer umfassenden Analyse zu „pandemic preparedness and management“⁶ sprach die **Europäische Kommission** kürzlich die eindeutige Empfehlung aus, biomedizinische Innovationen nachhaltig zu fördern, um auf zukünftige Pandemien besser vorbereitet zu sein. Die geeignete Unterstützung und Beschleunigung im Bereich von Diagnostik, Therapie und Prävention soll sicherstellen, dass kurz- und mittelfristige Strategien zur Pandemiebewältigung rechtzeitig verfügbar sind, um die gesundheitlichen, wirtschaftlichen und gesellschaftlichen Konsequenzen einer Pandemie einzugrenzen. Auch der **Wissenschaftsrat** hat kürzlich in einem Positionspapier⁷ dringenden Handlungsbedarf zur besseren Bewältigung künftiger Pandemien angemahnt, insbesondere bei der schnelleren Translation von Forschungsergebnissen in die klinische Anwendung.

²Dobson *et al.* (2020), Science 369:379-381

³<https://www.who.int/activities/prioritizing-diseases-for-research-and-development-in-emergency-contexts>

⁴<https://www.who.int/teams/blueprint/covid-19>

⁵<https://cepi.net>

⁶Improving pandemic preparedness and management, European Commission, 2020

⁷Impulse aus der COVID-19-Krise für die Weiterentwicklung des Wissenschaftssystems in Deutschland, Wissenschaftsrat, 2021



‘**Prepare for the unknown**‘ hat sich in den letzten Jahren nicht nur in der Epidemiologie, sondern gerade auch in der Impfstoffforschung im Sinne effektiver und innovativer Impfstoffplattformen als schlagkräftiger Ansatz zur beschleunigten Entwicklung erwiesen. Dieser Ansatz muss jetzt auch in der Therapieentwicklung aufgrund ihrer **Systemrelevanz** den angemessenen und notwendigen Stellenwert erhalten.

Im Rahmen eines nachhaltigen Paradigmenwechsels ist eine strukturierte Zusammenarbeit der verschiedenen Akteure aus Wissenschaft, Industrie, regulatorischen Behörden und Politik über Organisations- und Ländergrenzen hinweg zwingend erforderlich. Langfristig angelegte **Förderformate für die gesamte Wertschöpfungskette** sollen dabei zur nachhaltigen Ertüchtigung und Beschleunigung der Medikamentenentwicklung beitragen.

B. GRUNDLAGE FÜR EINE NATIONALE ALLIANZ FÜR PANDEMIE-THERAPEUTIKA

Viren sind für ihre Vermehrung fast vollständig auf Funktionen der Wirtszelle angewiesen und nur wenige Schritte im Infektionsprozess werden direkt durch das Virus vermittelt. Dementsprechend gibt es nur wenige Zielstrukturen für antivirale Wirkstoffe, die selektiv die Funktion einer bestimmten Viruskomponente inhibieren, ohne parallel auch die Wirtszelle zu beeinflussen. Deshalb beruhte die **Entwicklung antiviraler Wirkstoffe** bis in die 1990er Jahre auf zufälligen Entdeckungen, und Virusinfektionen waren in der Regel nicht spezifisch behandelbar. Durch das inzwischen deutlich verbesserte Wissen über molekulare Erreger-Wirt-Interaktionen und technologische Fortschritte ist es gelungen, beispielsweise gegen HIV-1 oder Hepatitis C Virus eine Vielzahl spezifisch und direkt gegen das Virus gerichteter Medikamente zu entwickeln, die weltweit zu einem dramatischen Rückgang von AIDS und Hepatitis C geführt haben. Aufgrund des Risikos einer schnellen Resistenzentwicklung hat sich die Kombination mehrerer Wirkstoffe bewährt. Es ist also prinzipiell möglich **effektive antivirale Therapien mit geringen Nebenwirkungen** zu entwickeln, um große Seuchen zu bekämpfen.

In den beiden genannten Fällen handelte es sich allerdings um bekannte und sehr gut erforschte Erreger mit einer großen Zahl chronisch infizierter Personen weltweit. Die antiviralen Medikamente sind dabei spezifisch gegen bestimmte Strukturen des jeweiligen Erregers gerichtet und zeigen oft keine oder nur geringe Wirksamkeit selbst gegen nahe Verwandte aus der gleichen Virusfamilie. Was ist also anders, wenn wir uns auf die **nächste Pandemie** vorbereiten wollen?

- Wir kennen den Erreger nicht und können lediglich vorhersagen, welche Virusfamilien aktuell das höchste pandemische Potenzial haben. Dementsprechend müssen breiter **wirksame Wirkstoffe** und Wirkstoffkombinationen mit guter Effektivität gegen unterschiedliche Erreger entwickelt und getestet werden.
- Es gibt keinen oder nur einen **eingeschränkten Markt**, um Wirkstoffe gegen neu auftretende und aktuell noch unbekannte Erreger mit pandemischem Potenzial wirtschaftlich zu entwickeln. Bisher beschränkt sich diese Aufgabe daher im Wesentlichen auf Grundlagenforschungsaktivitäten individueller Forschungsgruppen im akademischen Bereich.

Vor dem Hintergrund dieser Herausforderungen stellen die folgenden Aspekte die wesentliche Grundlage der **Nationalen Allianz für Pandemie-Therapeutika** dar:

1. **Definition der Virusfamilien** mit dem voraussichtlich größten pandemischen Potenzial. Dieses wird aktuell vor allem bei **RNA-Viren** aus den Gruppen der Influenzaviren (Virusgrippe), Coronaviren

(SARS) und Flaviviren (z. B. Zika, Dengue) gesehen. Die bekannten Erreger dieser Virusgruppen führen bereits aktuell zu einer hohen Krankheitslast und Sterblichkeit weltweit und waren für die größten Epidemien und Pandemien der Neuzeit verantwortlich (Tabelle 1). Für alle genannten Virusfamilien gibt es große und weitgehend unerforschte tierische Reservoirs, die zu einer neuen Epidemie oder Pandemie mit einem noch nicht bekannten Erreger führen können. Deswegen wird sich NA-PATH initial auf diese **zoonotischen Virusfamilien** konzentrieren.

Tabelle 1 | Liste der größten Epidemien und Pandemien der letzten 100 Jahre

Virus	Jahr des ersten Ausbruchs	Fallzahl	Todeszahl	Anzahl betroffener Länder
H1N1 (Spanische Grippe)	1918	500.000.000	> 20.000.000	Weltweit
Ebola	1976	33.577	13.562	10
Dengue	1981	100.000.000	38.000	25
H5N1, H7N9 (Vogelgrippe)	1997	2.429	1.071	18
SARS	2002	8.096	774	29
MERS	2012	2.494	858	28
Zika	2015	900.000	-	87
SARS-CoV-2*	2019/2020	> 167.350.000	> 3.475.000	Weltweit

*Covid-19 Fall- und Todeszahlen mit Stand Mai 2021

- F&E breit wirksamer Wirkstoffe** mit guter Effektivität gegen unterschiedliche Viren und Entwicklung von symptomorientierten Behandlungsansätzen gegen schwere Verlaufsformen. Bisherige antivirale Wirkstoffe sind möglichst genau gegen Zielstrukturen des jeweiligen Virus gerichtet, aber oft bereits gegen nahe verwandte Erreger oder Erregermutanten unwirksam; insofern kann nur zufällig ein Effekt gegen einen neuen Erreger erwartet werden. In NA-PATH werden dagegen Wirkstoffe erforscht und entwickelt, die gegen möglichst viele und möglichst unterschiedliche Erreger einer oder mehrerer Virusfamilien effektiv sind. Dabei werden für eine breite Wirksamkeit ggf. auch gewisse Einbußen in der Wirkstärke in Kauf genommen. Im Rahmen der Entwicklung werden die Kandidaten gegen eine möglichst diverse Gruppe von Erregern (des Menschen und verschiedener Tierarten) der jeweiligen Virusfamilie getestet und diejenigen Substanzen priorisiert, die **möglichst viele Erreger hemmen** können. Im Fall der Coronaviren würde man also sowohl gegen die sieben bekannten Coronaviren des Menschen⁸ als auch gegen Coronaviren z. B. aus Fledermäusen testen. **Konkrete Entwicklungsziele** richten sich auf (i) Hemmstoffe viraler Funktionen, die bei den verschiedenen Erregern möglichst ähnlich sind, (ii) Hemmstoffe zellulärer Funktionen, die für die Vermehrung möglichst vieler unterschiedlicher Viren benötigt werden, aber für den Wirtsorganismus zumindest temporär nicht essentiell sind, (iii) Wirkstoffe, die die angeborene Immunität des Wirtes und der einzelnen Wirtszelle ungerichtet und gegen unterschiedliche Erreger stimulieren sowie (iv) Wirkstoffe, die von der erregerspezifischen Immunantwort des Wirtes abgeleitet und synthetisch oder ggf. modifiziert hergestellt werden. Zusätzlich sollen symptomorientierte Therapien gegen schwere Verlaufsformen viraler Infektionen entwickelt werden, die besonders in späteren Stadien der Erkrankung im Vordergrund stehen und bei verschiedenen Erregern ähnlich verlaufen können. Die einzelnen Ansätze sind in Abschnitt D genauer beschrieben.
- Aufbau einer Produktpipeline** von der Identifizierung, Optimierung und Charakterisierung einzelner Wirkstoffe über die präklinische zur frühen klinischen Entwicklung in einer spezifisch und ausschließlich auf diese Zielsetzung ausgerichteten Organisation, die auf den etablierten DZIF/HZI Strukturen aufbaut und in diese integriert wird (Abbildung 1). NA-PATH wird den Forscher:innen und Entwickler:innen breit abgestimmte Zielprofile (engl. Target Product Profiles) vorgeben, entlang

⁸HCov-229E, HCov-NL63, HCov-OC43, HCov-HKU1, MERS-CoV, SARS-CoV, SARS-CoV-2



derer Produktentwicklung vorangetrieben wird. Kandidatenverbindungen werden anhand von zuvor abgestimmten detaillierten Anforderungsprofilen bewertet und in einem formalen Freigabeprozess für die kostenintensive Entwicklung nominiert.

Die geplante Produktpipeline erfordert die unmittelbare und intensive Zusammenarbeit der wesentlichen Beteiligten aus der akademischen Wissenschaft, Industrie, regulatorischen Einrichtungen sowie nationalen und internationalen Förderorganisationen und der Politik. Bestehende und aktuell in der Entwicklung befindliche Forschungsinfrastrukturen im Rahmen des Netzwerks Universitätsmedizin (NUM) und der Medizininformatikinitiative werden unmittelbar einbezogen.

Der gesamte Optimierungs- und Entwicklungs-Prozess wird in allen Schritten mittels **Meilensteinen und Go/NoGo-Kriterien** dahingehend evaluiert, ob die Fortsetzung zielführend und umsetzbar ist. Wesentliche **Partner aus Wissenschaft und Wirtschaft** werden vertraglich eingebunden und erforderliche Infrastrukturen und Kapazitäten werden entweder innerhalb von NA-PATH aufgebaut oder verbindlich mit den Partnern abgesichert. Die hierfür erforderliche Governance orientiert sich an den im DZIF entwickelten Strukturen der Product Development Unit inklusive regulatorischem Arm sowie der interdisziplinär und sektorübergreifend besetzten Project Advisory Groups unter Einbeziehung von Vertretern der Industrie, Regulatoren und Venture Capital, die laufende Entwicklungsprojekte regelmäßig begleiten, hinsichtlich Fortschritt und Go/NoGo-Kriterien bewerten und Empfehlungen an den Vorstand geben, welche Projekte weitergeführt werden können. So kann im Rahmen von NA-PATH eine qualitätsorientierte und anschlussfähige Produktentwicklung bis zur klinischen Phase I/IIa erfolgen (Abb. 2). Für die im Anschluss folgenden Phasen der klinischen Prüfung bis zur (konditionalen) Zulassung benötigt es industrielle Lizenznehmer und – insbesondere für Projekte ohne direktes wirtschaftliches Umsatzpotenzial – einen Fördermechanismus, der an den Bedarfen der öffentlichen Gesundheit ausgerichtet ist (Abb. 1). So konnten bereits im DZIF in einem partnerschaftlichen Prozess zwei Produkte durch einlizenzierende Pharmaunternehmen zur Zulassung gebracht werden.

Im Falle von Wirksamkeit gegen bekannte zirkulierende Erreger können erfolgreiche Produktkandidaten von der Industrie bis zur Zulassung weiterentwickelt werden. Wenn aktuell keine Machbarkeit für Wirksamkeitsstudien und kein Marktpotenzial bestehen sollten, kann die beschleunigte und parallelisierte Entwicklung bis zur Zulassung im Falle einer epidemischen oder pandemischen Bedrohung über noch zu etablierende nationale oder europäische Agenturen vorbereitet werden.

C. AUFBAU UND FUNKTIONSWEISE DER NATIONALEN ALLIANZ FÜR PANDEMIE-THERAPEUTIKA

Die Nationale Allianz für Pandemie-Therapeutika soll den **notwendigen Paradigmenwechsel** im Reaktionsmanagement auf zukünftige pandemische Erreger gewährleisten. Übergeordnete Aufgabe ist die Entwicklung breit wirksamer antiviraler Therapeutika für die Behandlung neu auftretender viraler Erreger. Dies soll zur Verringerung der Krankheitslast und zur frühen Kontrolle und Eindämmung zukünftiger Pandemien beitragen. Zu diesem Zweck werden Forschungs- und Entwicklungskräfte führender deutscher Infektionsforschungszentren unter **Federführung von DZIF und HZI** gezielt auf entscheidende Innovationsfelder mit dem größten Potenzial für die Entwicklung effektiver Therapeutika konzentriert. Hierbei setzt NA-PATH auf Kooperationen zwischen akademischen Forschungseinrichtungen mit besonderer Expertise und Verfügbarkeit hochrelevanter Infrastrukturen im Bereich der Infektionsforschung, der Universitätsklinik, der pharmazeutischen und biotechnologischen Industrie sowie von Regulationsbehörden und Politik (Abb.1).

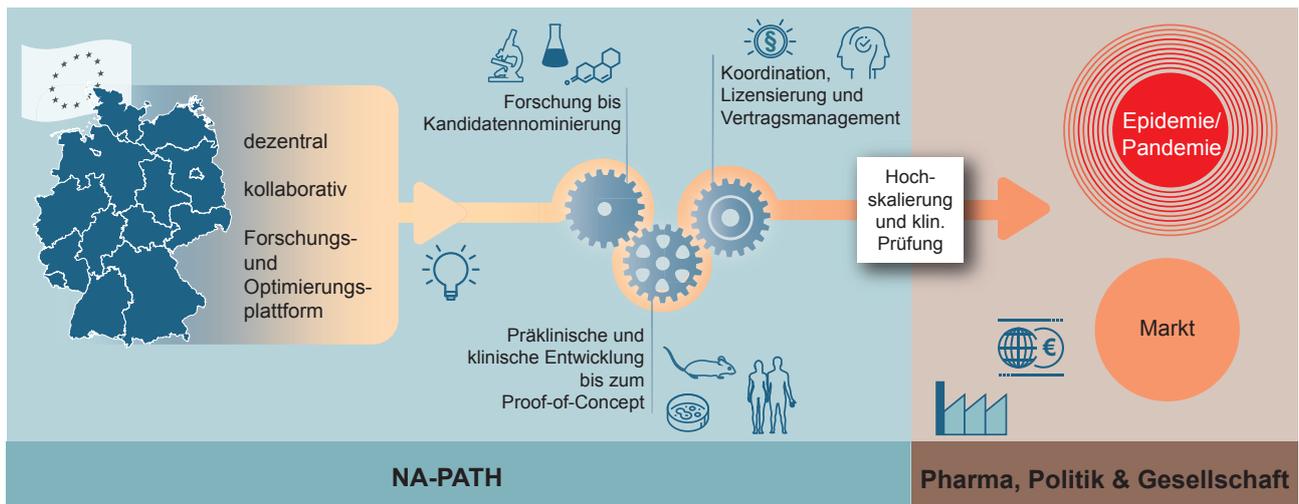


Abb.1 | Aufbau und Funktionsweise von NA-PATH

Das Fundament von NA-PATH bildet die **dezentrale Plattform** wissenschaftlicher Disziplinen und Technologien zur Erforschung und Optimierung neuer niedermolekularer und biologischer Wirkstoffe. Auf dieser Plattform werden die einzelnen Projekte durchgeführt. Qualifizierte Projektmanager:innen organisieren die Schnittstelle zwischen Plattform und Projekt. Es handelt sich dabei um eine **einzigartige Kombination** von ausgewählter Infrastruktur, Expertise und interdisziplinärer Zusammenarbeit deutscher und europäischer Partner (Abb. 1).

NA-PATH wird sich im Wesentlichen auf **zwei unverzichtbare und leistungsfähige Produktklassen** – synthetische Moleküle bzw. Naturstoffe sowie Biologika – fokussieren (Abb. 2). Aus der Plattform entsteht ein Portfolio an vielversprechenden präklinischen Entwicklungskandidaten für zukünftige Therapeutika; dabei können auch fortgeschrittene Kandidaten in jeder Entwicklungsphase in das Portfolio eingespeist werden. Die weitere klinische Entwicklung bis zur (konditionalen) Zulassung und die Hochskalierung kann dann entweder durch Lizenzierung an Biotechnologie- oder Pharmaunternehmen, durch Ausgründungen oder durch übergeordnete nationale bzw. europäische Organisationen realisiert werden.

Die Arbeit der Plattform wird durch eine zentrale **Governance-Struktur** gesteuert, der Vertreter der Politik, der Industrie, der Bundesoberbehörden (RKI, BfArM, PEI) sowie von DZIF und HZI angehören. Alle Aktivitäten der Plattform sind unmittelbar und direkt auf die Entwicklung breit wirksamer Therapeutika gegen potenziell pandemische Erreger ausgerichtet und werden in jedem Schritt hinsichtlich dieser Zielorientierung bewertet und entschieden.

Die beschleunigte Erforschung und Optimierung breit wirksamer antiviraler Therapien erfordert eine **Kapazitätsbildung** in kritischen Fach- und Managementbereichen. Hierbei steigern gezielte fachliche **Verstärkungen in wichtigen Schlüsselfeldern**, beispielsweise dem Immunzell- bzw. Rezeptor-Engineering, der Nutzung von KI-Ansätzen bei der medizinalchemischen Optimierung von Wirkstoffen und der Modellierung und Prädiktion pharmakologischer Parameter, den F&E-Output. Für diesen Zweck wird die Plattform mit **dedizierten Produktentwicklern** ausgestattet. Im Unterschied zur akademischen Grundlagenforschung stellen für diese Wissenschaftler:innen die unmittelbare Produktorientierung und der Unternehmergeist entscheidende Qualitäten dar. Sie betreiben Einheiten, die für den präklinischen F&E-Prozess eine entscheidende Rolle spielen. Beispiele sind die Qualifizierung von Wirkprinzipien in humanen Organoidkulturen und prädiktiven Tiermodellen. Schließlich werden Kapazitäten für Projektmanagement und Technologietransfer geschaffen, um **durchgängig eine straffe Durchführung** der Projekte sicherzustellen und die Kommunikation zwischen den Organen der



NA-PATH Plattform und externen Stakeholdern zu koordinieren. Als Blaupause und Nukleus kann hier die erfolgreich arbeitende Product Development Unit des DZIF dienen. Auf diesem Weg wird NA-PATH die Entwicklung, Validierung und präklinische und klinische Entwicklung bis zur Phase IIa bereits in nicht-pandemischen Zeiten deutlich beschleunigen, um im Fall einer zukünftigen Epidemie oder Pandemie möglichst weit entwickelte Wirkstoffe gegen den jeweiligen Erreger zur Verfügung zu stellen (Abb. 3).

Wo immer dies wissenschaftlich, klinisch und wirtschaftlich sinnvoll und möglich ist, werden **NA-PATH Verwertungspartner** die Produktkandidaten durch klinische Studien der Phasen II und III zur ordentlichen Zulassung in kommerziellen Indikationen bzw. Märkten weiterentwickeln (Beispiel: Therapie der saisonalen Influenza) (Abb. 2). Auch **Ausgründungen von Start-ups** zur Weiterentwicklung von frühen NA-PATH Wirkstoffkandidaten sollen ermöglicht werden. Dazu wird NA-PATH eine Technologietransferstelle etablieren, die im Auftrag der zentralen Governance-Struktur und in enger Abstimmung mit den Patentstellen der NA-PATH Mitgliedseinrichtungen aussagekräftige Technologieangebote erstellt und veröffentlicht, auf Konferenzen und Messen das NA-PATH Produktportfolio bespricht und Lizenzierungsverhandlungen mit Dritten vorbereitet. Neben der direkten Lizenzierung können auch wissenschaftliche Kooperationen zwischen öffentlichen und privaten Partnern in Verbindung mit einer Option auf anschließende Lizenzierung von Schutzrechten durch das Unternehmen den notwendigen Technologietransfer befördern. Vorgespräche hierzu wurden bereits mit dem VFA⁹ geführt, der das vorliegende Konzept unterstützt. Eine direkte Ansprache von KMU durch den NA-PATH Technologietransfer stellt sicher, dass auch Unternehmungen ohne aktives

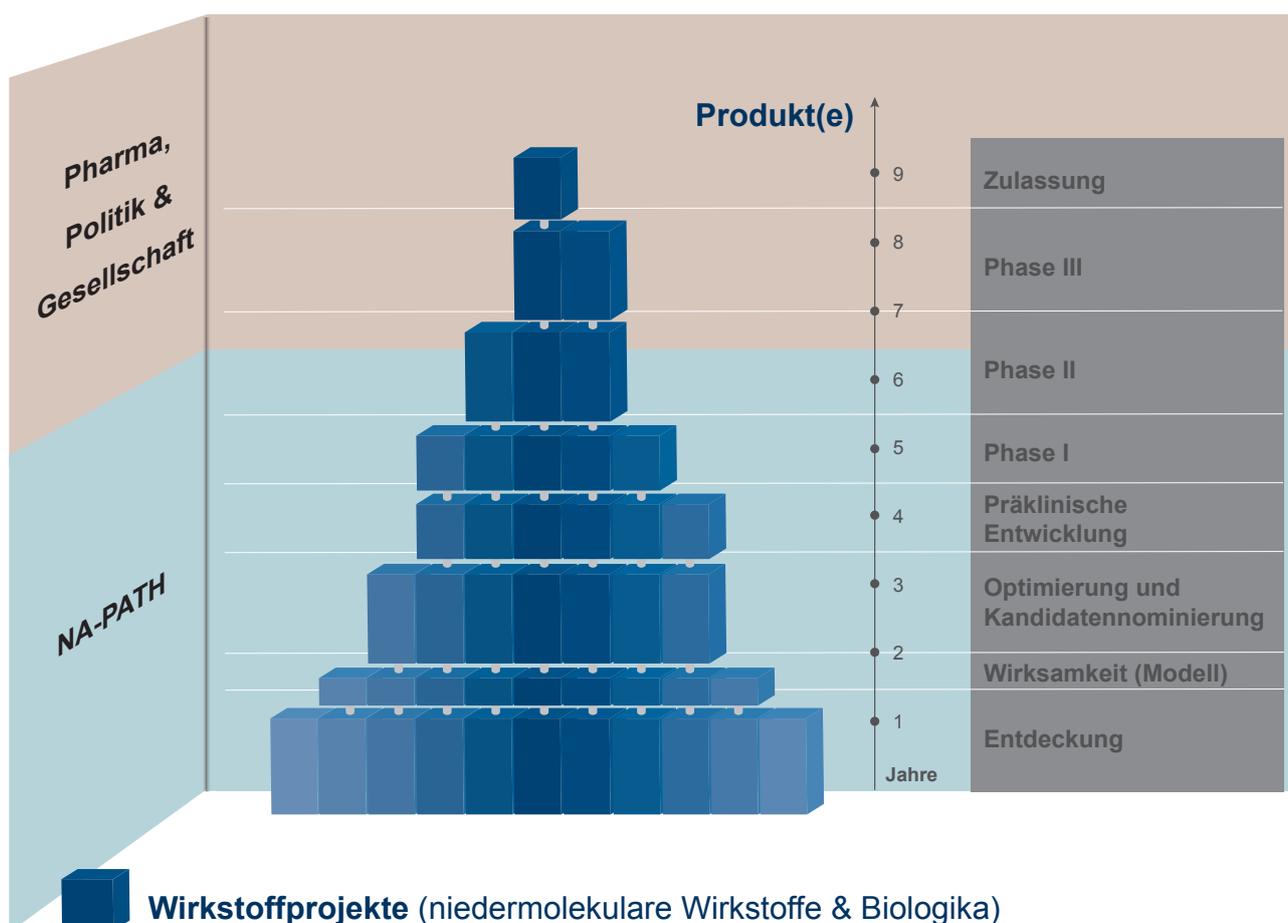


Abb. 2 | Schematische Darstellung der klassischen Entwicklungsphasen für niedermolekulare Wirkstoffe und Biologika mit durchschnittlicher Zeitdauer und Erfolgsrate; NA-PATH adressiert die Entwicklung bis Phase IIa (hellblaue Schattierung). Im Nicht-Pandemiefall können erfolgreiche NA-PATH Produktkandidaten von Verwertungspartnern bis zur ordentlichen Zulassung weiterentwickelt werden.

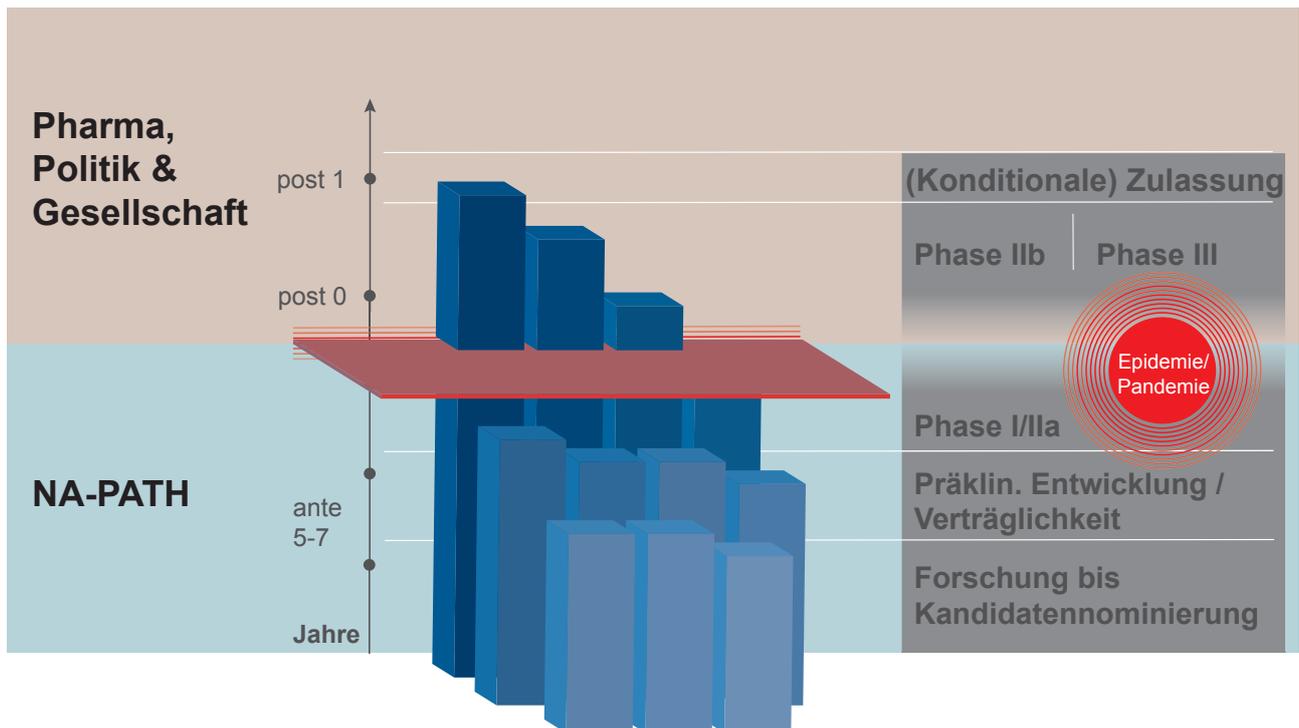


Abb. 3 | Funktionsweise von NA-PATH im Pandemiefall. Ziel ist die Überführung von NA-PATH Produktkandidaten, die in einer Entwicklungszeit von 5 - 7 Jahren bereits erfolgreich Phase I (ggf. Phase IIa) durchlaufen haben, in einen zeitlich gestrafften, ggf. parallelisierten Prozess, der die Durchführung der späten klinischen Phasen, die Hochskalierung der Produktion sowie die beschleunigte (konditionale) Marktzulassung innerhalb eines Jahres vorsieht.

Business Development Kooperations- und Lizenzierungsgelegenheiten erhalten. Hier kommt den Interessenvertretungen der Biotechnologie in Deutschland, also konkret Bio Deutschland, VBU und DIB¹⁰ eine wichtige vermittelnde Rolle zu.

Eine darüber hinausgehende Produktentwicklung für den **Pandemiefall** bedarf der Beauftragung von Unternehmen durch eine noch zu schaffende staatliche Organisation. Dazu werden präklinische und vor allem frühe klinische Produktkandidaten einer deutlich beschleunigten und ausgeweiteten Entwicklung (hier z. B. Phase II/III, dies in enger Abstimmung mit den Zulassungsbehörden) zugeführt und zur (konditionalen) Zulassung gebracht (Abb. 1, Abb. 3). Hier geht es im Kern um die Skalierung der Herstellung und Freigabe klinischer Prüfmuster, die Ausweitung der Herstellung in Richtung Marktware sowie die Beantragung der Zulassung.

D. PRODUKTPORTFOLIO ZUR BEREITSTELLUNG ANTIVIRALER THERAPEUTIKA

Für die Entwicklung von Therapeutika gegen virale Pandemieerreger wird auf **zwei sich ergänzende Interventionsbereiche** fokussiert:

(1) Antivirale Therapie

Bei der Entwicklung direkt antiviral gerichteter Therapeutika stehen zwei komplementäre Potenzialbereiche im Vordergrund, um die besonderen Herausforderungen bei der Entwicklung von Therapien gegen virale Erreger mit Pandemiepotenzial zu adressieren:

¹⁰Bio Deutschland, Branchenverband der Biotechnologie-Industrie; VBU, Vereinigung Deutscher Biotechnologie-Unternehmen; DIB, Deutsche Industrievereinigung Biotechnologie



a) **Die Nutzung einzigartiger Wirkstoffquellen** für die Identifizierung und Entwicklung von Wirkstoffen gegen **konservierte Zielstrukturen von Erreger und Wirt**. Alle Viren sind für sich selbst nicht vermehrungsfähig. In empfänglichen Körperzellen beuten sie körpereigene Prozesse aus, um sich zu vervielfältigen. Die **Schnittstellen zwischen Erreger und Wirt** (z. B. die Kontaktstelle zwischen dem viralen Hüllprotein und einem zellulären Rezeptor) sind offensichtliche Targets. In manchen Fällen werden sie zudem gleichzeitig von mehreren verwandten Erregern genutzt. Dies macht sie zu besonders wichtigen Zielen für die Therapieentwicklung. Zudem konzentriert sich die Wirkstoffforschung auf entscheidende **virale Enzyme wie Polymerasen und Proteasen** und insbesondere ihre konservierten aktiven Zentren. Diese sind häufig weniger wandlungsfähig und können bei verschiedenen Erregern sehr ähnlich ausgeprägt sein. NA-PATH wird deshalb einen besonderen Schwerpunkt auf die Entwicklung neuer Inhibitoren viraler Polymerasen auf der Basis von **Nukleosid- oder Nukleotidanaloga** mit breitem Wirkungsspektrum legen. Im Wirkstoffbereich werden **besondere Substanzkolektionen** gezielt auf Wirkstoffe hin untersucht, die konservierte Therapieziele adressieren. Dies umfasst zum einen **Drug Repurposing Banken**, deren molekulare Ziele bekannt sind und die sich in besonderem Maße für das Auffinden von Angriffszielen im Wirt eignen. Aus der Antibiotikaforschung ist bekannt, dass neue Wirkprinzipien gegen Bakterien häufig im Bereich **bakterieller Naturstoffe** zu finden sind. Bakterien stehen im ständigen Wettbewerb miteinander und haben chemische Abwehrstoffe entwickelt, um sich im Wettbewerb durchzusetzen. Hierbei sind Bakterien auch zahlreichen Virusangriffen ausgesetzt. Zudem haben sie für die Besiedelung menschlicher Gewebe bzw. menschlicher Zellen Boten- und Abwehrstoffe entwickelt, um sich einzunisten und zu vermehren. Deswegen soll das einzigartige Wirkstoffrepertoire bakterieller Naturstoffe systematisch nach **Wirkstoffen gegen konservierte Virus-/Wirtsziele** bei neu auftretenden Erregern durchsucht werden. Die Nutzung einzigartiger Wirkstoffquellen für die Entwicklung innovativer Therapieansätze setzt eine starke Medizinalchemie-Infrastruktur voraus, die neben präklinischen Entwicklungsmodellen innovative, strukturbasierte und computergestützte Verfahren integriert.

b) **Die Nutzung körpereigener Wirkprinzipien der Erregerabwehr** (z. B. Antikörper- und Immunzell-basierte Therapie und Aktivatoren angeborener Immunität). Immunologische Abwehrprozesse haben sich im kontinuierlichen Wettbewerb mit wandlungsfähigen Erregern geschärft und differenziert. Verteidigungsmechanismen, die Schutz vor unterschiedlichen Erregergruppen bieten und gleichzeitig körpereigene Schäden minimieren, wurden selektioniert. Diese **protektiven Wirtsfaktoren** umfassen hochspezifische Wirkprinzipien (z. B. Antikörper und Immunzellen) und andererseits breit wirksame Verteidigungsmechanismen (Immunaktivatoren wie z. B. Interferone). In Zeiten des Kapazitätsaufbaus werden ausgewählte körpereigene Wirkprinzipien systematisch in Hinblick auf eine Anwendung gegen neu auftretende Erreger entwickelt. So werden Sammlungen von **Immunaktivatoren** gezielt hinsichtlich ihrer Wirksamkeit gegen virale Erreger mit pandemischem Potenzial geprüft, so dass vielversprechende Anwendungen im Falle eines Ausbruchs rasch für die klinische Prüfung mobilisiert werden können. **Moderne Technologien**, einschließlich gezielter gentechnologischer Verfahren unter Verwendung von sogenannten **Genschern** (z. B. Crispr/Cas) werden eingesetzt, um Immunzellen zu konstruieren, die eine hocheffektive Immunität vermitteln. Diese Ansätze der **synthetischen Immunität** werden auf **konservierte Erregerziele** programmiert, so dass ein möglichst breiter Immunschutz entsteht. Bahnbrechende neue Technologien erlauben eine schnelle Identifikation neutralisierender Antikörper mit großem prophylaktischen und therapeutischen Potenzial. NA-PATH wird systematisch die Entwicklung von breit-wirksamen Antikörpern vorantreiben. Dies schließt die Konstruktion und Validierung optimierter Antikörper sowie die Profilierung von **Antikörper-Kombinationspräparaten** mit ein. Es werden pandemierelevante Optimierungsziele wie beispielsweise Steigerung der Antikörper-Wirksamkeit und -Stabilität, Ausweitung des Erregerspektrums sowie Erregerresistenz-brechende Eigenschaften angestrebt.

(2) Symptom- und Pathogenese-bezogene Therapie

Schwerste Verlaufsformen viraler Infektionen sind häufig von fehlregulierten körpereigenen Prozessen geprägt. Zentral in der **Pathophysiologie pandemisch auftretender viraler Erreger** treten Syndrome wie akutes respiratorisches Versagen sowie Störungen des Blutgerinnungssystems, der Gefäßfunktionen und der Entzündungsregulation auf. Häufig ist die pathophysiologische Basis dieser Störungen die fehlgesteuerte Ausschüttung löslicher körpereigener Botenstoffe, welche zentrale Körperfunktionen regulieren. So wird beispielsweise der massiven Ausschüttung inflammatorischer Zytokine (cytokine storm) eine kausale Rolle bei schweren SARS-CoV-2 Verlaufsformen zugeschrieben. Dementsprechend befasst sich NA-PATH mit der Entwicklung von **Modulatoren zentraler pathophysiologischer Regulationskreise**. Hierfür werden Organoid- und Tiermodelle eingesetzt, welche die relevanten Prozesse abbilden. Kandidaten sollen vor allem in **Drug Repurposing Banken** identifiziert werden; diese Banken umfassen klinisch erprobte bzw. zugelassene Wirkstoffe, die physiologische Prozesse im Menschen beeinflussen und deren molekulare Ziele bekannt sind. In den geplanten Untersuchungen werden sie gezielt auf Wirkstoffe durchsucht, welche pathogeneserelevante Schlüsselprozesse kontrollieren. Zudem werden **Antikörper-basierte Konzepte** entwickelt, bei denen gezielt Botenstoffe beziehungsweise deren Rezeptoren adressiert werden, um so unkontrollierte Stoffwechselreaktionen abzufangen. Diese **pathophysiologische Intervention** wird systematisch mit der antiviralen Therapie kombiniert oder zeitlich gestaffelt eingesetzt, um schwerste Verläufe abzuwenden.

In beiden Entwicklungsbereichen wird NA-PATH systematisch und nach zielorientierten Kriterien priorisieren und die **besten Kandidaten zu einem hohen (prä-)klinischen Reifegrad** entwickeln, um im Pandemiefall mit kurzer Reaktionszeit eine klinische Prüfung abschließen zu können.

E. RESSOURCENPLANUNG

Die Kalkulation des notwendigen Budgets für NA-PATH hängt im Wesentlichen von der Anzahl der Therapeutika ab, die bis **zum klinischen Proof-of-Concept** gebracht werden sollen. Um das zwischenzeitliche Scheitern von Produktkandidaten auszugleichen, haben wir einen Portfolio-Ansatz gewählt und mit **empirischen Ausfallraten** unterlegt (Abb. 2). Wir gehen in unserer Aufwandsschätzung davon aus, dass NA-PATH mehr als **10 Wirkstoffprojekte** starten wird, um zwei, bei günstigem Verlauf drei, frühe klinische Wirksamkeitsnachweise erbringen zu können. Die Aufnahme fortgeschrittener Projekte, z. B. am Übergang zur präklinischen Entwicklung oder Klinik, ist dabei möglich und explizit gewünscht. Dieses Konzept ist je nach Erwartung und verfügbarem Budget skalierbar, wäre jedoch bei deutlicher Reduktion des hier vorgeschlagenen Volumens unterkritisch.

Für die Schaffung **translatationaler Infrastrukturen** an den akademischen Forschungszentren budgetieren wir einen **finanziellen Aufwand** in Höhe von 15 Mio. € pro Jahr über einen Zeitraum von zunächst 7 Jahren. Dies berücksichtigt bereits vorhandene Strukturen und inkludiert Kosten für den Aufbau leistungsfähiger Einheiten für Projektmanagement und Technologie. Zusätzliche Projektaufwendungen, insbesondere für die Beauftragung von Herstellern klinischer Prüfmuster (CDMO) sowie von präklinischen und klinischen Auftragsforschungsinstituten (CRO) liegen bei 25 Mio. € pro Jahr bezogen auf den obigen Förderzeitraum. Diese 175 Mio. € verteilen sich auf 55 Mio. € Projektmittel für Arbeiten bis zur Nominierung präklinischer Entwicklungskandidaten und 120 Mio. € für regulatorische Präklinik sowie Phase I und II klinische Prüfungen.

Mit diesen Aufwendungen werden wir eine Grundlage verbesserter Pandemic Preparedness legen und einen Innovationsprozess anschieben, der zur Zulassung hochdifferenzierter Produkte führen kann. Der Kostenaufwand bis zur Produktzulassung ist derzeit nicht seriös abschätzbar.



Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI)

Inhoffenstraße 7
38124 Braunschweig
www.helmholtz-hzi.de

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung e.V. (DZIF)

Geschäftsstelle des DZIF
Inhoffenstraße 7
38124 Braunschweig
www.dzif.de