

Manfred Schubert-Zsilavecz

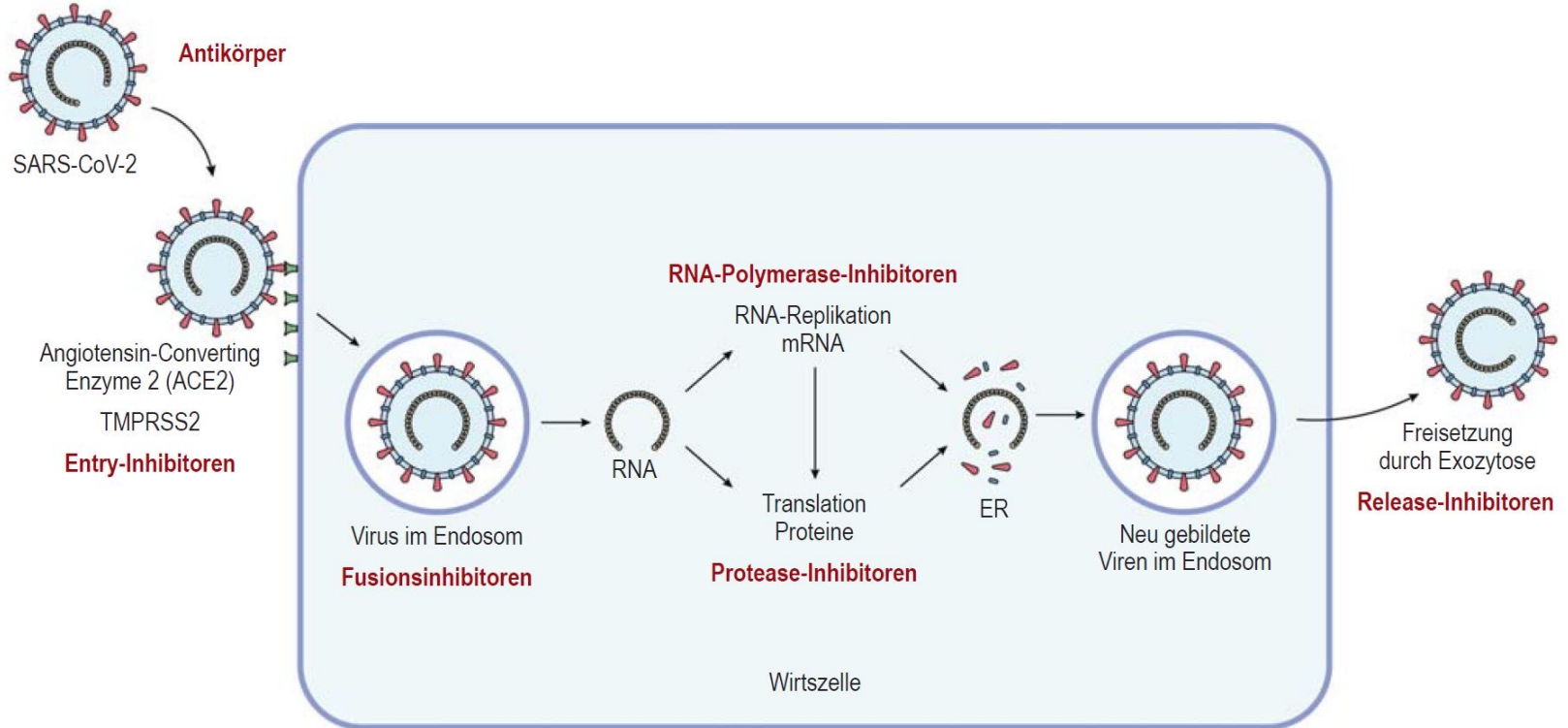
Antivirale Arzneistoffe für die Behandlung von COVID-19: Update 2022 und Wirkstoffe in der Pipeline

Mittwoch, 23. März 2022, 10.25 Uhr

**Pharma
Forum**

Pharma
trifft
Medizintechnik

SARS-CoV-2-Replikationszyklus und Targets für antivirale Arzneistoffe



Status quo der Medikamente gegen COVID-19

COVID-19

COVID-19 treatments

Antivirale Arzneistoffe

Immunmodulatoren



Currently under rolling review

- **Evusheld**
(tixagevimab / cilgavimab)

- **Paxlovid**
(PF-07321332 / ritonavir)

PF-07321332 =
Nirmatrelvir



Marketing authorisation application submitted

- **Lagevrio**
(molnupiravir)
- **Olumiant**
(baricitinib)*



Authorised for use in the European Union

- **Kineret**
(anakinra)*

- **Regkirona**
(regdanvimab)

- **RoActemra**
(tocilizumab)*

- **Ronapreve**
(casirivimab / imdevimab)

- **Veklury**
(remdesivir)

- **Xevudy**
(sotrovimab)

Dexamethason

Status quo der Medikamente gegen COVID-19

COVID-19

COVID-19 treatments

Ausschließlich für
die **stationäre**
Behandlung von
Patienten mit
COVID-19



Currently under rolling review

- **Evusheld**
(tixagevimab / cilgavimab)
- **Paxlovid**
(PF-07321332 / ritonavir)

PF-07321332 =
Nirmatrelvir



Marketing authorisation application submitted

- **Lagevrio**
(molnupiravir)
- **Olumiant**
(baricitinib)*

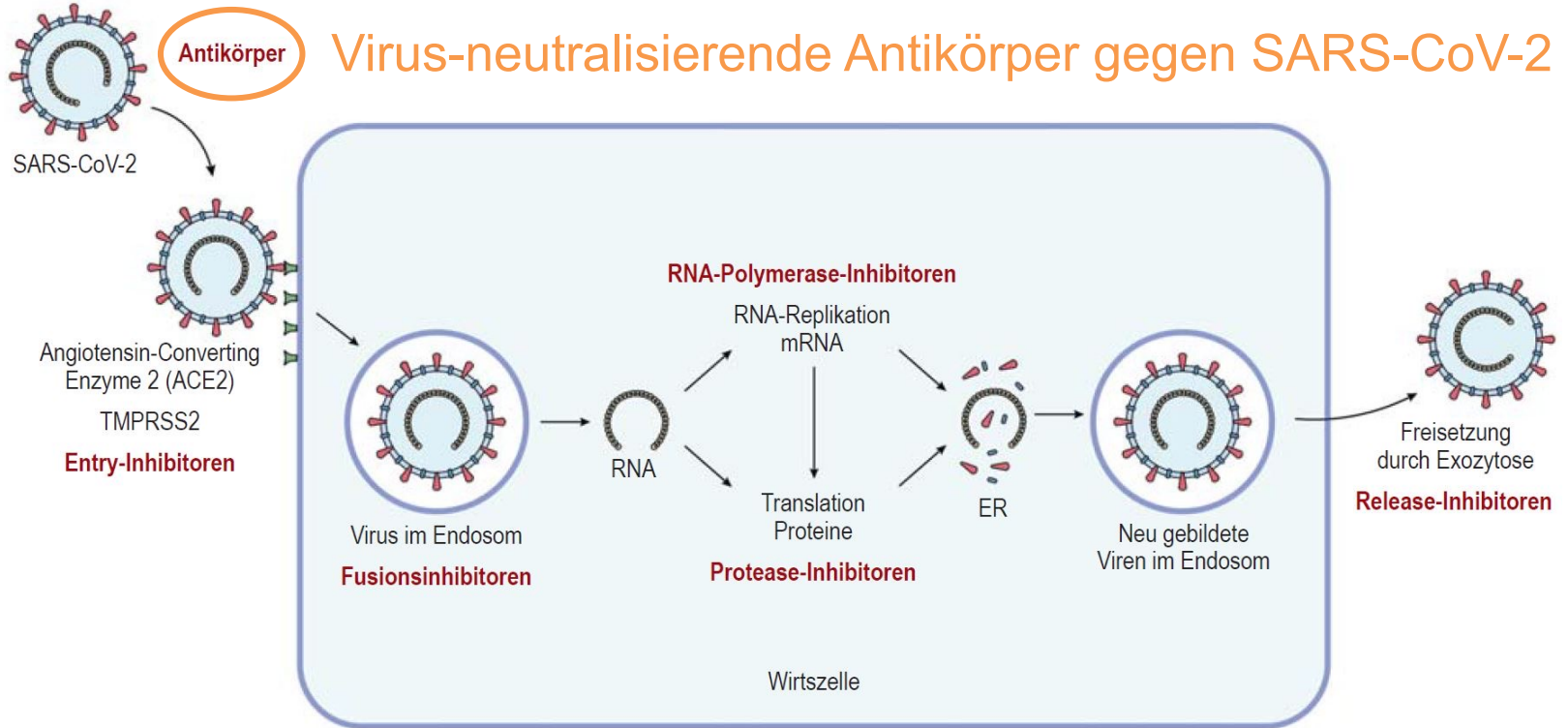


Authorised for use in the European Union

- **Kineret**
(anakinra)*
- **Regkirona**
(regdanvimab)
- **RoActemra**
(tocilizumab)*
- **Ronapreve**
(casirivimab / imdevimab)
- **Veklury**
(remdesivir)
- **Xevudy**
(sotrovimab)

Dexamethason

SARS-CoV-2-Replikationszyklus und Targets für antivirale Arzneistoffe



Status quo der Medikamente gegen COVID-19

COVID-19

COVID-19 treatments



Currently under rolling review

- **Evusheld**
(tixagevimab / cilgavimab)
- **Paxlovid**
(PF-07321332 / ritonavir)



Marketing authorisation application submitted

- **Lagevrio**
(molnupiravir)
- **Olumiant**
(baricitinib)*



Authorised for use in the European Union

- **Kineret**
(anakinra)*
- **Regkirona**
(regdanvimab)
- **RoActemra**
(tocilizumab)*
- **Ronapreve**
(casirivimab / imdevimab)
- **Veklury**
(remdesivir)
- **Xevudy**
(sotrovimab)

COVID-19: Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf*

- Adipositas (BMI > 30)
- Alter > 60Jahre
- COPD
- Diabetes mellitus
- Immunsuppression
- Kardiale Erkrankungen (koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie)
- Krebserkrankungen
- Lungenerkrankungen, chronisch
- Niereninsuffizienz, chronisch

Tixagevimab und Cilgavimab (Evusheld®)

- IgG1_K-Antikörper gegen das Spike-Protein mit unterschiedlichen Bindungsstellen
- Long acting Antibodies (**LAAB**)
- Sehr lange Halbwertszeit
- **Intramuskuläre Applikation** erleichtert die Anwendung



Wie wirkt sich der **Antigenshift** auf die Wirksamkeit der Virus-neutralisierenden Antikörper aus?

nature

<https://doi.org/10.1038/d41586-021-03825-4>

Accelerated Article Preview

Broadly neutralizing antibodies overcome SARS-CoV-2 Omicron antigenic shift

Received: 12 December 2021

Accepted: 23 December 2021

Accelerated Article Preview

Published online: 23 December 2021

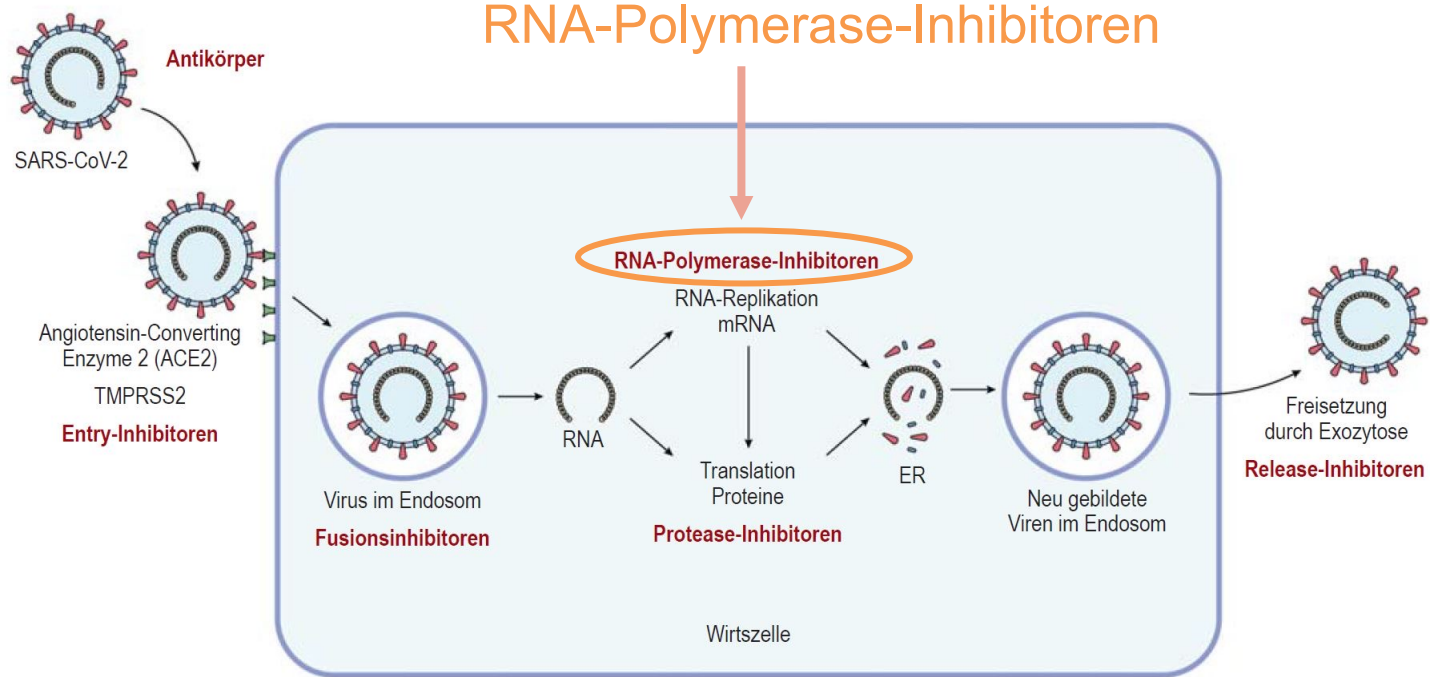
Cite this article as: Cameroni, E. et al. Broadly neutralizing antibodies overcome SARS-CoV-2 Omicron antigenic shift *Nature* <https://doi.org/10.1038/d41586-021-03825-4> (2021).

Elisabetta Cameroni, John E. Bowen, Laura E. Rosen, Christian Saliba, Samantha K. Zepeda, Katja Culap, Dora Pinto, Laura A. VanBlargan, Anna De Marco, Julia di Iulio, Fabrizia Zatta, Hannah Kaiser, Julia Noack, Nisar Farhat, Nadine Czudnochowski, Colin Havenar-Daughton, Kaitlin R. Sprouse, Josh R. Dillen, Abigail E. Powell, Alex Chen, Cyrus Maher, Li Yin, David Sun, Leah Soriaga, Jessica Bassi, Chiara Silacci-Fregni, Claes Gustafsson, Nicholas M. Franko, Jenni Logue, Najeeha Talat Iqbal, Ignacio Mazzitelli, Jorge Geffner, Renata Grifantini, Helen Chu, Andrea Gori, Agostino Riva, Olivier Giannini, Alessandro Ceschi, Paolo Ferrari, Pietro E. Cippà, Alessandra Franzetti-Pellanda, Christian Garzoni, Peter J. Halfmann, Yoshihiro Kawaoka, Christy Hebner, Lisa A. Purcell, Luca Piccoli, Matteo Samuele Pizzuto, Alexandra C. Walls, Michael S. Diamond, Amalio Telenti, Herbert W. Virgin, Antonio Lanzavecchia, Gyorgy Snell, David Veesler & Davide Corti

This is a PDF file of a manuscript that has been peer reviewed and accepted for publication in *Nature* and is provided in this format here as a response to the exceptional public-health crisis. This accepted manuscript will continue through the processes of copy editing and formatting to publication of a finalized version of record on [nature.com](https://www.nature.com). Please note there may be errors present in this version, which may affect the content, and all legal disclaimers apply.

Sotrovimab auch bei der Omikron-Variante wirksam

SARS-CoV-2-Replikationszyklus und Targets möglicher Arzneistoffe



Status quo der Medikamente gegen COVID-19

COVID-19

COVID-19 treatments



Currently under rolling review

- **Evusheld**
(tixagevimab / cilgavimab)
- **Paxlovid**
(PF-07321332 / ritonavir)



Marketing authorisation application submitted

- **Lagevrio**
(molnupiravir)
- **Olumiant**
(baricitinib)*

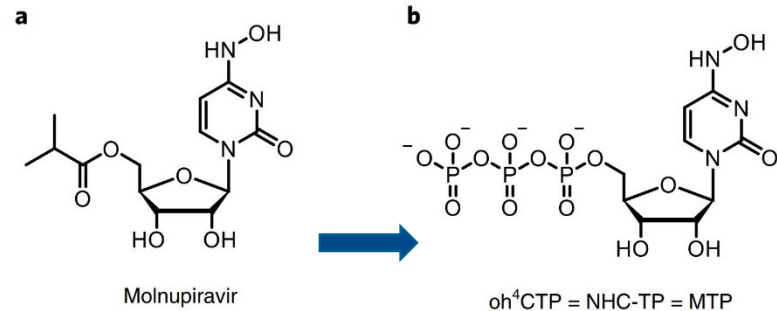


Authorised for use in the European Union

- **Kineret**
(anakinra)*
- **Regkirona**
(regdanvimab)
- **RoActemra**
(tocilizumab)*
- **Ronapreve**
(casirivimab / imdevimab)
- **Veklury**
(remdesivir)
- **Xevudy**
(sotrovimab)

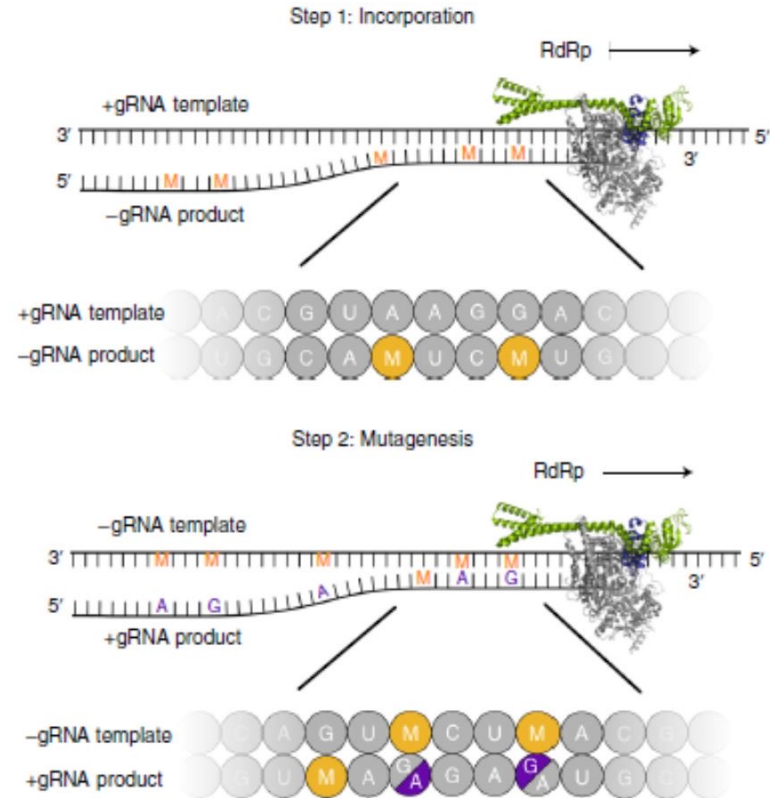
Molnupiravir (MK-4482/EIDD-801, Lagevrio®)

- (Noch) keine Zulassung, seit dem 3. Januar 2022 in Deutschland verfügbar
- Wurde ursprünglich als Arzneistoff zur Behandlung der Grippe entwickelt.
- Prodrug
- **Orale** Applikation
- Die Wirksamkeit war zunächst im Tiermodell an Frettchen gezeigt worden.

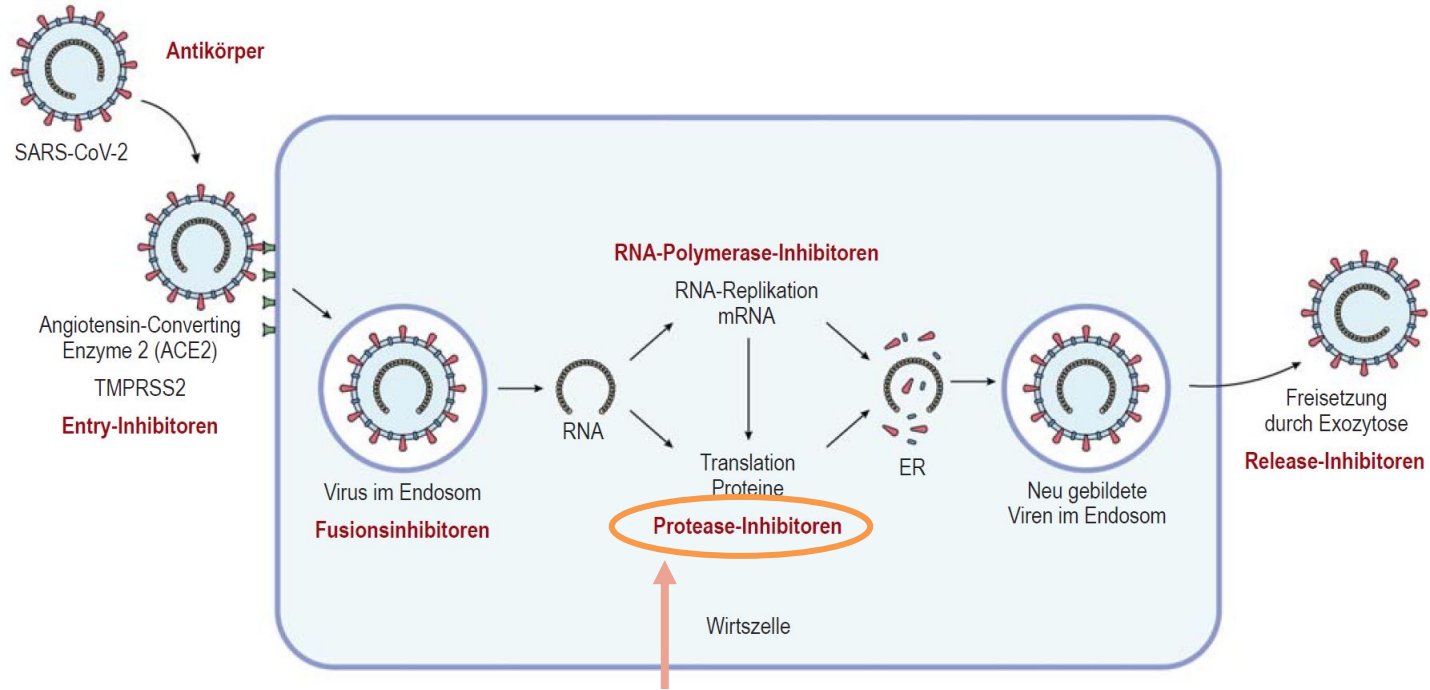


Molnupiravir – zweistufiger Wirkmechanismus

- Molnupiravir schleust RNA-ähnliche Bausteine in das Erbgut von SARS-CoV-2.
- RNA-abhängige RNA-Polymerase (RdRp) verwendet aktives Molnupiravir (**NHC-TP**) anstelle von Cytidintriphosphat oder Uridintriphosphat.
- Folge sind **Mutationen** im viralen Erbgut.



SARS-CoV-2-Replikationszyklus und Targets für antivirale Arzneistoffe



Protease-Inhibitoren (PI)

Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®) – nicht wirksam bei COVID-19

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 7, 2020

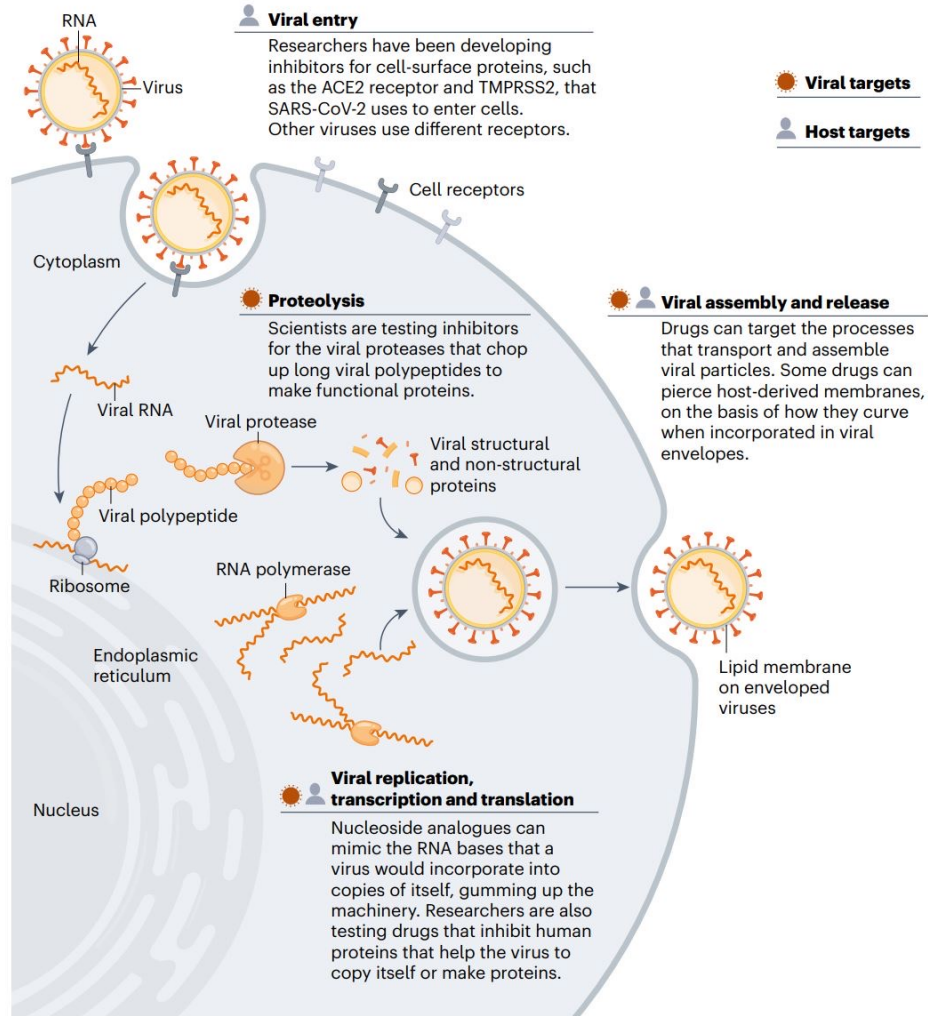
VOL. 382 NO. 19

A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19

B. Cao, Y. Wang, D. Wen, W. Liu, Jingli Wang, G. Fan, L. Ruan, B. Song, Y. Cai, M. Wei, X. Li, J. Xia, N. Chen, J. Xiang, T. Yu, T. Bai, X. Xie, L. Zhang, C. Li, Y. Yuan, H. Chen, Huadong Li, H. Huang, S. Tu, F. Gong, Y. Liu, Y. Wei, C. Dong, F. Zhou, X. Gu, J. Xu, Z. Liu, Y. Zhang, Hui Li, L. Shang, K. Wang, K. Li, X. Zhou, X. Dong, Z. Qu, S. Lu, X. Hu, S. Ruan, S. Luo, J. Wu, L. Peng, F. Cheng, L. Pan, J. Zou, C. Jia, Juan Wang, X. Liu, S. Wang, X. Wu, Q. Ge, J. He, H. Zhan, F. Qiu, L. Guo, C. Huang, T. Jaki, F.G. Hayden, P.W. Horby, D. Zhang, and C. Wang

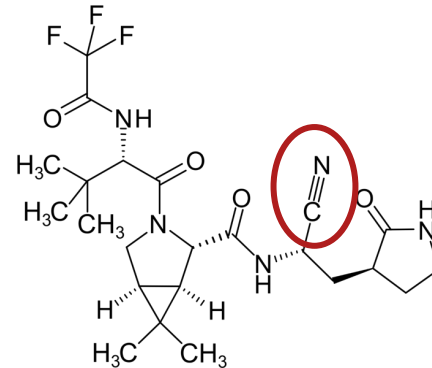
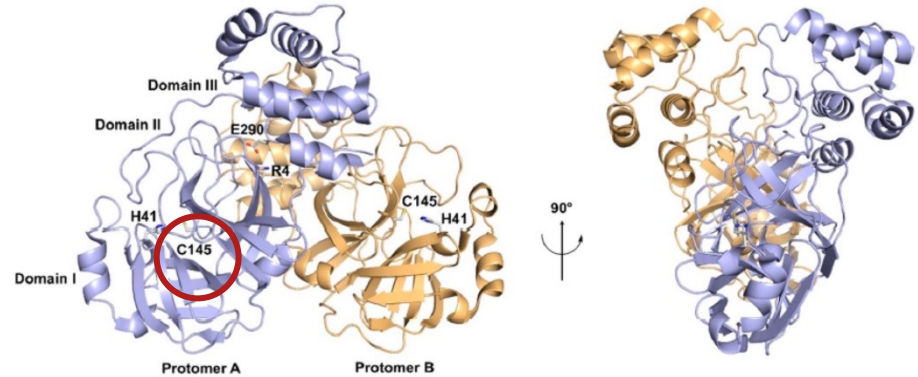
SARS-CoV-2-Proteasen

- **3C-like Protease (M^{pro} , $3CL^{pro}$)**
- **Papain-like Protease (PL^{pro})**



Paxlovid® (Nirmatrelvir plus Ritonavir)

- Enthält als Pharmakophor („warhead“) eine Nitrilgruppe, die mit dem Cysteinrest 145 im katalytischen Zentrum der Protease regiert.
- Orale Applikation
- Behandlung in der Frühphase, wenn die Viruslast hoch ist, aber kaum noch Symptome auftreten und eine Hospitalisierung nicht oder noch nicht erforderlich ist.



- **Ensovibeg** (Novartis, Molecular Partners)
 - EMPATHY-Studie, Phase II
 - DARPin (Designed Ankyrin Repeat Protein), Antikörper-mimetische Proteine, verfügt über drei verschiedene DARPin-Domänen, die verschiedene Antigene erkennen und binden können
- **Bebtelovimab** (Lilly)
 - Virus-neutralisierender Antikörper, wirkt gegen alle Virusvarianten einschließlich Omikron-Subtyp BA.2
 - EUA (FDA)
- **Opaganib** (Redhill Biopharma)
 - Phase II / III
 - Selektiver Inhibitor der Sphingosinkinase-2 (SK2)
 - Wirkt antientzündlich und antiviral

Vielen Dank für ihr Interesse!