

Herausforderungen und Erfolge der antiviralen Forschung: Die Ära nach den Nukleosiden

Helga Rübsamen-Schaeff
AiCuris Antiinfective Cures GmbH, Wuppertal, Germany

Conflict of Interest Statement: H. Rübsamen-Schaeff war Gründungs-Geschäftsführerin von AiCuris bis 3/2105 und ist gegenwärtig die Vorsitzende des Beirats

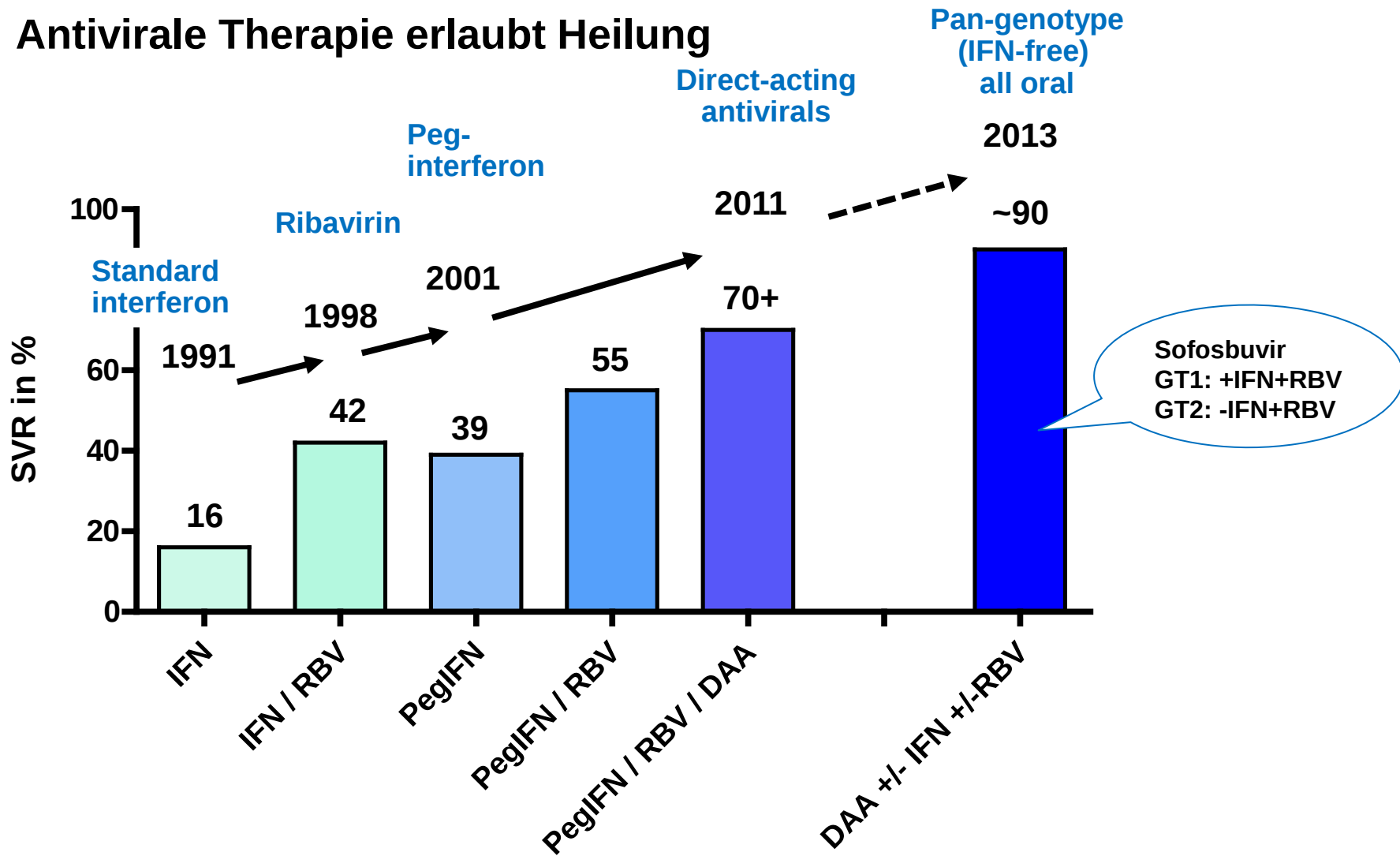
Frankfurt, 11.4. 2017



22 Jahre nach der Entdeckung von HIV: Vom Todesurteil zur behandelbaren Krankheit

1981	AIDS was first reported
1984	Human Immunodeficiency Virus (HIV, a human retrovirus) identified as being the cause for AIDS
1987	First drug approved for the treatment of AIDS - Zidovudine (AZT), a nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI)
1996	Advent of HAART – Highly active antiretroviral therapy: Combination therapy with 3 active drugs from different classes → Enabled through approval of saquinavir as first protease inhibitor and nevirapine as first non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) → 60% to 80% decline in rates of AIDS, death, and hospitalization
1997	Approval of Combivir® → First fixed-dose combination (FDC)
2006	Approval of Atripla® → First single tablet regimen (STR) including 3 agents as single tablet once a day to reduce the pill burden and increase adherence

25 Jahre nach der Entdeckung von Hepatitis C: Antivirale Therapie erlaubt Heilung



Adapted from: (1) US FDA Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting; April 27-28, 2011; Silver Spring, MD.

(2) Stedman (2013) JGastroenterolHepatol, 28, 38. (3) FDA Approves 'Game Changer' Hepatitis C Drug Sofosbuvir. Medscape. Dec 06, 2013

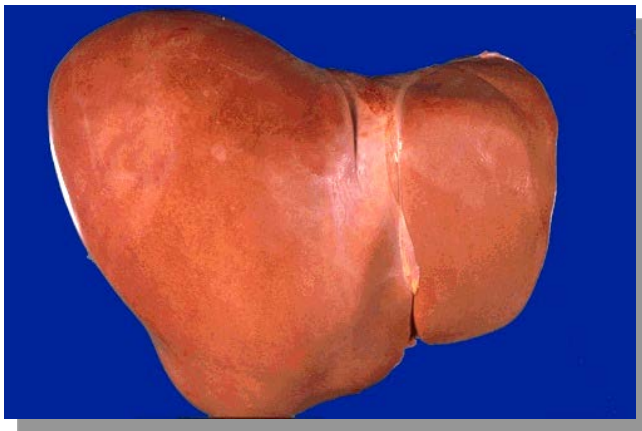
Andere chronische Viruserkrankungen: Medikamente vorhanden, erheblicher Optimierungsbedarf

Virus	Substanzklasse	Target
Hepatitis B	Nukleoside/Nukleotide	nur Polymerase
Herpes	Nukleoside	Nur Polymerase
Humanes Cytomegalie Virus	Nukleos(t)ide, Phosphonat	nur Polymerase

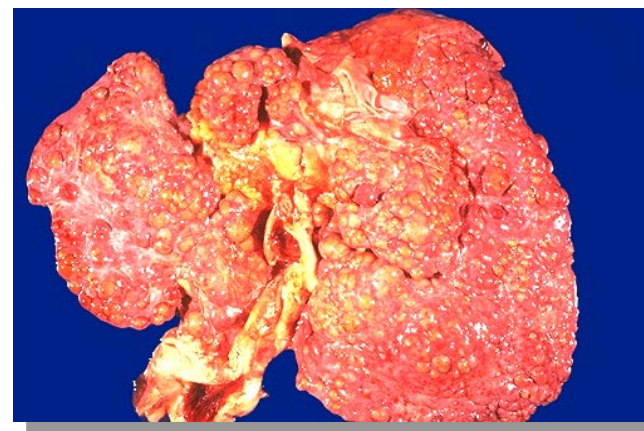
**Hepatitis B, Herpes und Cytomegalievirus:
Verbesserung der Therapie durch Angriff von neuen Targets?**

Hepatitis B (HBV)

- ◆ Über 2 Milliarden Infektionen weltweit
- ◆ >350 mio Patienten: Chronische Infektionen mit stark erhöhtem Leberzirrhose oder Leberkrebs-Risiko
- ◆ 780.000 Todesfälle pro Jahr (WHO, 2015)
- ◆ Höchste Krankheits-Aktivität im Alter von 20-49 Jahren



Gesunde Leber



Zirrhatische Leber

HBV: Im Markt Nukleos(t)id-Analoga

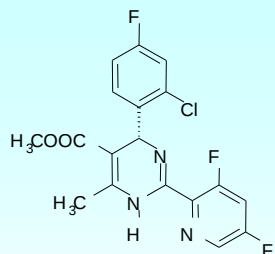
Hemmung der reversen Transcriptase von HBV

Probleme:

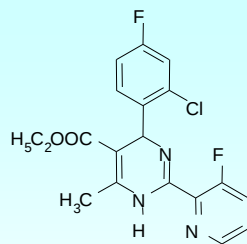
- ↗ Rebound des Virus nach Beenden der Therapie**
- ↗ Heilung sehr selten**
- ↗ Kreuzresistenz unter den Nukleosid-Analoga**

Eine neue Substanzklasse: Heteroarylpyrimidine: Hemmung der HBV-Replikation durch Interaktion mit core

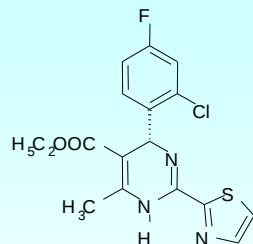
Structure of Bay 41-4109 and congeners



Bay 41-4109
 $IC_{50} = 0.05 \mu M$
 $TC_{50} = 7 \mu M$

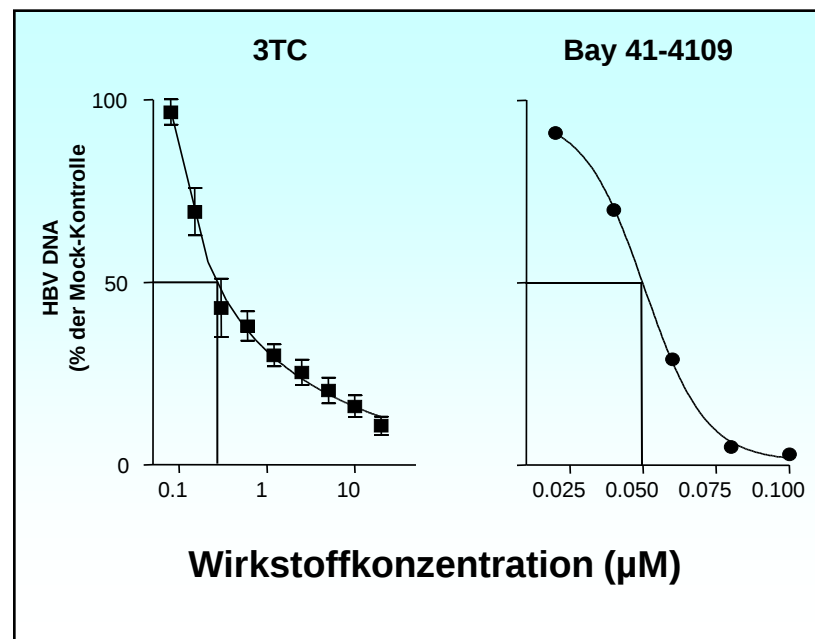


Bay 38-7690
 $IC_{50} = 0.15 \mu M$
 $TC_{50} = 50 \mu M$



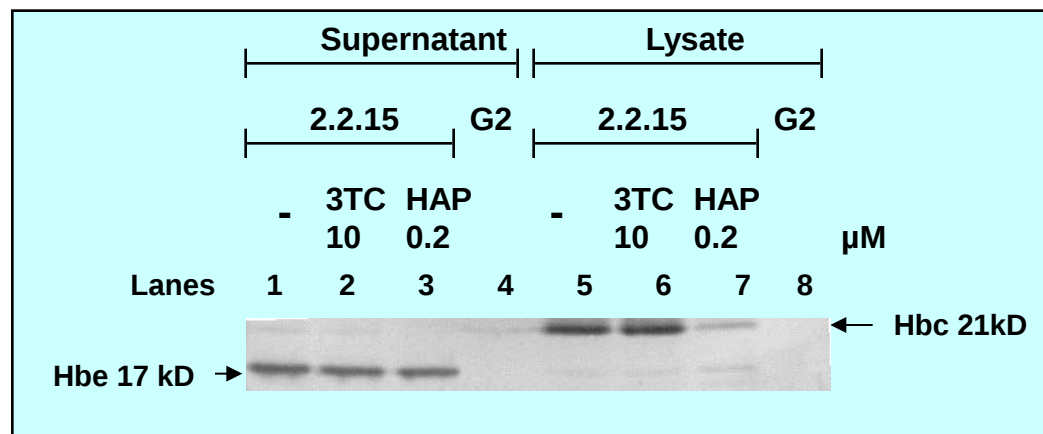
Bay 39-5493
 $IC_{50} = 0.03 \mu M$
 $TC_{50} = 25 \mu M$

Inhibition of HBV-Replication

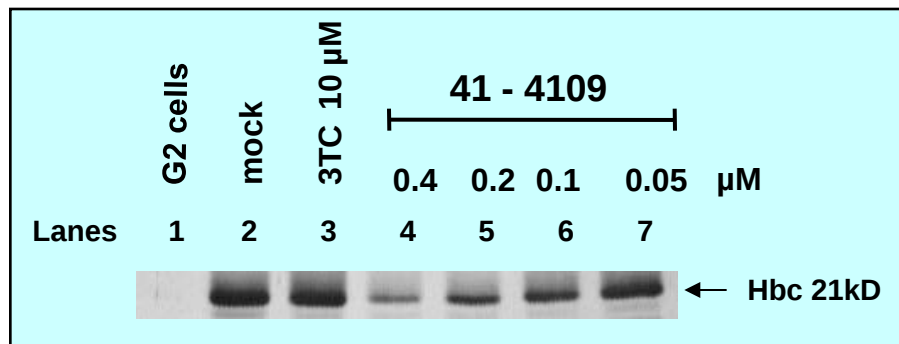


Heteroarylpyrimidine (HAP): Reduktion des core Protein (Hep G2.2.15)

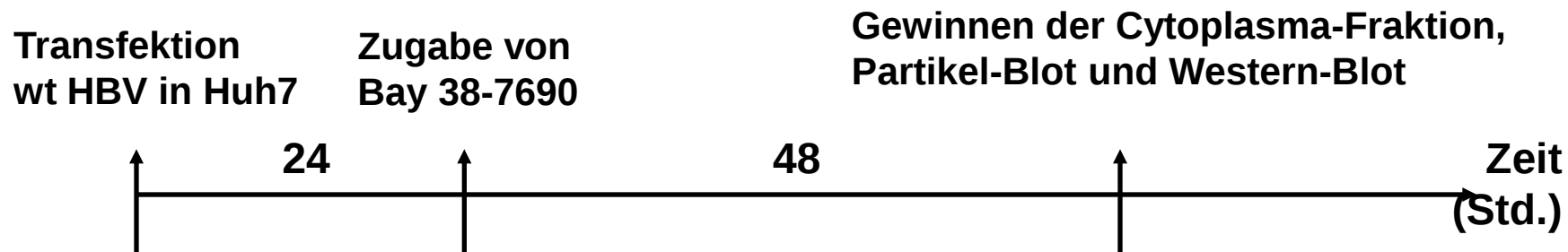
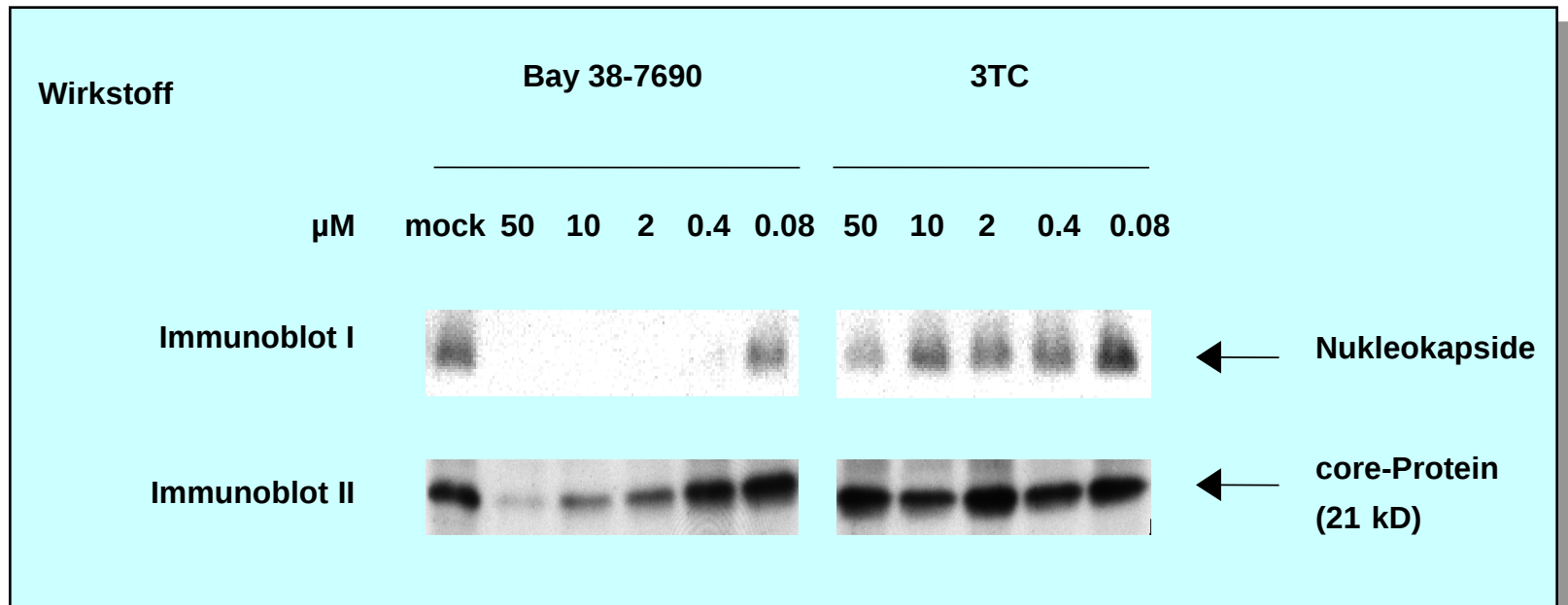
HBV core is reduced in the cell but supernatant HBe-Antigen is made



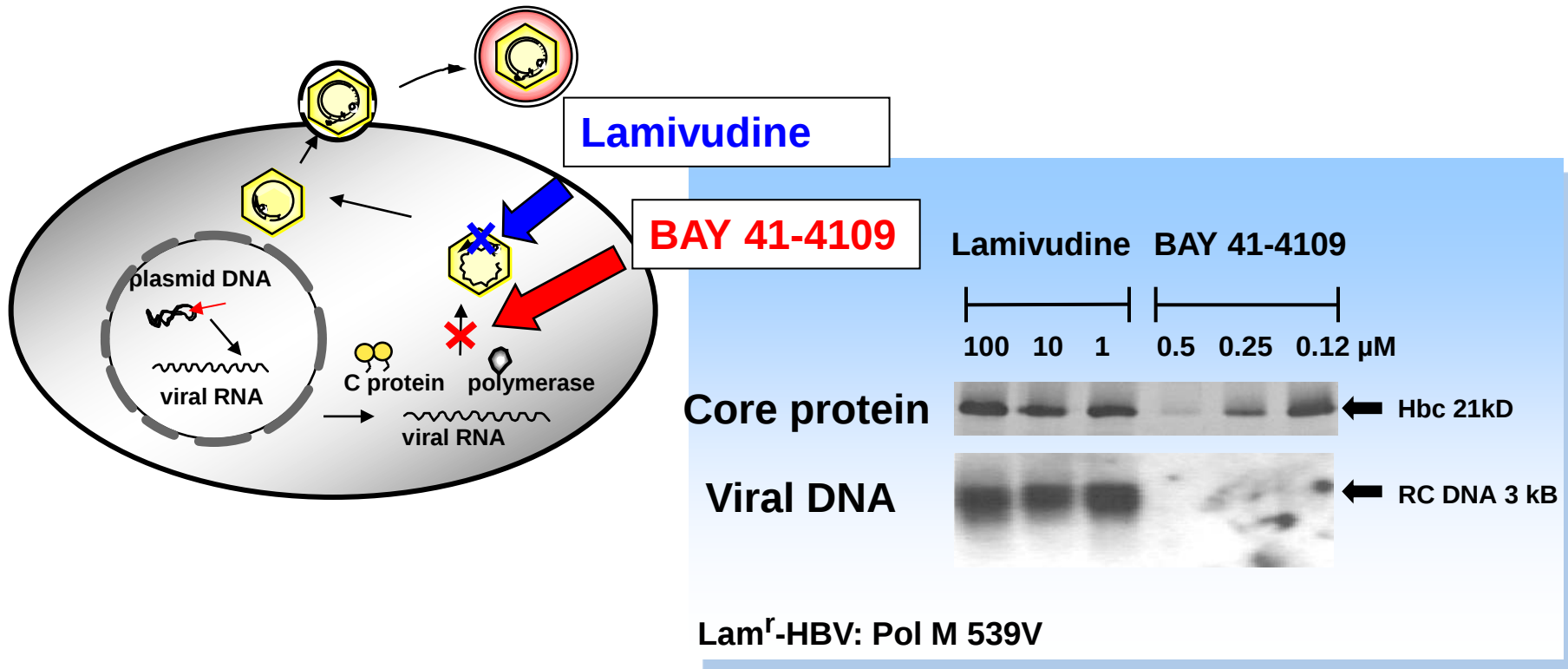
This effect is dose-dependent



Heteroarylpyrimidine (HAP): Hemmung der Bildung von core-Partikeln



HAP BAY 41- 4109: wirksam gegen Lamivudine-resistentes HBV



HAPs bind to the viral core protein, inhibit proper capsid formation and thereby subsequent encapsidation of viral DNA

Obesity

Inhibition of Hepatitis B Virus Replication by Drug-Induced Depletion of Nucleocapsids

Karl Deres,^{1*†} Claus H. Schröder,^{7*†} Arnold Paessens,^{1†}
Siegfried Goldmann,² Hans Jörg Hacker,⁷ Olaf Weber,⁸
Thomas Krämer,² Ulrich Niewöhner,² Ulrich Pleiss,³
Jürgen Stoltefuss,² Erwin Graef,¹ Diana Koletzki,¹
Ralf N. A. Masantschek,¹ Anja Reimann,⁷ Rainer Jaeger,⁵
Rainer Groß,⁶ Bernhard Beckermann,⁴ Karl-Heinz Schlemmer,⁴
Dieter Haebich,² Helga Rübsamen-Waigmann^{1†}

Klinische Entwicklung: Bay 41-4109 (AIC429)

- Phase I Einfachgabe: gut verträglich bei Probanden
- Klinische Entwicklung gestoppt aufgrund von Befunden in Tierstudien (Metabolismus und Nebenwirkungen)

Initiierung eines neuen Projekts unter Nutzung der Kristallstruktur der core Inhibitoren

Aktive Suche nach 2nd Generation Capsid Assembly Inhibitoren

Drug name	Drug class	Company	Status
GLS4	HAP Morphothiadin	HEC Pharma	Phase II
NVR 3-778	Sulfamoyl carboxamide	Novira/ Janssen of J&J	Phase II
JNJ-56136379		Janssen of J&J	Phase I
ABI-H0731		Assembly Biosciences	Phase I
		Roche	Not disclosed
AB-423		Arbutus Biopharma	Preclinical
		Enanta Pharmaceuticals	Research/ Preclinical
		AiCuris	Research/Preclinical

Herpes simplex:

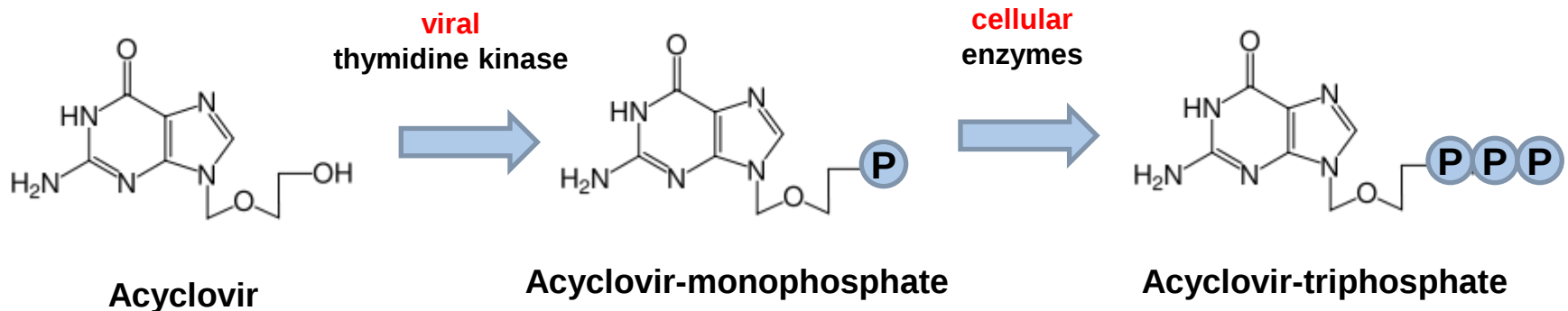
Therapien verfügbar seit >30 Jahren, aber nicht zufriedenstellend

- ◆ HSV-1: oral lesions (**cold sores**)
- ◆ HSV-2: **genital herpes**
- ◆ **Nachteile existierender Medikamente:**
 - ◆ Niedrige Effektivität, wenn Behandlung spät beginnt
 - ◆ Keine verlässliche Verhinderung sexueller Transmission bei **genitalem Herpes**
- ◆ **HSV-1:** Prävalenz 40–60% (entwickelte Länder) und bis zu **80%** in Ländern mit niedrigem sozioökonomischen Status
- ◆ **HSV-2:** Geschätzte Zahl von Menschen zwischen 15–49 Jahren, die positiv sind weltweit: **536 Millionen** (16.2% der Weltbevölkerung; USA: 17.0%)
- ◆ Zu beachten: **81.1%** von **genitalem Herpes** wird **nicht diagnostiziert**

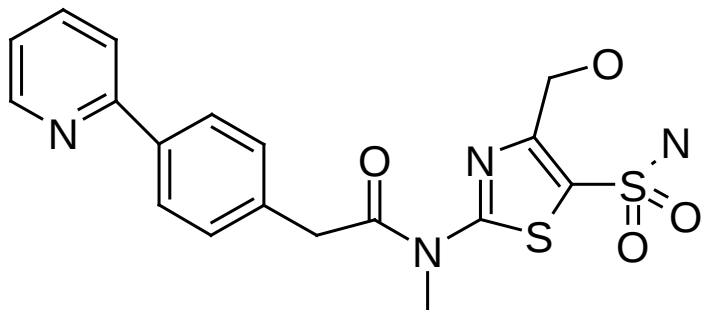


Nachteile existierender Medikamente

Nukleosidische Inhibitoren der viralen Polymerase, Prodrugs:
Aktivierung durch virales (!) Enzym nötig, kein Schutz von
uninfizierten Zellen



 **Um die Therapie zu verbessern: Andere virale Zielmoleküle adressieren mit neuen chemischen Substanzklassen**



Pritelivir (AIC316)

Ein neues Medikament gegen Herpes simplex Infektionen

Kleymann, et al. (2002)

New helicase-primase inhibitors as drug candidates for the treatment of herpes simplex disease *Nature Medicine*, 8, 4, 392-398

Pritelivir: Hemmt die virale Helicase Primase, ist in uninfizierten Zellen aktiv

Pritelivir verhindert die Infektion uninfizierter Zellen.

Wurde für eine lange systemische Halbwertszeit optimiert, um den Schutz zu verbessern

Pritelivir benötigt keine Aktivierung durch die virale Thymidin Kinase

DNA replication fork

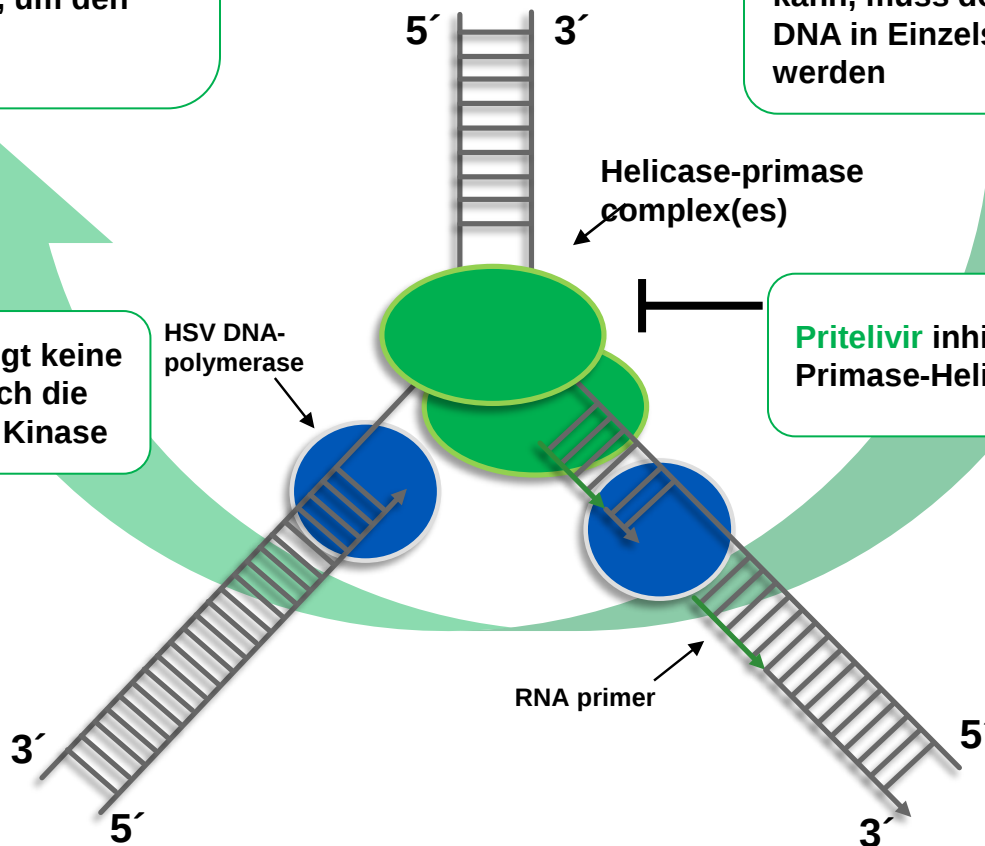
Bevor die Replikation beginnen kann, muss doppelsträngige DNA in Einzelstränge getrennt werden

Helicase-primase complex(es)

Pritelivir inhibiert die virale Primase-Helikase

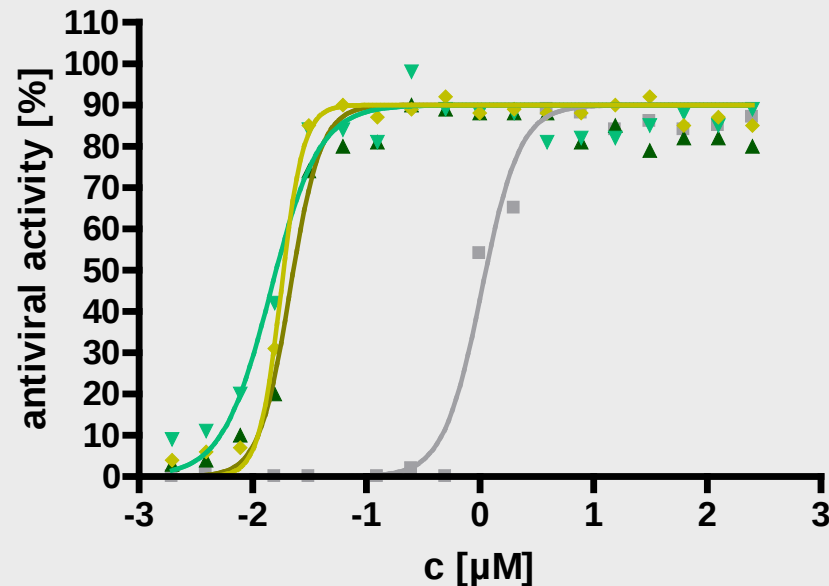
HSV DNA-polymerase

RNA primer



Potente *in vitro* Aktivität gegenüber HSV-1 und HSV-2

Activität in Zellkultur, Fluoreszenz-Assay



- Acyclovir HSV-1 (F)
- ▼ Pritelivir HSV-1 clin.isolate
- ▲ Pritelivir HSV-1 (F)
- ◆ Pritelivir HSV-2 clin.isolate

	EC ₅₀
Acyclovir HSV-1 (F)	1
Pritelivir HSV-1 (F)	0.02
Pritelivir HSV-1 clin. isolate	0.01
Pritelivir HSV-2 clin. isolate	0.02

Kleymann *et al.*, Nature 2002

Pritelivir ist 50-fach potenter als Acyclovir

Pritelivir kontrolliert hohe Virusmengen

Wenig EC_{50} -Änderung bei Erhöhung der multiplicity of infection (MOI)
in vitro:

	MOI	0.0025	0.02	0.2	Änderung in EC_{50}
Pritelivir	EC_{50} [μ M]	0.012	0.02	0.05	4-fold
Acyclovir	EC_{50} [μ M]	1	3	50	50-fach

Kleymann *et al.*, Nature 2002

Hohe Wirksamkeit in der Klinik zu erwarten

Pritelivir ist aktiv gegen Nukleosid Analoga-resistente Viren

Änderung der EC50 bezogen auf den Ausgangsstamm HSV-1 KOS, xfach

Virus	Location of resistance	Acyclovir	Penciclovir	Pritelivir
KT1	TK ¹	3.9	24.4	≤1
KT3	TK ²	3.4	33.5	≤1
KT4	TK ³	3.5	56.8	≤1
KD1	DNApol ⁴	7.3	9.9	≤1
KD3	DNApol ⁵	2.0	1.5	≤1

¹KOS 2000/4 (9.7.04) TK mutant 430-436 insert G / 146 frame shift

²KOS 2000/30 (7.6.04) TK mutant 548-553 deletion C / 185 frame shift

³KOS 2000/ 37 (1.8.01) TK mutant 430-436 deletion G / 146 frame shift

⁴KOS PFAR clone 1014 (19.6.02) DNA pol (A719V)

⁵KOS PFAR clone C (22.10.02) DNA pol (S724N)

Pritelivir ist hoch-aktiv gegen resistente TK und Polymerase Mutanten

Überlegene Effizienz im Meerschweinchen-Modell für genitalen Herpes (*frühe Behandlung, 6 h p.i.*)

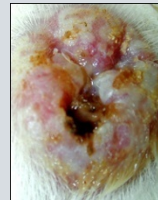


Disease progression

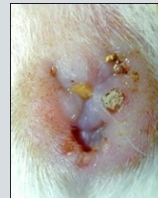
Day 5

Day 6

Day 8



Placebo
lesion score 4



Valacyclovir
150 mg/kg bid
lesion score 2



Pritelivir
20 mg/kg bid
lesion score 0

Baumeister *et al.*, 2007

Komplette Verhinderung der Bildung von Läsionen

Überlegene Wirkung im Meerschweinchen-Modell für genitalen Herpes *auch nach später Behandlung, Tag 4 p.i.*

Clinical Picture – Pritelivir-treated animal

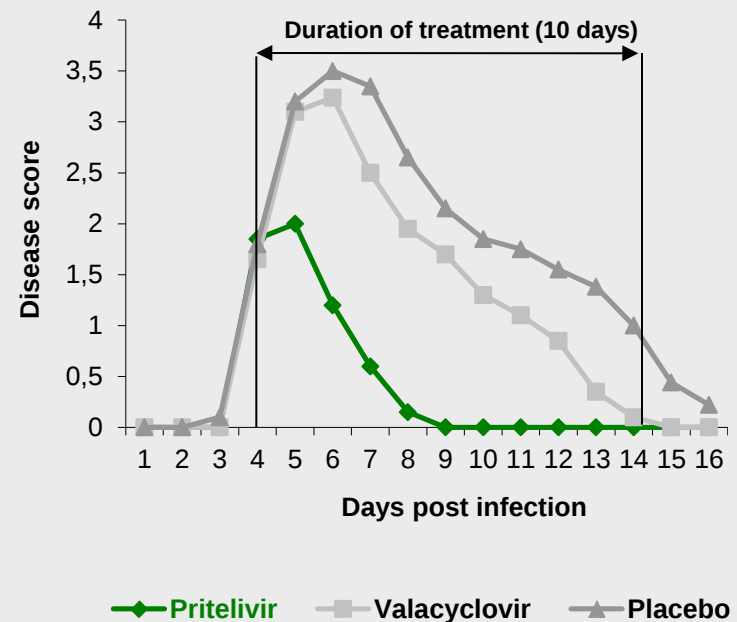


Day 4 p.i.:
treatment start



Day 5 p.i.:
healing has started

Time to healing

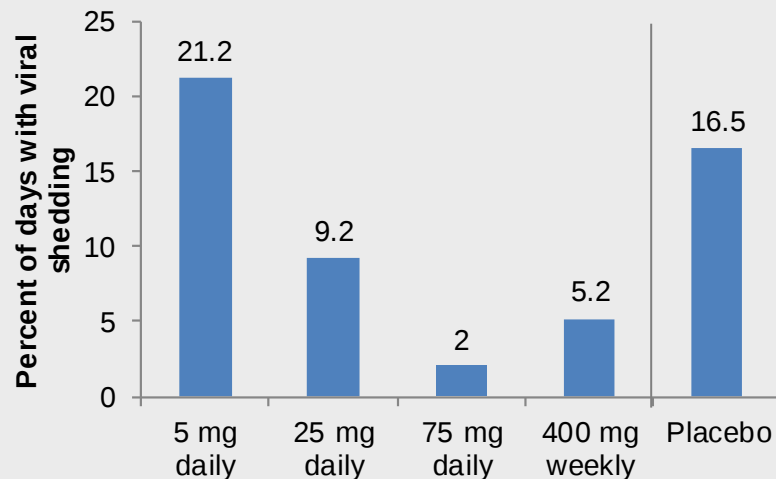


Baumeister *et al.*, 2007

**Hoch-effizient trotz spät einsetzender Therapie:
 Krankheits-Progression sofort gestoppt, Heilung schneller als mit Valacyclovir**

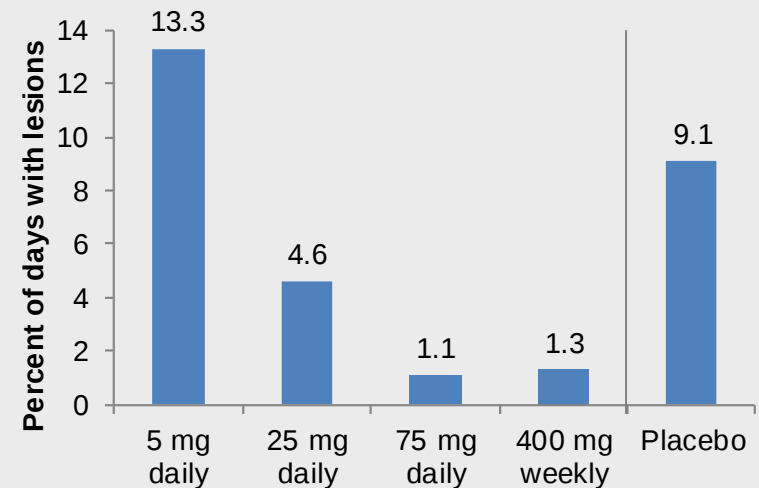
Pritelivir erreicht primäre und sekundäre Endpunkte in Phase 2 bei genitalem Herpes mit hoher statistischer Signifikanz

Shedding rate (primary endpoint)



N=155

Lesion rate (secondary endpoint)



N=155

Shedding rate: proportion of days with HSV-positive genital swabs

Wald *et al.*, 2014

Lesion rate: proportion of days with lesion reported

Signifikante Reduktion von viralem Shedding und klinischen Läsionen

Pritelivir: Sicherheit in der Phase 2

- ◆ Keine Sicherheits-Bedenken basierend auf klinischen Nebenwirkungen, EKGs und Laborwerten
- ◆ 1 ernste Nebenwirkung: Pankreatitis 2 Wochen nach Substanzgabe in einem Patient mit einer Vorgeschichte von Alkoholo-Mißbrauch; vom behandelnden Arzt aus nicht “drug-related” eingeschätzt
- ◆ **Keine Bildung resistenter Viren**

Wald *et al.*, 2014

Gutes Sicherheitsprofil in Phase 2

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 16, 2014

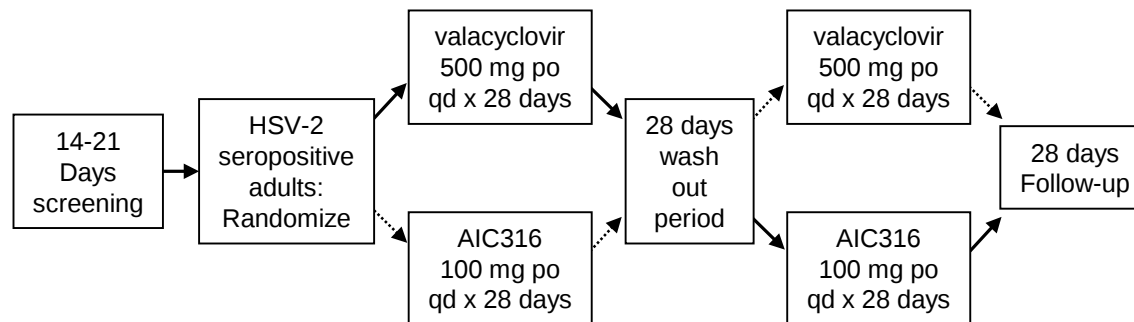
VOL. 370 NO. 3

Helicase–Primase Inhibitor Pritelivir for HSV-2 Infection

Anna Wald, M.D., M.P.H., Lawrence Corey, M.D., Burkhard Timmler, M.D., Amalia Magaret, Ph.D., Terri Warren, M.N., Stephen Tying, M.D., Ph.D., Christine Johnston, M.D., M.P.H., John Kriesel, M.D., Kenneth Fife, M.D., Ph.D., Lawrence Galitz, M.D., Susanne Stoelben, M.D., M.P.H., Meei-Li Huang, Ph.D., Stacy Selke, M.A., Hans-Peter Stoberneck, D.V.M., Helga Ruebsamen-Schaeff, Ph.D., and Alexander Birkmann, Ph.D.

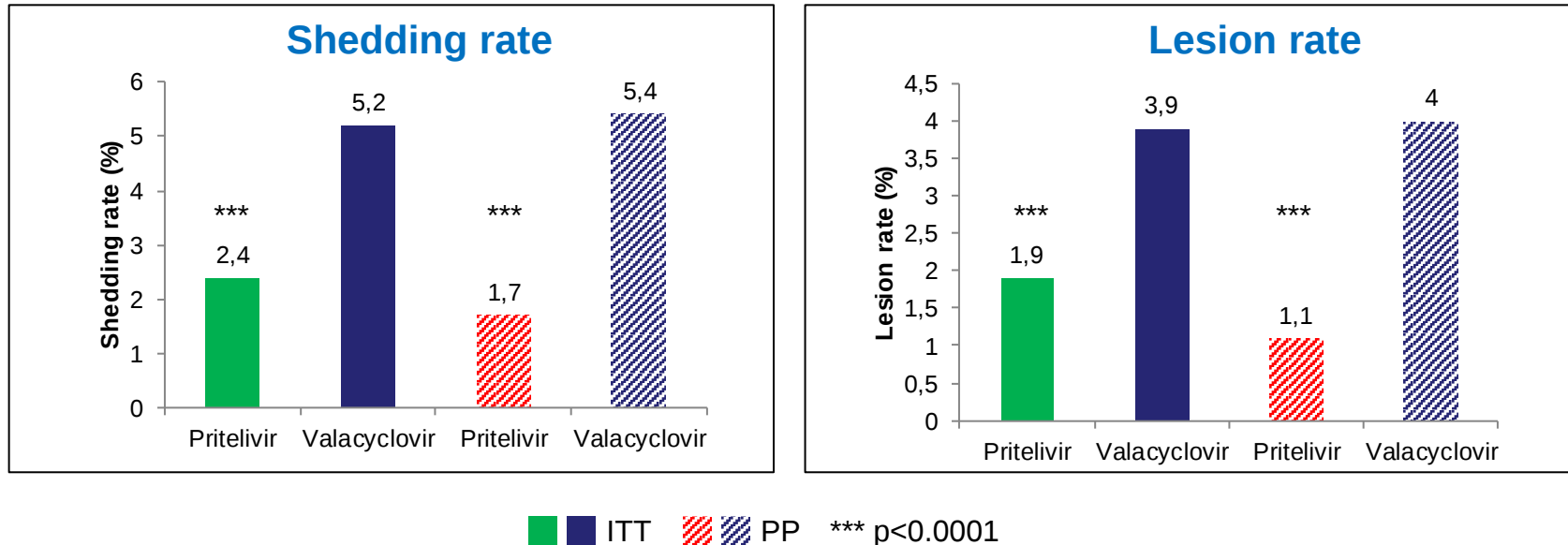
Vergleich von **Pritelivir** 100 mg einmal täglich (qd) vs. Valacyclovir 500 mg qd

Crossover design: 28 days treatment per period, 28 days wash-out between treatment periods (ClinTrials.gov: NCT01658826)



- ◆ 4-times/day genital swabs by trial participants and reporting of any lesion
- ◆ **Primary endpoint: suppression of HSV mucocutaneous shedding**
- ◆ Key secondary efficacy endpoints: HSV DNA copy number in positive swabs, proportion of days with lesions
- ◆ **Trial terminated prematurely (clinical hold due to nonclinical findings), existing data evaluated**

Pritelivir ist Valacyclovir überlegen



ITT: intent to treat; PP: per protocol

Not shown: log HSV DNA, shedding AUC, as well as number of subjects reporting **pain** was significantly lower during treatment with pritelivir than under valacyclovir

Wald et al, JAMA, 2016

Pritelivir überlegen in primären und sekundären Endpunkten

- ◆ ***In vitro:***

All mutations identified so far locate in **UL5** (helicase gene) or at a single locus in **UL52** (primase gene)

- ◆ **In animals:**

No failure of Pritelivir therapy due to resistant variants or selection for such variants to date in all models tested

- ◆ **In humans:**

No emergence of resistant virus in HSV-2 positive subjects under treatment in clinical Phase 2 trials

Bislang keine Entstehung von Resistenz *in vivo* beobachtet

Pritelivir, aktuelle Studie: Vergleich gegen Therapie-Standard Zovirax (Acyclovir) bei labialem Herpes

Design:

- ◆ Doppel-blind, 3 parallele Gruppen, Placebo und Zovirax kontrolliert
- ◆ Behandlung 5x täglich über 4 Tage
- ◆ 360 Patienten, Randomisierung 1:1:1
- ◆ 71 auswertbare Personen in jeder Gruppe nötig, um Überlegenheit zu zeigen

Status:

- ◆ Studie in 10 US Kliniken
- ◆ Topline Ergebnisse Q3/2017
- ◆ Primärer Endpunkt: Anzahl von Personen, bei denen sich keine Ulzera bilden

Zusammenfassung Pritelivir:

Überlegenheit durch Hemmung eines neuen Targets

Pritelivir : “First in class” neues antivirales Agens gegen HSV, > 30 Jahre nach Einführung der Nucleosid-Analoga

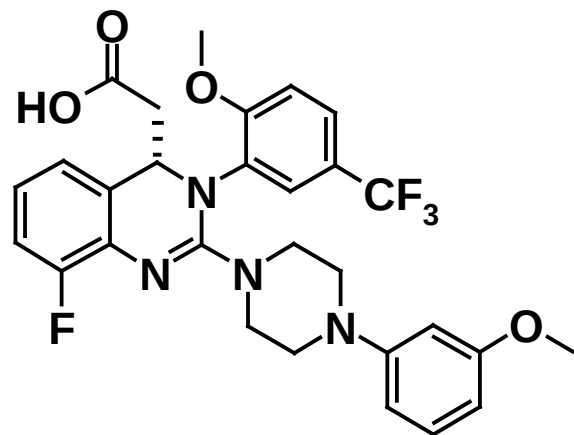


Pritelivir: lange Halbwertszeit und neuer Wirkmechanismus

Pritelivir: Schutz von nichtinfizierten Zellen vor Infektion, im Gegensatz zu Nucleosid-Analoga

Pritelivir: Nachgewiesene klinische Effizienz in 2 Phase 2 Studien bei oraler Gabe, Überlegenheit gegenüber Valacyclovir (Bis zur Aufklärung der präklinischen Befunde orale Gabe nur möglich bei Patienten mit Herpes, der gegen existierende Therapien resistent ist)

Pritelivir: Topische Gabe bei Lippen-Herpes: Resultat in 2017 erwartet



Letermovir (AIC246)

**Eine neue Therapieoption gegen das Humane
Cytomegalievirus HCMV**



HCMV Pathogenese

HCMV Infektion in immunocompetenten Individuen



Normalerweise klinisch inapparent



HCMV Infektion in immun-kompromitierten Individuen



Wesentliches Pathogen bei Transplantierten

- Fieber, Müdigkeit, Adenopathie,
- Hepatische/Milz - Insuffizienz
- Pneumonitis, Gastroenteritis, Retinitis
- Funktionsverlust des Allografts, Tod



Kongenitale HCMV Infektion
 (USA: ~1% / 40000 pa)



Führende virale Ursache für “angeborene” Defizienzen

- Neurologische Defizienzen (Hörverlust, geistige Behinderung...)
- Leber- und Milzinsuffizienz
- Tod

Die Assoziation von weiteren Erkrankungen mit HCMV wird diskutiert/erforscht



Assoziation mit

- AIDS
- Glioblastomen/ Krebs
- Autoimmun Erkrankungen (e.g. IBD)
- Immune Seneszenz (HIV Patienten, alte Menschen)

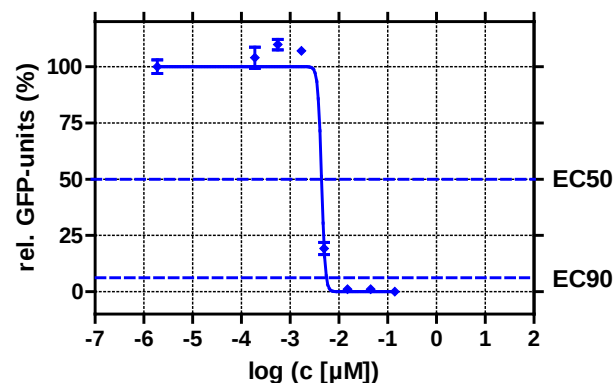
Effektive antivirale Substanzen dringend zur Kontrolle von HCMV benötigt



Keine Mechanismus-bedingten Nebenwirkungen zu erwarten
Keine Kreuz-Resistenz gegenüber existierenden Medikamenten

Letermovir – Zellkultur

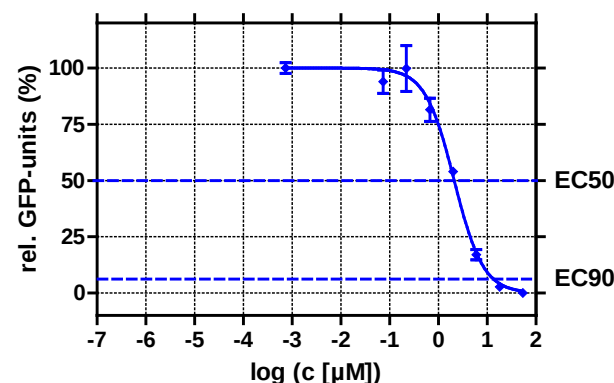
Nanomolare antivirale Aktivität in vitro



Letermovir

EC₅₀: 4.5 nM
EC₉₀: 6.1 nM
 CC₅₀: ~90 μM
 SI: ~18,000

- ◆ **Steile Dosis-Wirkungs-Kurve**
- ◆ **Hoher Selektivitätsindex (SI)**



Ganciclovir

EC₅₀: 2.0 μM
EC₉₀: 14.5 μM
 CC₅₀: >333 μM
 SI: >174

Letermovir *in vitro* ca. 500-fach aktiver als Ganciclovir

EC_{50/90} 50/ 90% effective concentration
 CC₅₀ 50% cytotoxic concentration
 GFP green fluorescent protein

Letermovir

Fähigkeit, hohe Viruslast *In vitro* zu unterdrücken

	MOI	EC ₅₀ [μM]		
		Letermovir	Ganciclovir	Maribavir
333 fold titer increase ↓	0.003	0.0013	0.99	0.29
	0.01	0.0015	0.68	0.17
	0.03	0.0029	1.74	0.38
	0.1	0.0034	2.21	0.94
	0.3	0.0036	6.51	no activity
	1	0.0042	5.26	no activity

- ◆ Letermovir EC₅₀ 3 fach erhöht nach ~333 facher Erhöhung des Virus-Titers
- ◆ Der EC₅₀ von Ganciclovir erhöht sich um einen Faktor ≥5
- ◆ Maribavir kann hohe Infektionsdosen (MOI) in Zellkultur nicht unterdrücken

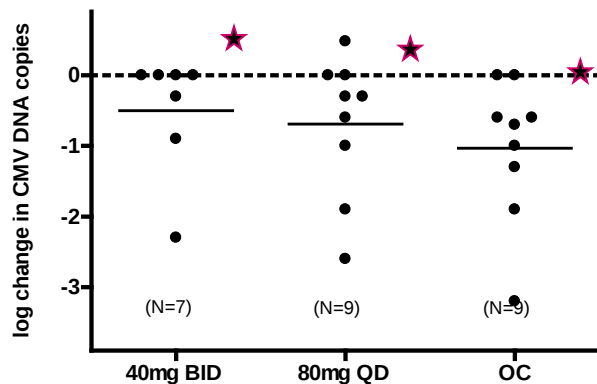
Hohe Wirksamkeit von Letermovir bei hoher Viruslast

Letermovir – Phase 2a: Präemptive Behandlung von Nieren-Transplantierten mit HCMV-Replikation

Primärer Endpunkt: Reduktion der individuellen HCMV-DNA Menge zwischen Tag 0 und 15 (log10 copies/mL, gemessen im Zentrallabor)

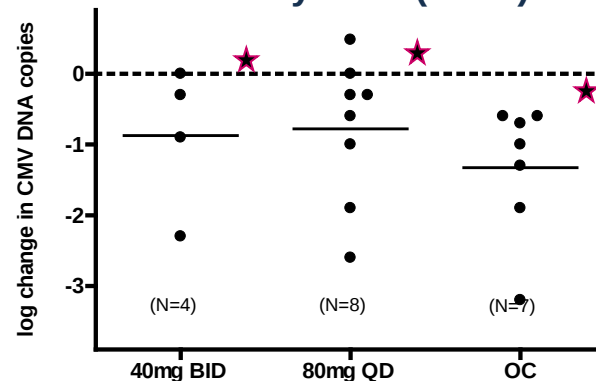
Subgruppen-Analysen

Primary endpoint PP Population (N=25)

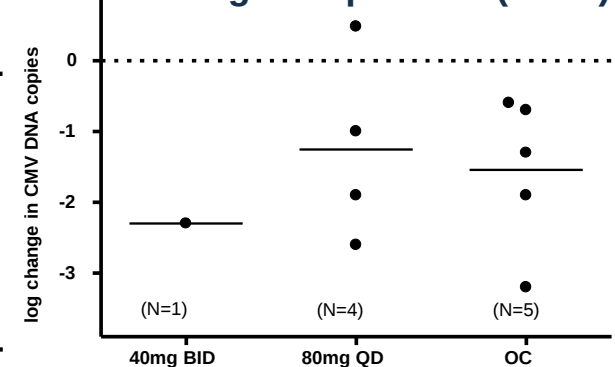


★ p < 0.05 vs. baseline

Patients with baseline viremia at any level (N=19)



Patients with baseline viremia ≥4 log10 copies/mL (N=10)



Wirknachweis: Statistisch signifikante Erniedrigung gegenüber Ausgangswert
Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant

Erfolgreiche Behandlung von multi-Organ-Erkrankung durch multiresistentes CMV: Fallbericht

- ◆ D.R. Kaul, S. Stoelben, E. Cober, T. Ojo, E. Sanusky, P. Lischka, H. Zimmermann, H. Ruebsamen-Schaeff
- ◆ **First report of Successful Treatment of Multidrug-Resistant Cytomegalovirus Disease with the Novel Anti-CMV Compound AIC246**
- ◆ American Journal of Transplantation 2011; 11; 1079-1084

Letermovir Phase 2b: Dosis-Findungs Studie in Patienten mit hämatopoetischem Stammzell Transplantat

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 8, 2014

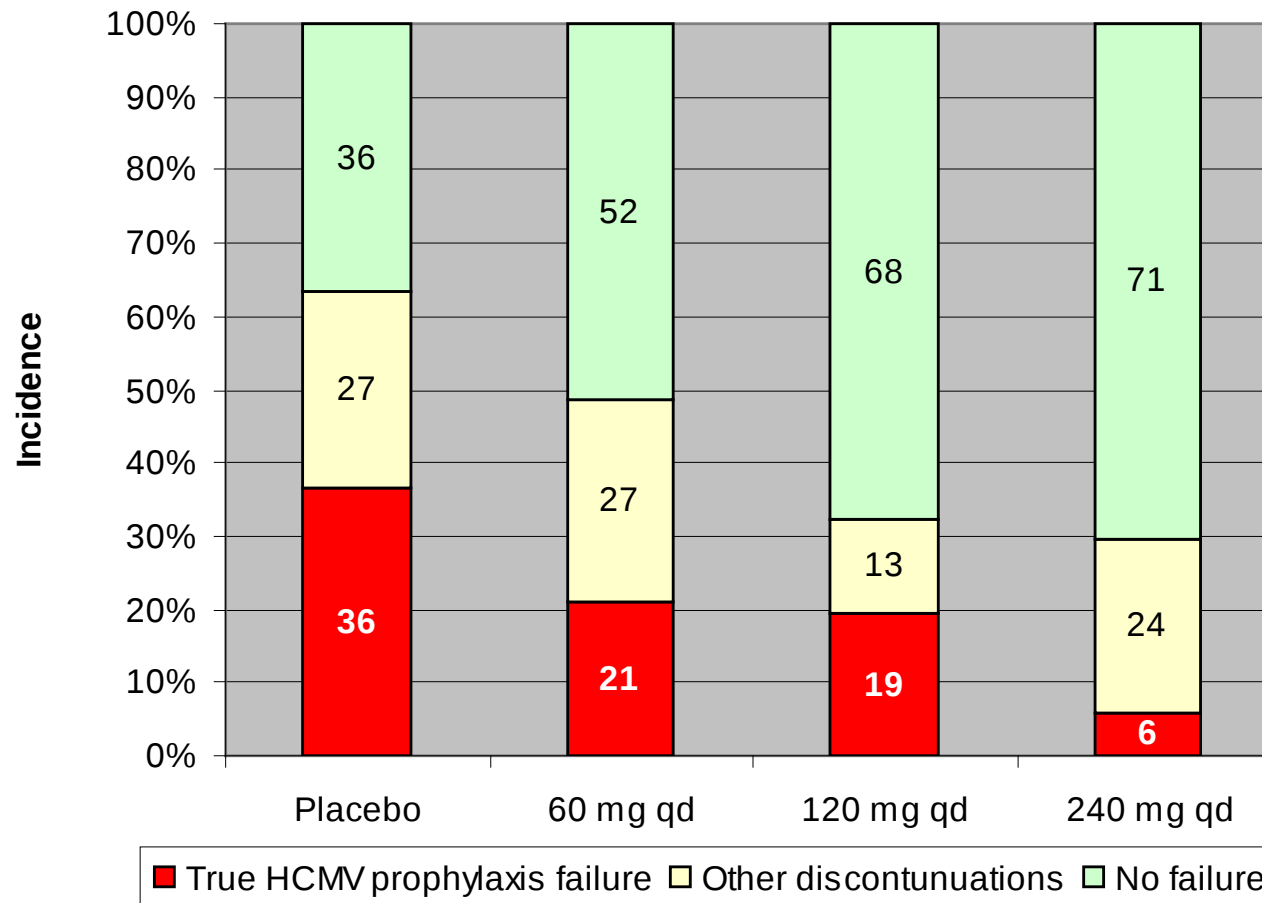
VOL. 370 NO. 19

Letermovir for Cytomegalovirus Prophylaxis in Hematopoietic-Cell Transplantation

Roy F. Chemaly, M.D., Andrew J. Ullmann, M.D., Susanne Stoelben, M.D., Marie Paule Richard, M.D., Martin Bornhäuser, M.D., Christoph Groth, M.D., Hermann Einsele, M.D., Margarida Silverman, M.D., Kathleen M. Mullane, M.D., Janice Brown, M.D., Horst Nowak, Ph.D., Katrin Kölling, M.Sc., Hans P. Stobernack, D.V.M., Peter Lischka, Ph.D., Holger Zimmermann, Ph.D., Helga Rübsamen-Schaeff, Ph.D., Richard E. Champlin, M.D., and Gerhard Ehninger, M.D., for the AIC246 Study Team*

- Randomized, double-blind, placebo controlled trial to evaluate the safety, tolerability and antiviral activity of 12 weeks' treatment with letermovir
- 132 allogeneic human blood cell precursor (HBCP) recipients
- Randomisation 1:1:1:1 → 60mg, 120mg, 240mg letermovir and placebo groups
- Primary efficacy endpoint: All cause prophylaxis failure (= virologic failure + any other cause)

HCMV Prophylaxe in Patienten mit hämatopoetischem Stammzell Transplantat: Zunahme des Erfolges der Prophylaxe mit der Dosis von Letemovir



Klinisches Labor, Vitalparameter und EKGs

N (%) Patients with at least one predefined change post baseline	Letermovir 60 mg qd N = 33	Letermovir 120 mg qd N = 31	Letermovir 240 mg qd N = 34	Placebo N = 33
Hemoglobin: PC = -2 g/dL	10 (30)	11 (35.5)	8 (23.5)	7 (21)
WBC: PC = -2000 /mm ³	11 (33)	13 (42)	10 (29)	9 (27)
Eosinophils: PC = +20 %	2 (6)	1 (3)	1 (3)	2 (6)
Neutrophils: PC = -20 %	9 (27)	9 (29)	6 (18)	10 (30)
Platelets: PC = -100,000 /mm ³	4 (12)	0	6 (18)	4 (12)

- ◆ **Klinisches Labor: Daten vergleichbar zwischen der Letermovir und der Plazebo-Gruppe**
- ◆ **Vitalparameter: Keine wesentlichen Veränderungen zum Ausgangswert und keine statistisch signifikanten Fälle von vordefinierten Abnormalitäten zwischen den Letermovir und Plazebo Gruppen**
- ◆ **EKGs: Keine wesentlichen Befunde bei der zentralen Auswertung**



Letermovir for Prevention of Cytomegalovirus Infection

*Results from a Phase III Randomized, Double-Blind,
Placebo-Controlled Trial in Adult Allogeneic
Hematopoietic Cell Transplant Recipients*

P Ljungman, FM Marty, R Chemaly, J Maertens, RF Duarte,
V Teal, H Wan, NA Kartsonis, RY Leavitt, C Badshah

Marseille, March 28, 2017 Daten freundlicherweise von MSD zur Verfügung gestellt

Key design features

- Prophylaxis could be started between day +1 and 28 post HCT and was to be given until 14 weeks post-HCT
- Follow up for 10 weeks
- Letermovir dose
 - 480 mg/day, or
 - 240 mg/day if concomitant cyclosporine use
 - Letermovir available PO and IV
- 2:1 randomization (360 letermovir; 180 placebo)

Daten freundlicherweise von MSD zur Verfügung gestellt

Primary Efficacy Endpoint

Incidence of clinically significant CMV infection through Week 24 post-HCT among patients without detectable CMV DNA at start of study treatment (stratum adjusted).

Clinically significant CMV infection was defined as:

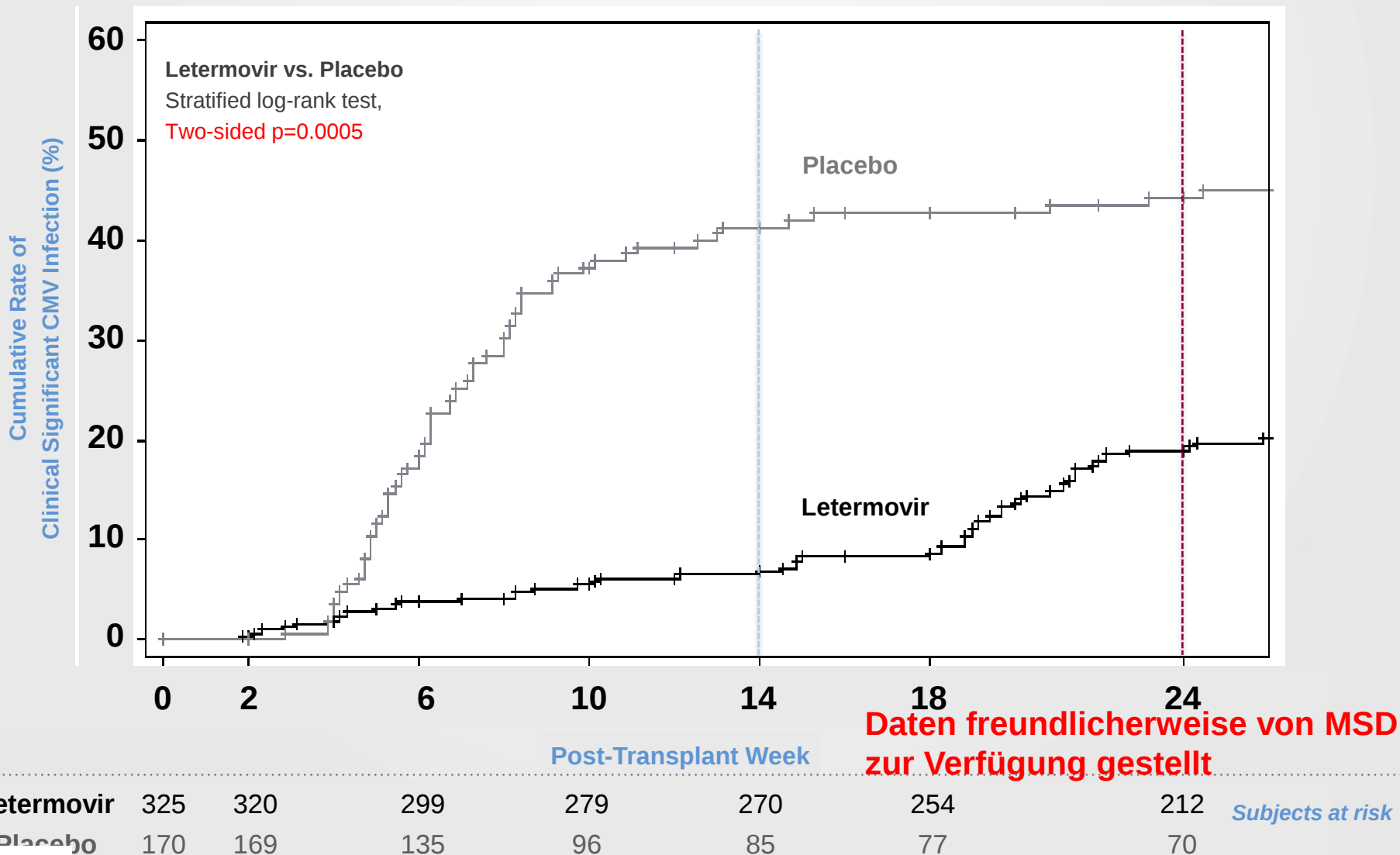
- **Onset of CMV disease –or–**
- **Initiation of anti-CMV Preemptive Therapy (PET), based on central laboratory confirmation of CMV viremia and the clinical condition of the patient.**

Subjects who discontinued the study before W24 for any reason or had missing outcomes at W24 were considered failures for the primary endpoint when using NC=F for imputing missing data.

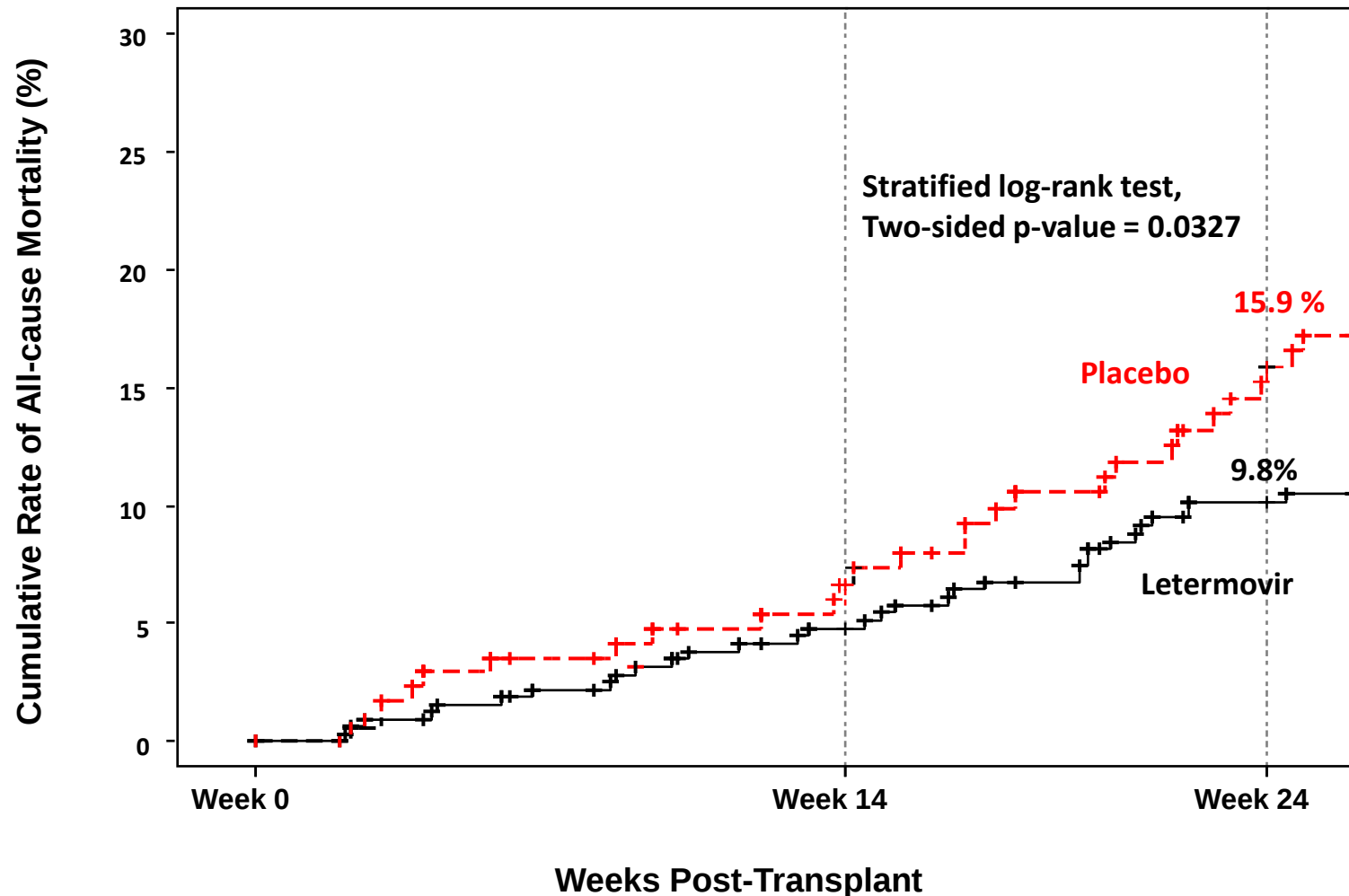
Daten freundlicherweise von MSD zur Verfügung gestellt

Time to Clinically Significant CMV Infection

Patients without detectable CMV DNA at Randomization



P001: All-cause Mortality Through Week 24 Post-Transplant (FAS)



Daten freundlicherweise von MSD zur Verfügung gestellt

Zusammenfassung: Die Therapie von drei chronischen DNA-Viruserkrankungen:

Virus	Medikamente im Markt	Altes Target	Neues Target	Status Entwicklung
Hepatitis B	Nukleoside/ Nukleotide	Polymerase	Core	2. Generation Core-Inhibitoren: F&E
Herpes	Nukleoside	Polymerase	Primase- Helikase	Ende Phase II
Humanes Cytomegalie Virus	Nukleoside, Phosphonat	Polymerase	Terminase	Phase III erreicht primären Endpunkt

Erfolg durch Adressieren neuer Zielmoleküle

Danksagungen Letermovir gegen HCMV



Clin. Investigators/ Cooperations

H. Zimmermann
MP. Richard
S. Stoelben
T. Goldner
D. Kropeit
J. Scheuenpflug
I. Addy
P. Lischka
W. Schwab

HC Huang
Philip McKenna
Cameron Douglas
Michelle Trucksis
Cyrus Badshah
Valerie Teal
Hong Wan
Nicole Stauffer
Carolee Welebob
Randi Leavitt
Nicholas A. Kartsonis

P Ljungman
FM Marty
R. Chemaly
J Maertens
RF Duarte
K. Budde
M. Marschall
T. Stamminger
U. Koszinowski
T. Mertens
M. Messerle
D. Michel

We are grateful for the excellent contributions of the following Bayer-scientists in preclinical work: Dieter Häbich, Tim Lowinger, Tobias Wunberg, Susanne Nikolic, Josef Pernerstorfer, Rudolf Schohe-Loop, Franz Zumpe, Chantal Fürstner, Dagmar Karthaus, Kai Thede, Walter Hübsch, Peter Eckenberg

Judith Baumeister, Kerstin Henninger, Guy Hewlett, Mario Jeske, Dieter Lang, Peter Nell, Frank Süßmeier, H. Himmel, R. Jaeger, Sabine Hallenberger

Danksagungen Pritelivir gegen Herpes

Guinea Pig Model of Genital Herpes

- ♦ J. Baumeister
- ♦ M. Heidtmann
- ♦ D. Höpker
- ♦ P. Koch

Murine and Rat Models

- ♦ U. Betz
- ♦ I. Hulsmann
- ♦ S. Vogel
- ♦ S. Veldhoen
- ♦ S. Schaab

In vitro Studies

- ♦ G. Kleymann
- ♦ V. Pevzner
- ♦ M. Hucke
- ♦ K. Ostertag
- ♦ E. Clemente

Preclinical Development

K. Henninger
J. Keldenich
A. Jensen
J. Kolb
U. Bach
A. Popp
J. Mäben
I. Frappa

Clinical Development

- ♦ A. Birkmann
- ♦ S. Stoelben
- ♦ A. Wald
- ♦ L. Corey
- ♦ D. McCormick
- ♦ D. Kroppeit

Chemistry

- ♦ R. Fischer
- ♦ M. Hendrix
- ♦ W. Bender
- ♦ U. Schneider
- ♦ G. Handke
- ♦ P. Eckenberg
- ♦ A. Jensen
- ♦ D. Haebich
- ♦ W. Schwab

Danksagungen Heteroarylpyrimidine (HAP) gegen Hepatitis B (AIC429, BAY 41-4109)

Animal models

O. Weber
U. Reimann

***In vitro* Studies**

K. Deres
E. Graef
D. Koletzki
C.H. Schröder
A. Paessens
R. Masantschek

Clinical Development

D. McCormick
D. Kropeit

Preclinical Development

U. Pleiss
K. Henninger
R. Jaeger
R. Groß
B. Beckermann

Chemistry

S. Goldmann
U. Niewöhner
U. Stoltefuss
K.H. Schlemmer
D. Haebich

Nobelpreisträger Gerhard Domagk



**Es ist viel einfacher, Tausende von Leben zu zerstören
als ein Einziges zu erhalten**