

To: [REDACTED] [REDACTED]@rivm.nl]
From: [REDACTED]
Sent: Mon 3/15/2021 9:47:24 AM
Subject: RE: SARS-CoV-2 antivirale orale capsule molnupiravir: graag afspraak
Received: Mon 3/15/2021 9:47:33 AM

Beste [REDACTED]

Dank voor je snelle reactie. Ik begreep al van [REDACTED] dat je werk zich grotendeels richt op de immunologie van vaccins; we hadden gedacht dat je wellicht ook – zijdelings – betrokken zou zijn bij andere benaderingen binnen het SARS-CoV-2 / COVID-19 veld. De link tussen immunologie en virologie is tenslotte een innige...

Ik ben het volledig met je eens dat de strijd tegen COVID-19 op meerdere fronten gevoerd wordt, en ik hoop dat we met molnupiravir een bijdrage kunnen leveren aan het onder controle krijgen van de pandemie. We wachten op verdere data van ons Fase 2/3 programma.

In ieder geval heel veel succes met het immunologische werk rondom de pandemie.

Met vriendelijke groet, [REDACTED]

From: [REDACTED] <[REDACTED]@rivm.nl>
Sent: maandag 15 maart 2021 10:36
To: [REDACTED] <[REDACTED]@merck.com>
Subject: RE: SARS-CoV-2 antivirale orale capsule molnupiravir: graag afspraak

EXTERNAL EMAIL – Use caution with any links or file attachments.

Beste [REDACTED]

Dank voor je mail.
Mijn werk en expertise omvat de immunologie van vaccins en infectieziekten.
Hoe effectief zijn vaccins en wie profiteren mogelijk minder van vaccinaties.
Ik ben niet betrokken bij onderzoek naar therapeutische medicijnen.

Jullie virusremmer lijkt dus veelbelovend schrijf je en er wordt gewacht op de fase 2/3 data.
Ik wens jullie veel succes hierbij,

Alle hulp is welkom in de strijd tegen Covid 19.

Groeten,
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

RIVM
Bilthoven
The Netherlands

From: [REDACTED] <[REDACTED]@merck.com>
Sent: maandag 15 maart 2021 10:30
To: [REDACTED] <[REDACTED]@rivm.nl>
Subject: SARS-CoV-2 antivirale orale capsule molnupiravir: graag afspraak
Importance: High

Beste [REDACTED]

Via mijn collega [5.1.2e](#) [5.1.2e](#) begreep ik dat er onderlinge contacten waren op het gebied van vaccins. Met deze mail wilde ik ontwikkelingen op het gebied van COVID-19 onder de aandacht brengen.

Wij kennen elkaar nog niet, mijn naam is [5.1.2e](#) [5.1.2e](#) en ik ben als [5.1.2e](#) bij MSD betrokken bij het werk van ons bedrijf met molnupiravir, een **oraal beschikbare SARS-CoV-2 virusremmer**. Graag kom ik in contact met u als expert in het veld van infectieziekten en vanwege uw grote betrokkenheid bij de vele onderzoeksactiviteiten op het gebied van COVID-19.

Zoals bekend vergt de strijd tegen de SARS-CoV-2 pandemie veel van ons allen, op vele vlakken (medisch, sociaal, maar ook economisch); zowel de invloed op onze gezondheid als de maatschappelijke impact is enorm. MSD heeft als missie de kwaliteit van leven te verbeteren en daar waar mogelijk ziekten te genezen dan wel levens te verlengen door innovatieve geneesmiddelen en diensten te ontwikkelen. Het is vanuit dit principe dat MSD heeft besloten een bijdrage te willen leveren aan het ontwikkelen van geneesmiddelen voor COVID-19. Molnupiravir, op dit moment in Fase 2/3 klinische ontwikkeling, zien wij als een belangrijk kandidaat-geneesmiddel op het pad naar beheersing van de pandemie, zeker nu dit weekend – op CROI 2021 – preliminaire Fase 2a bevindingen zijn gepresenteerd waaruit blijkt dat **virusproductie wordt geremd bij 5 dagen behandeling** (zie persbericht).

Wij zouden graag peilen of er interesse bestaat om in gesprek te gaan over het huidige behandel-landschap en de mogelijke toekomstige positie hierin van molnupiravir. We geven hierbij alvast de volgende gegevens, gepubliceerd in peer-reviewed journals:

- **Molnupiravir Fase 1 klinische data** (Painter et al; Antimicrob Agents Chemother doi:10.1128/AAC.02428-20 – zie attachment):
 - First-in-human, gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo-gecontroleerde studie-opzet
 - Molnupiravir (EIDD-2801/MK-4482) werd goed verdragen, zowel in single- als in multiple-dose settings; geen SAE's
 - PK: snelle opname en klaring (Tmax: 1hr; T1/2: ~1-7hr), dosis-afhankelijke PK curve, geen accumulatie bij multiple dose
 - Geen effect van voedsel op therapeutische exposure (absorptie iets vertraagd; overall exposure blijft gelijk)
 - **In conclusie:** molnupiravir heeft eigenschappen die compatibel zijn met tweemaal daags doseren in een therapeutische setting in Fase 2/3
- **Effectiviteit van molnupiravir in de behandeling en preventie van SARS-CoV-2, in 'human lung-only' muizen** (Wahl et al; Nature doi.org/10.1038/s41586-021-03312-w):
 - <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03312-w>
 - SARS-CoV-2 infectie treedt op in human Lung-only-Muizen (LoM); infectie van long-epitheelcellen, inclusief type II pneumocyten
 - Cytopathische respons, inductie van een robuuste type I interferon en ontstekings-cytokine en -chemokine respons
 - Behandeling met molnupiravir (iedere 12 uur, orale gavage), in een therapeutische en profylactische setting, leidt tot een sterke reductie in SARS-CoV-2 replicatie in vivo
 - **In conclusie:** molnupiravir kan worden ingezet om COVID-19 te behandelen en om nieuwe gevallen te voorkomen
- **Effectiviteit van molnupiravir op virus-transmissie in fretten** (Cox et al; Nature Microbiology doi.org/10.1038/s41564-020-00835-2):
 - <https://www.nature.com/articles/s41564-020-00835-2>
 - Fretten dragen SARS-CoV-2 efficiënt over, vrijwel asymptomatisch, met hoge SARS-CoV-2 load in de bovenste luchtwegen
 - Molnupiravir, tweemaal daags toegediend volgens een therapeutisch oraal regime, leidt tot een daling van de SARS-CoV-2 load in de bovenste luchtwegen
 - Molnupiravir voorkomt het verspreiden van het virus naar niet-behandelde dieren
 - **In conclusie:** virusoverdracht wordt afgeremd/stopgezet, waarmee de keten van transmissie effectief wordt verbroken

Op basis van hierboven uiteengezette preklinische en klinische bevindingen, in combinatie met in vitro gegevens waarin molnupiravir ook werkzaam bleek tegen SARS-CoV-1 en MERS (<https://stm.sciencemag.org/content/12/541/eabb5883>) hopen wij dat molnupiravir, bij een juiste dosering en op het juiste moment ingezet, een belangrijke rol zou kunnen spelen in het onder controle brengen van de SARS-CoV-2 pandemie. Uiteraard dient dit bevestigd te worden door (nog te verkrijgen) gegevens van het huidige Fase 2/3 programma (waarin molnupiravir wordt onderzocht in *in-patient* en *out-patient* populaties).

Wij hopen hiermee interesse te hebben gewekt in molnupiravir als mogelijke behandeloptie voor COVID-19. We zouden willen

bespreken wat molnupiravir zou kunnen betekenen op basis van de op dit moment beschikbare gegevens. Graag maken we een afspraak om dit met elkaar door te nemen, maar vooral ook om over de opzet van de Fase 2/3 studies en de mogelijke inzet en plaatsbepaling van molnupiravir te spreken.

Bij vragen en/of interesse om hier over te praten, graag even contact met me opnemen – via de mail of telefonisch (zie mijn gegevens hieronder).

Met vriendelijke groet,

5.1.2e

MSD B.V.

MAILSTOP B08-200-25 Waarderweg 39, 2031 BN, Haarlem

5.1.2e @merck.com

5.1.2e

<http://www.msd.nl>



 Please consider the environment before printing this e-mail

Notice: This e-mail message, together with any attachments, contains information of Merck & Co., Inc. (2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey, USA 07033), and/or its affiliates Direct contact information for affiliates is available at <http://www.merck.com/contact/contacts.html>) that may be confidential, proprietary copyrighted and/or legally privileged. It is intended solely for the use of the individual or entity named on this message. If you are not the intended recipient, and have received this message in error, please notify us immediately by reply e-mail and then delete it from your system.

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is verzonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen. Het RIVM aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.
www.rivm.nl De zorg voor morgen begint vandaag

This message may contain information that is not intended for you. If you are not the addressee or if this message was sent to you by mistake, you are requested to inform the sender and delete the message. RIVM accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.

www.rivm.nl/en Committed to health and sustainability

Notice: This e-mail message, together with any attachments, contains information of Merck & Co., Inc. (2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey, USA 07033), and/or its affiliates Direct contact information for affiliates is available at <http://www.merck.com/contact/contacts.html>) that may be confidential,

proprietary copyrighted and/or legally privileged. It is intended solely for the use of the individual or entity named on this message. If you are not the intended recipient, and have received this message in error, please notify us immediately by reply e-mail and then delete it from your system.