

To: [REDACTED] 5.1.2e [REDACTED] 5.1.2e @minvws.nl]
 From: [REDACTED] 5.1.2e
 Sent: Thur 6/25/2020 12:13:23 PM
 Subject: Re[4]: First Health Pharmaceuticals and COVID 19
 Received: Thur 6/25/2020 12:13:34 PM

Beste [REDACTED] 5.1.2e

Hierbij nog wat informatie en ideeën.

Zoals je weet ontwikkelt ons bedrijf antivirale middelen die actief zijn tegen een reeks RNA virussen. De manier waarop we dat doen is door ons te richten op menselijk RNA helicases. Deze helicases, en in ons geval meer specifiek de DDX3 en DDX5 enzymen worden door virussen gebruikt voor de translatie van virale proteïnen na infectie. Zonder deze helicases kan het virus zich niet vermenigvuldigen.

Onze moleculen zijn competitief op de RNA binding site. Dit betekent dat niet de complete enzym activiteit van de helicase wordt geblokkeerd maar slechts de translatie van (virale) downstream proteïnen wordt geremd, waardoor het proces reversibel en niet destructief is, wat resulteert in nagenoeg afwezige toxiciteit en bijwerkingen.

Wij hebben onze moleculen met succes ontwikkeld voor het HIV virus en werken hier ook nauw samen met diverse Universiteiten voornamelijk in Nederland (AMC en EMC) en Italië. Tevens heeft ons bedrijf een uitgebreid kanker ontwikkelingsprogramma. Ook hier richten we ons op menselijke RNA helicases, maar in dat geval een andere cluster van voor de replicatie van kankercellen relevante helicases.

Naast onze virale hoofdtarget HIV hebben we ook met succes getest op een grote reeks andere RNA virussen zoals onder meer HCV, DENV, WNV, JEV en het was dus logisch dat wij in reactie op de SARS-CoV2 uitbraak geïnteresseerd waren in dit virus. De target was in zoverre nieuw voor ons dat de helicase in kwestie niet DDX3 was maar DDX5, maar ook deze target was al bij ons bekend middels onze kanker pipeline. Reeds in maart heeft de groep van [REDACTED] 5.1.2e en kleine selectie van vier van onze moleculen getest op het SARS-CoV2 virus en daarbij van twee moleculen een klinisch relevante IC50 activiteit gevonden van ongeveer 2uM. Een bemoedigend resultaat voor een eerste test van slecht vier moleculen.

Waar we een aanzienlijke versnelling van het proces kunnen bewerkstelligen, is bij het testen van meerdere van onze inhibitors en niet alleen in SARS-CoV2 maar ook in SARS1 en MERS zodat er zekerheid is wat betreft het breed spectrum activiteit tegen het SARS-CoV2 virus van "vandaag" maar ook tegen "het virus van volgend jaar". Het zal duidelijk zijn dat vier geteste moleculen niet genoeg zijn. Om dit met spoed verder te kunnen ontwikkelen zal ons bedrijf aanzienlijk meer geld moeten gaan uitgeven dan de budgets die we ter beschikking hebben. De reden is simpel; we hebben voor 2020 een budget wat gericht is op ons zeer belangrijke HIV en kanker onderzoek; we hebben uiteraard geen budgetten voor een complete Covid19 development.

Dit is dus een punt waarbij de Nederlandse overheid kan helpen, want met het juiste budget en onze drug development ervaring kunnen we de development van onze Covid19 moleculen gigantisch versnellen. En daarbij acht ik een lead compound voor clinical development tegen het einde van dit jaar als haalbaar. Dit ook mede omdat we gemerkt hebben dat de medical urgency van ons onderzoek bij onze partners volkomen duidelijk is.

De vorm waarin een dergelijk project zou kunnen worden gegoten is een simpele contract research agreement zijn waarbij de Nederlandse overheid (wellicht in samenwerking met andere landen) de opdracht geeft aan FHP om een Covid19 medicatie te ontwikkelen gebaseerd op onze antivirale IP en Know How. In ruil krijgt de Nederlandse overheid (en andere samenwerkende landen) uiteraard een royalty vrije licentie voor het eindproduct

Een dergelijke overeenkomst heeft uiteraard een work plan met duidelijke targets, waardoor het project budgettair overzichtelijk en de kosten en risico's laag blijven.

Wij zien dit heel duidelijk niet als een "industriële project" wat we willen doen met een van onze Industriële partners en zien het voor ons bedrijf hoe dan ook niet als een winstmodel. Veel van onze antivirale development is hoe dan ook al gelieerd aan onze non-profit stichting First Health United en er is dus met ons over de wereldwijde economische condities goed te praten.

Wij zijn uiteraard ook betrokken bij verschillende gesubsidieerde projecten maar bij al die projecten hebben Universiteiten de lead en we weten uit ervaring dat deze projecten jaren kunnen gaan duren en als er al wat uitkomt dan volgt vaak ook nog een hoop tijdrovend gesteggel met de diverse Liaison Offices over de IP.

De ontwikkeling van vaccins heeft op dit moment voor de regering de prioriteit maar daar zitten zoals je weet ook veel haken en ogen aan. Antibody Dependent Enhancement (ADE) is daar een van. De gevolgen van vaccinatie en ADE bij jongeren moeten met name goed bestudeerd worden. ADE is desastreus in Dengue en tevens een gedocumenteerd risico in SARS. Wat in 2017 is gebeurd met Dengvaxia van Sanofi bij jongeren op de Filipijnen was verschrikkelijk en is een reëel risico van RNA vaccins die onvoldoende bescherming bieden.
www.nature.com/articles/s41577-020-0321-6

De ontwikkeling van veilige en effectieve antivirale middelen zou dus wat ons betreft dezelfde voorrang moeten verdienen als vaccin development, en zou op zijn minst als "plan B" moeten worden ingezet. Als iemand immers met succes behandeld kan worden voor zijn Covid19 besmetting dan is hij vervolgens ook immuun en is een vaccin dus niet meer nodig.

Ik wil nog benadrukken dat ons project niet een van de vele "God zegene de greep" mass screenings van repurposing drugs is, maar de selectie van moleculen met een duidelijk gedocumenteerde antivirale pathway en beproefde activiteit en safety. Tevens willen we ook nog opmerken dat First Health Pharmaceuticals het enige bedrijf ter wereld is wat antivirale RNA Helicase hostfactor inhibitors ontwikkelt.

Het project is eenvoudig en overzichtelijk en kan zeer snel worden uitgevoerd en het antivirale mechanisme biedt een aantal zekerheden die in deze tijd hard nodig zijn:

1. Onze moleculen zijn niet alleen actief tegen het virus van vandaag maar ook het virus van volgend jaar. De antivirale werking tegen coronavirussen is breed spectrum.
2. Onze moleculen zijn safe. De antivirale pathway is goed gedocumenteerd en de moleculen en hun in-vitro en in-vivo safety zijn jarenlang onderzocht ("dus geen antimalariamiddel wat ook werkt tegen Covid maar hartritmestoornissen veroorzaakt")
3. Het virus kan geen resistentie kan ontwikkelen tegen onze moleculen door mutatie, omdat we een menselijk "host factor" RNA Helicase blokkeren en geen virale proteïne.

We hebben in het verleden ook een remmende activiteit gevonden op een aantal in Covid19 relevante cytokines als bijwerking van onze antivirale werking in HIV en DENV. Dit willen we uiteraard ook verder onderzoeken in SARS-CoV2 maar om het project simpel en snel uitvoerbaar te houden willen we dit aanvankelijk beperken tot de antivirale activiteit die we inmiddels al hebben geconstateerd.

Als we geluk hebben en we zetten onze schouders er onder dan kunnen we mogelijk nog tijdens deze pandemie relevant zijn. Zo niet dan hebben we blijkbaar gelukkig een werkzaam vaccin gevonden en zullen wij in ons

handen klappen. In dat geval kunnen we ons medicijn mooi gebruiken voor de volgende SARS uitbraak want dat die na SARS1, MERS en SARS2 gaat komen is een feit. Vast staat dat het contact tussen mens en reservoirdieren in de toekomst helaas alleen maar zal toenemen.

Zodra je wilt kunnen we alvast een NDA zullen tekenen waarna we een compleet project work plan met budget zullen presenteren.

Vriendelijke groeten,

5.1.2e

----- Original Message -----

From: "5.1.2e" <5.1.2e@minvws.nl>
To: "5.1.2e" <5.1.2e@firsthealthpharma.com>
Sent: 25/06/2020 13:06:57
Subject: RE: Re[2]: First Health Pharmaceuticals and COVID 19

>Geweldig, dank je wel.

>Ik maak even een selectie van de inhoudelijke informatie en laat de meer persoonlijke onderdelen in de mailwisseling eruit. Zodat ik een kleine casusbeschrijving heb voor het panel.

>Groet

> 5.1.2e

>

>-----Oorspronkelijk bericht-----

>Van: "5.1.2e" <5.1.2e@firsthealthpharma.com>
>Verzonden: donderdag 25 juni 2020 13:05
>Aan: "5.1.2e" <5.1.2e@minvws.nl>
>Onderwerp: Re[2]: First Health Pharmaceuticals and COVID 19

>

>Beste 5.1.2e

>

>Bedankt voor het bericht. Jullie mogen de van 5.1.2e ontvangen informatie vrijelijk gebruiken binnen jullie groep.

>

>Ik zal later vandaag nog wat aanvullende informatie en ideeën doorsturen.

>

>Vriendelijke groeten,

> 5.1.2e

>

>----- Original Message -----

>From: "5.1.2e" <5.1.2e@minvws.nl>
>To: "5.1.2e" <5.1.2e@firsthealthpharma.com>
>Sent: 25/06/2020 12:57:45
>Subject: RE: First Health Pharmaceuticals and COVID 19

>

>>Geachte heer 5.1.2e beste 5.1.2e,

>>

>>Morgen zal het expert panel dat VWS adviseert over kansrijke ontwikkelingen voor COVID behandelingen voor het eerst bij elkaar komen. Wij zullen uw casus daar ook onder de aandacht brengen. Ik ga er vanuit dat we de omschrijving van jullie werk zoals dat in de mails gedeeld met het expert panel kunnen delen?

>>Mocht dat niet het geval zijn hoor ik dat graag zsm.

>>

>>We zullen daarna nog even contact met jullie opnemen.

>>Vriendelijke groet

>> 5.1.2e

>>

>> 5.1.2e

>>

>>-----Oorspronkelijk bericht-----

>>Van: "5.1.2e" <5.1.2e@firsthealthpharma.com>
>>Verzonden: zondag 21 juni 2020 15:39
>>Aan: "5.1.2e" <5.1.2e@dsm.com>; 5.1.2e
>>(5.1.2e) <5.1.2e@minvws.nl>
>>CC: "5.1.2e" <5.1.2e@huibregtsen.nl>
>>Onderwerp: Re: First Health Pharmaceuticals and COVID 19

>>

>>Bedankt 5.1.2e

>>

>>Ik neem aan dat je de eerdere documentatie al hebt doorgestuurd? Zo niet dan zal ik dat graag doen.

>>

>>Een vervolgstap is wat mij betreft een meer uitgewerkt projectplan. Dat kan wat mij betreft al over een week. We krijgen in deze periode nog meer resultaten binnen van de Covid19 projecten die we de afgelopen maanden hebben opgestart.

>>

>>Vriendelijke groeten,

>> 5.1.2e

>>

>>----- Original Message -----

>>From: "5.1.2e" <5.1.2e@dsm.com>

>>To: "5.1.2e" <5.1.2e@minvws.nl>;

>>"5.1.2e@firsthealthpharma.com" <5.1.2e@firsthealthpharma.com>

>>Cc: "5.1.2e" <5.1.2e@huibregtsen.nl>

>>Sent: 21/06/2020 13:18:25

>>Subject: First Health Pharmaceuticals and COVID 19

>>

>>> 5.1.2e

>>>

>>>Tav jullie ideeën en benodigde NL steun om snel een treatment voor Corona te ontwikkelen (voortbouwende op jullie HIV ervaring en specifieke compounds); je kan contact opnemen met 5.1.2e (DG VWS).

>>> 5.1.2e kan jullie mogelijk verder helpen (next step).

>>>Hij weet ervan en is ingecopieerd.

>>>

>>>Met vriendelijke groet,

>>> 5.1.2e

>>>

>>>-----

>>>

>>>DISCLAIMER:

>>>This e-mail is for the intended recipient only.

>>>If you have received it by mistake please let us know by reply and then delete it from your system; access, disclosure, copying, distribution or reliance on any of it by anyone else is prohibited.

>>>If you as intended recipient have received this e-mail incorrectly, please notify the sender (via e-mail) immediately.

>>

>