

中裕新藥股份有限公司

(TaiMed Biologics, Inc.)

2017年10月

歷史沿革

- 一群生技顧問向當時的行政院國家科學委員會提出成立TaiMed的想法
- 創辦人
 - 何大一 醫學博士 - 艾倫戴蒙愛滋病研究中心,研究中心主任以及執行長
 - 蔡英文女士 - 中華民國總統
- 中裕新藥股份有限公司成立於2007年9月
- 原始的成立目的為從Genentech授權引進ibalizumab (TMB-355)

股票交易狀況

- 中裕新藥從2010年起登錄興櫃交易 (股票代號: 4147)
- 2015年11月23日上櫃掛牌交易
- 目前股票市值約新台幣460億元。2016年5月底納入MSCI標準成分股
- 主要股東：
 - 潤泰集團約17%
 - 行政院國家發展基金約16%。
- 股東人數超過28,000人。(2017年4月)

募資過程

- 經由四次的現金增資總共募得約台幣65億的資金
 - 第一次現金增資(2007-2008) – 新台幣 9.7億元
 - 第二次現金增資(2010) - 新台幣 6.9億元
 - 第三次現金增資(2014) – 新台幣 13.9億元
 - 第四次現金增資(2015) – 新台幣 34.5億元
- 2017/06/30 帳上現金 :約新台幣42億元
- 實收資本額:約25億元
(包括技術股2.7億元約佔10.8%)

企業組織架構

- 中裕新藥股份有限公司，台灣，台北
 - 企業總部
 - 財務/會計
 - 合作開發研究
 - 臨床前發展

- 中裕新藥美國子公司，美國，加州，爾灣
 - 臨床
 - 業務發展

市場環境分析（一）

全球愛滋病患者分佈概況

Over 35 million people infected with HIV worldwide,
and less than 30% receive treatment

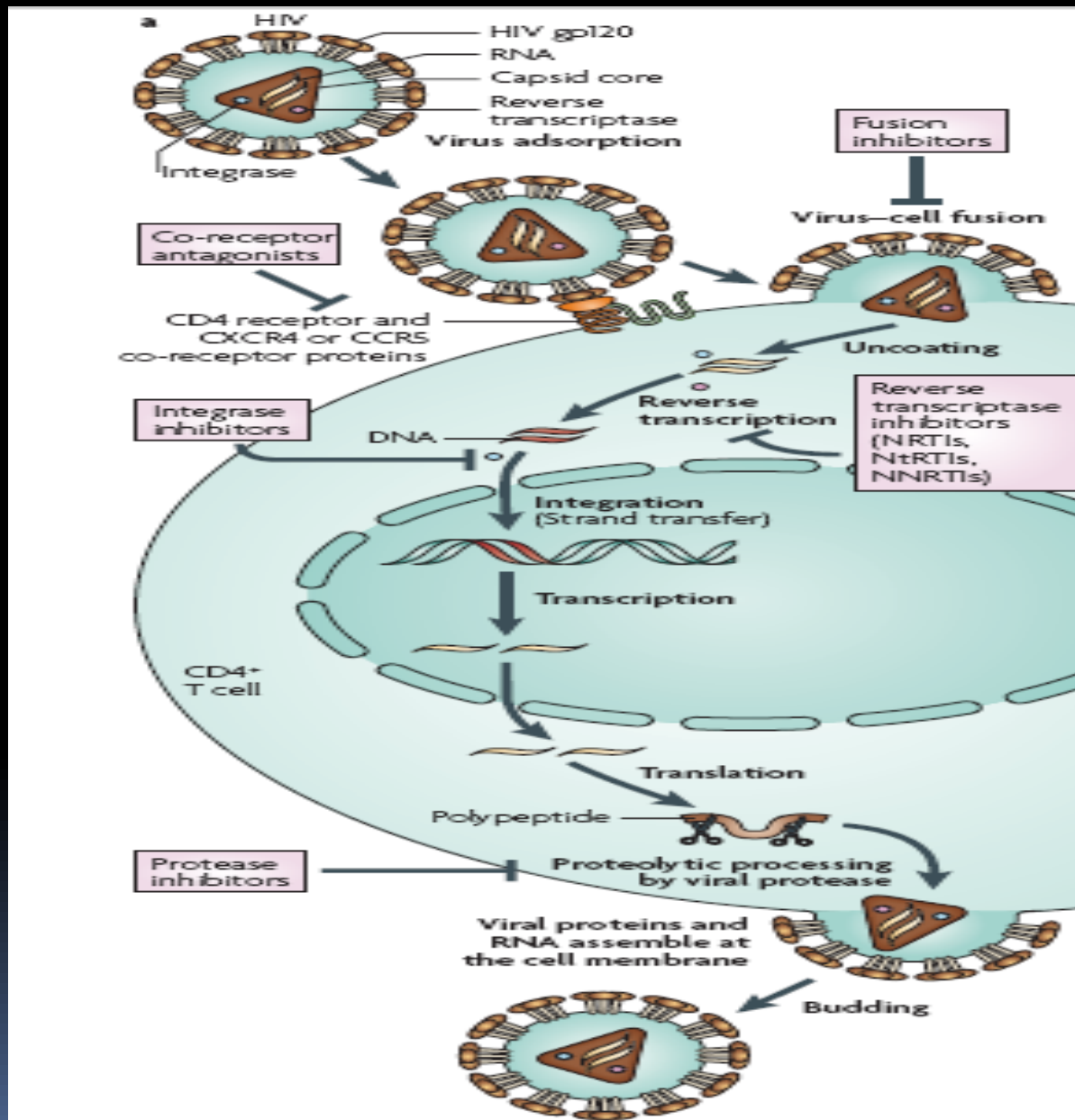


市場環境分析（二）

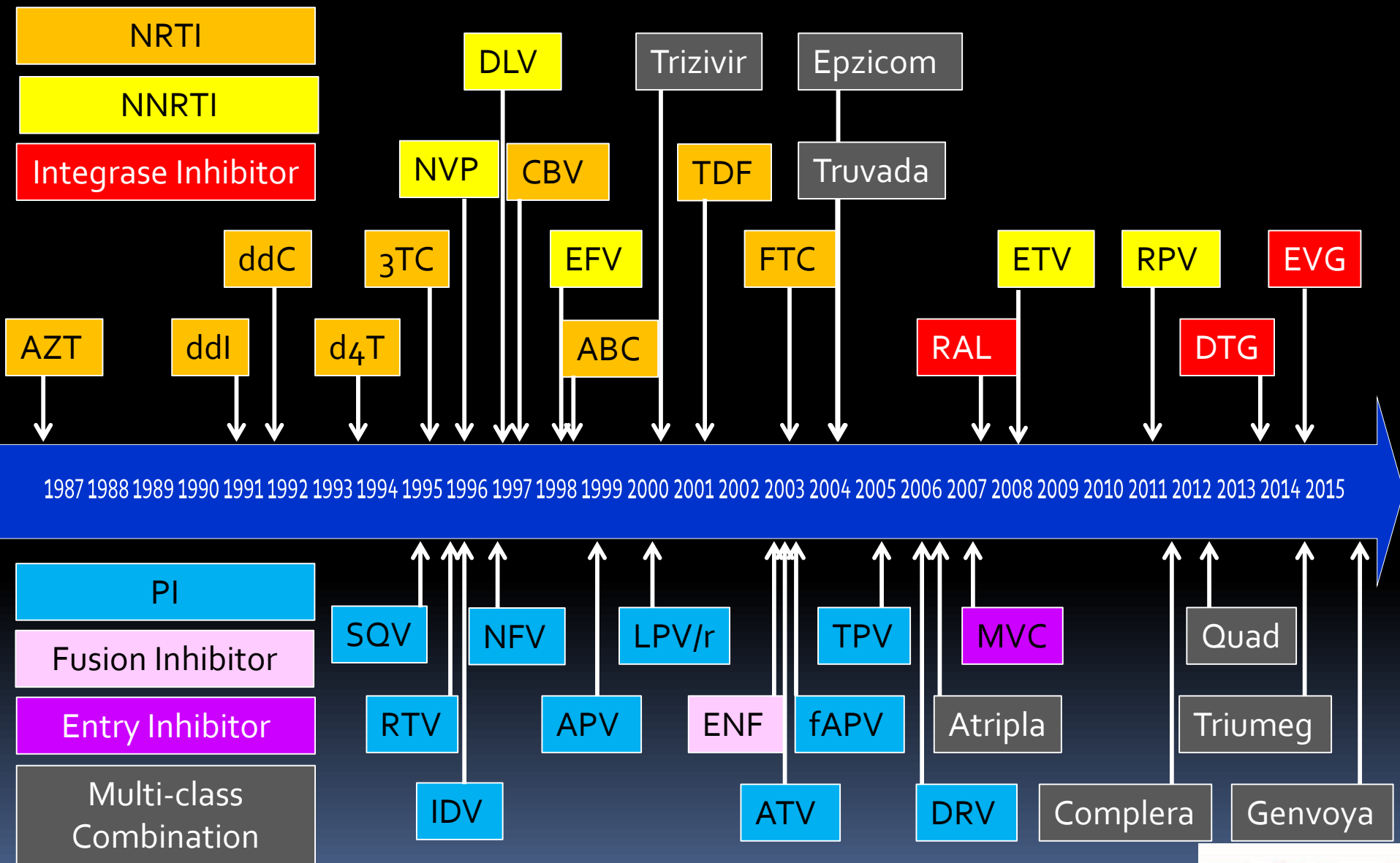
愛滋病藥物 - 現今市場概況

- 全球行銷總額接近5,000億元，年成長7%。
- 美國因無藥價控制，仍為主要市場。西歐5國其次。
- 至今約有30種藥物獲得美國FDA核准，依作用機制分成5大類
核甘酸反轉錄酶抑制劑（NRTI）、
非核甘酸反轉錄酶抑制劑（NNRTI）、
蛋白酶抑制劑（PI）、
病毒入侵抑制劑（Entry Inhibitors）、
嵌合酶抑制劑（Integrase Inhibitors）
- 美國FDA在過去5年核准3個新藥。業界Pipeline後續空虛。
- 長效型注射藥漸受重視。

HIV Replication Cycle



Antiretroviral Agents 1987-2015



中裕新藥(4147) 研發進度

	TMB-355 (Ibalizumab) 靜脈注射劑型	TMB-355 (Ibalizumab) 肌肉注射劑型	TMB-360/365 (第二代TMB-355)	TMB-607 (蛋白酶抑制劑)
藥物型態	單株抗體蛋白質藥			小分子藥物
研發進度	完成美國藥證審查申請 (2017年5月)	臨床一/二期 (2016年H2完成)	臨床前	臨床一期
用途	多重抗藥性病人補救療法	治療	治療及預防	治療
治療特色	具備新穎作用機制的抗愛滋病生物製劑，且美國食品藥物管理局認定具孤兒藥及突破性治療資格	與靜脈注射劑型相較，用藥方式更加便利	與第一代TMB-355相較，可用於對抗更多型別的愛滋病毒，具備更強的藥效及更好的藥動特性	不需要booster，奈米皮下/肌肉注射劑型具有每週/每月給藥一次的潛力
預計時程	2017年Q4 FDA 藥證核准	2018年Q4以 Label Extension FDA藥證核准	2018年上半年 申請IND為目標	2016年12月開始 美國臨床一期試驗

重大里程碑

Ibalizumab (TMB-355)

- 美國 FDA完成對TMB-355委外代工廠藥明生物的上市前查廠工作，結果無重大缺失 - 8/2017
- 美國 FDA通知列為優先審查案件 - 7/2017
- 完成 BLA美國藥證審查申請 - 5/2017
- 完成靜脈臨床3期試驗 - 11/2016
- 靜脈注射劑型用於多重抗藥性愛滋病患獲得美國FDA核准突破性治療資格 - 2/2015
- 針對多重抗藥性愛滋病患取得美國FDA孤兒藥資格 - 10/2014
- 完成靜脈臨床2b期試驗 - 2011

臨床三期試驗結果

多重抗藥性愛滋病患

- TMB-355三期臨床試驗共40人參與。
- 用藥一週後82.5%的受試病患(33/40)，病毒量下降至少0.5 log (降70%)。平均病毒量下降1.1 log (降92%) 達到統計上的顯著差異 ($p < 0.0001$)。
 - 詳細試驗結果已於美國IDWeek 2016研討會發表 (10/29/2016)。
- 經過24週ibalizumab及最適背景療法(OBR)的治療，病毒量平均下降1.6 log (降至試驗基準期病毒量的3%)。
- 48%的病患病毒下降量超過2 log (降至試驗基準期病毒量的1%以下)
- 43%的病患的病毒量已低到無法被偵測(病毒量 < 50 copies/mL, 這些病患平均病毒下降量為3.1 log (降至試驗基準期病毒量的0.08%)。
 - 詳細試驗結果已於美國 CROI 2017/02/14研討會發表

Ibalizumab肌肉注射劑型－發展策略

- TMB-121臨床試驗已在台灣進行完成 (2016)
 - 已完成四個劑量組別：包含皮下與肌肉注射
 - 模仿靜脈注射劑量－每兩週800mg (n=8)與每四週2000mg (n=6)，已經於2016年下半年完成
 - 詳細試驗結果已於美國 CROI 2017/02/15 研討會發表
 - 未來試驗資料可用於支持病人改以肌肉注射施打ibalizumab
- 預期在靜脈劑型上市後一年，將肌肉注射方式納入label extension 擴張市場

臨床藥物與商業量產

- 2000升的拋棄式生物反應槽於中國的藥明康德(WuXi Pharma)生產
- 已完成三個連續批次生產的製程確效，商業生產準備完成
- 已經完成BLA美國藥證審查申請（2017年5月3日）
- 2017年7月17日-8月2日進行上市前查廠，結果無重大意外或缺失，尚稱順利。藥明生物將依規定於近日內向FDA針對查廠結果提交回復意見，並在不影響TMB-355藥證審核時程的原則下，完成相關更正作業

Low Hanging Fruit-Fuzeon

- Fuzeon產品簡介
 - 每天兩次皮下注射
 - 主要副作用：試驗顯示98%的病患有注射部位反應
 - 服藥順適性低落！
 - 淪為病患的最後一個選擇
- 目前在美國的處方銷售額顯示約500-1000名病患在使Fuzeon
- Ibalizumab提供一個顯而易見的替代方案
- Ibalizumab將強勢提出高於Fuzeon的藥價(平均批發藥價約為每個月\$4,098美金 以年度計算約\$49,000/人)

TMB-355獨家行銷契約

- 對象：加拿大Theratechnologies Inc.
- 期限：依據國家別上市核准日為期12年時間
- 區域：美國、加拿大及歐洲地區（歐盟及鄰近四國）
- 中裕負責項目：
 - ✓ 美國及歐洲藥証前所有研發活動及費用將由中裕新藥負責，但若作歐洲臨床三期費用分攤50%
 - ✓ 生產以及藥品供應
- Thera負責項目：
 - ✓ 所有產品行銷等商業化活動
 - ✓ 加拿大、歐洲藥証之申請及作業
- 選擇評估因素
 - 營運業務 - 最適合銷售TMB-355之對象
 - 會計原則 - IFRS 15收入公報
 - 國際稅務 - 台加租稅協議

TMB-355行銷契約明細

項目	北美地區	歐洲地區 (新增)
簽約金	美金1百萬元 現金 美金1百萬元 Thera TSX 股票 (上市開始銷售取得)	美金3百萬元之 906,077股 Thera TSX 股票 (簽約日後一個月取得)
藥證核准哩程金	美金2百萬元 Thera TSX 股票 (上市開始銷售取得)	假若依據歐洲藥品審核主管機關(EMA)認定需要另外執行TMB-355臨床試驗，藥證核准時Thera將支付50%中裕已先支付相關歸屬之費用。
藥物上市哩程金	美金1百萬元Thera TSX 股票 美金5百50萬元 現金	美金5百萬元 現金 (上市一年後) 美金5百萬元 現金 (歐洲年銷售額達到5千萬美金)
研發哩程金	美金3百萬元 現金 (兩週一次肌肉劑型上市) 雙方協商每月一次肌肉劑型上市事宜及權利金，權利金最高上限為 美金5千萬元	
銷售哩程金	美金7百萬元 現金 (北美連四季合計達2千萬美金) 美金1千萬元 現金 (北美年銷售額達到2億美金) 美金4千萬元 現金 (北美年銷售額達到5億美金) 美金1億元 現金 (北美年銷售額達到10億美金)	美金1千萬元 現金 (歐洲年銷售額達到1.5億美金) 美金2千萬元 現金 (歐洲年銷售額達到5億美金) 美金5千萬元 現金 (歐洲年銷售額達到10億美金)
移轉價格 (銷售分潤比例)	銷售價格52%	銷售價格52% (歐洲年銷售額低於美金5千萬元) 銷售價格57% (歐洲年銷售額超過美金5千萬元部分)

竹北生醫園區租地自建蛋白質工廠



2017年04月13日董事會議擬投資新台幣8.7億元 (6/28開工動土典禮)





Ibalizumab摘要

- 單株抗體HIV進入抑制劑
 - 獨特、創新(1st-in-class)的作用機制，阻礙CD4調節的病毒進入細胞
 - 與現有抗病毒藥物沒有交叉抗藥性
 - 在每日服藥的現有選擇外，提供第一個長效型抗病毒藥物
- 以靜脈注射劑型完成臨床1a期到2b期試驗
 - 耐受性良好、安全、有效
 - 現為恩慈使用之藥品
- 孤兒藥
 - 族群較小，但市場行銷較容易集中目標
- 臨床3期試驗完成
 - 以滾動式送件申請BLA：於2016年7月率先提交CMC資料
 - 於2017年5月完成BLA美國藥證審查申請
 - Label extension for IM administration

創新開發優質的第二代 Ibalizumab 抗體藥物

- 由享譽國際愛滋病研究權威何大一博士領導的 Aaron Diamond 愛滋病研究中心研發團隊所開發
 - 專屬授權給中裕新藥
- 最終目標是以能創新開發出以 ibalizumab 為骨幹，在抗愛滋病毒感染抗藥株涵蓋幅度、功效、人體內血中安定性、藥物動力等特質上大幅改善的抗體藥物
 - 提高抗病毒效率
 - 提升病毒載量下降率
 - 降低藥物劑量和(或)減少施打頻率(每月施打一次)

TMB-365 = 具優質藥物動力特性之醣基修飾 ibalizumab 變異衍生藥物

第二代Ibalizumab (TMB-365) 的優勢



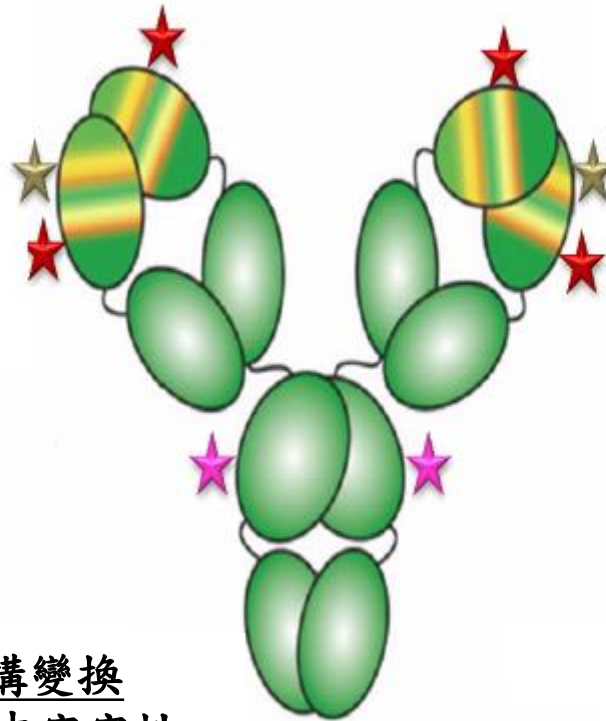
醣基修飾

- 廣效性中和作用
對抗抑制野生非
抗藥與抗藥愛滋
病毒株



組胺酸 (histidine)置換

- 提升受器覆
蓋率
- 延長藥物半
衰期

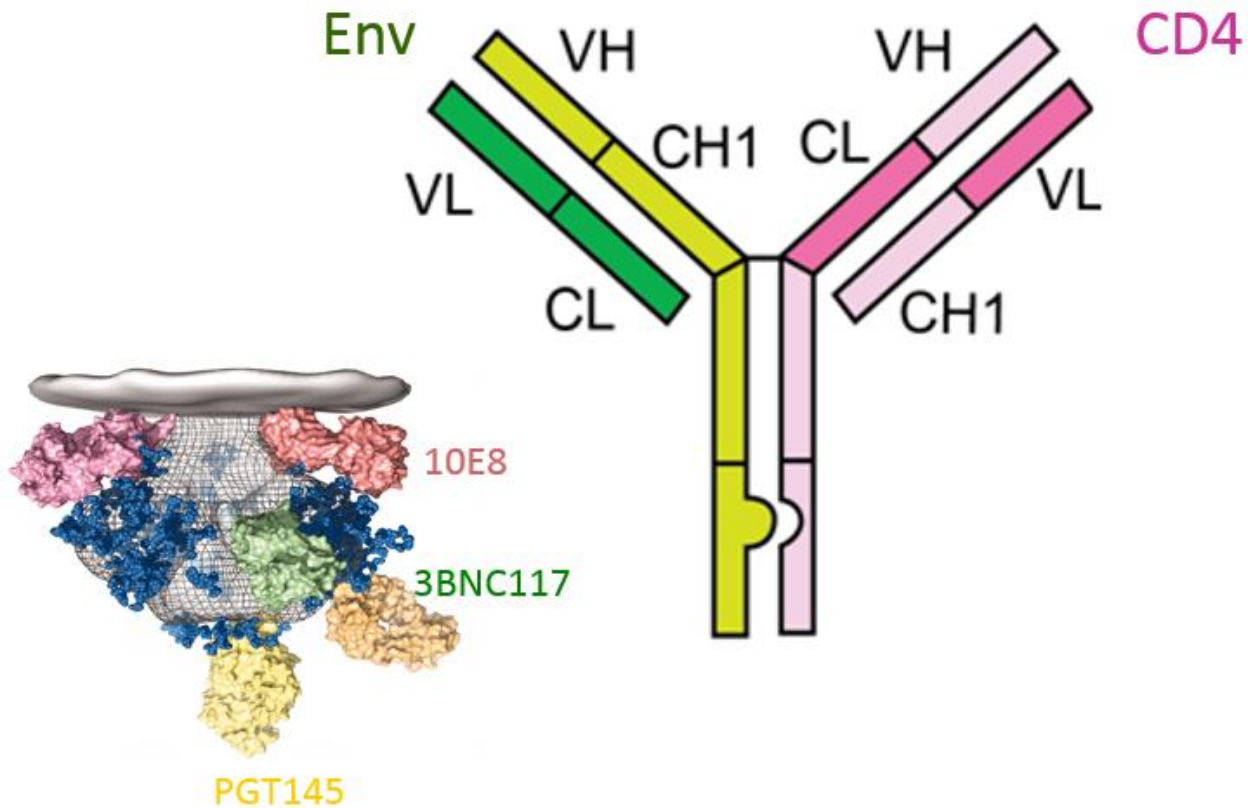


IgG4轉換為IgG1的架構變換

- 提增抗體分子的血中安定性
stability

第三代以ibalizumab為基幹的 雙特異性廣效型中和抗體

抗愛滋病毒感染的CrossMab抗體庫

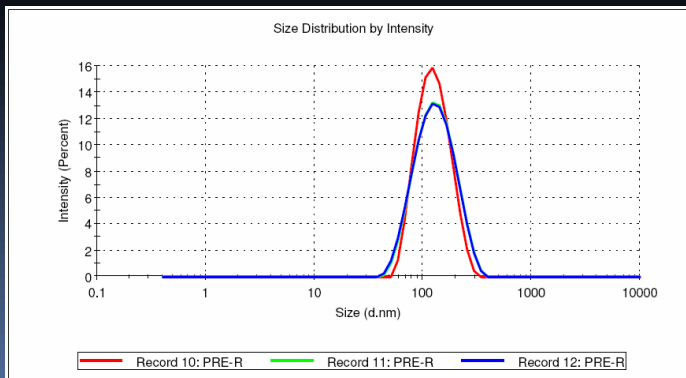


TMB-607 (蛋白質酶抑制劑)

- 具有不易使病毒產生抗藥性的高基因屏障
- 比已上市蛋白質酶抑制劑具有更好的交叉抗藥性表現
- Merck/Ambria已完二個口服前驅藥(TMB-657)臨床一期試驗
- 已經完成US FDA IND，並於2016年12月在美進行臨床1期試驗

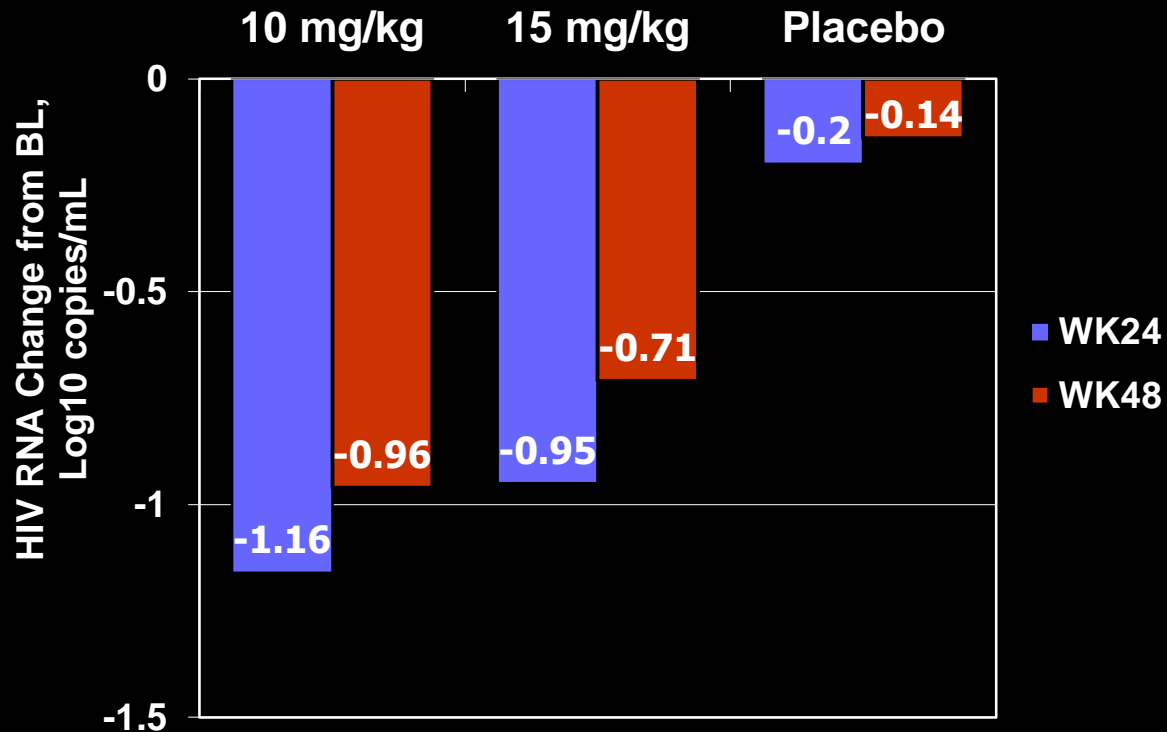
TMB-607奈米長效注射針劑

- 此劑型的特點：
 - 可製成每週或每月注射給藥的雞尾酒配方組成
 - 可長時間維持血液中無法偵測到病毒量
 - 長效針劑可做為預防給藥劑型
- 長效注射針劑相較於每天口服給藥的優勢：
 - 一劑即可長時間維持藥物血中濃度
 - 可改善病人給藥的順從性，降低產生抗藥性的機會
 - 可改善病人因吃下大量藥物而產生的腸胃副作用
 - 奈米藥物結晶容易被免疫細胞吞噬，進而消滅病毒



謝謝聆聽
敬請指導

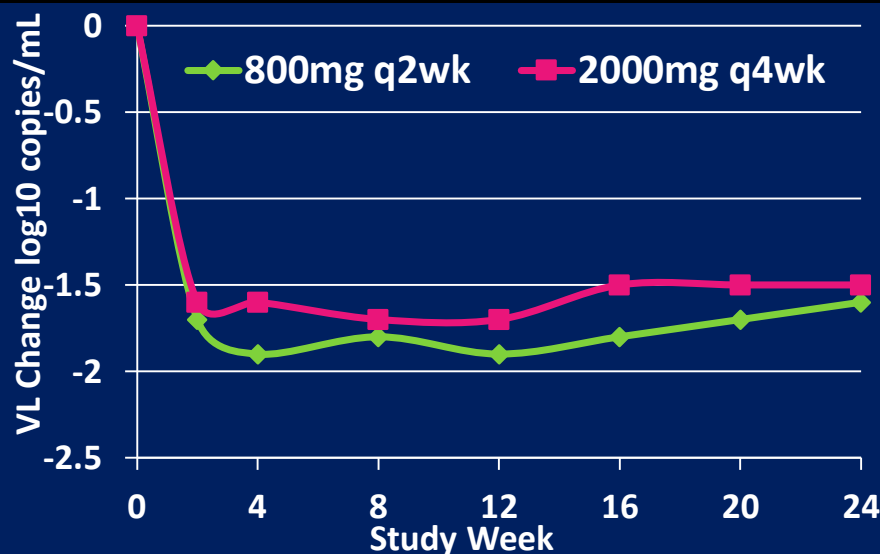
臨床2a: 隨機、安慰劑控制之Ibalizumab靜脈注射試驗



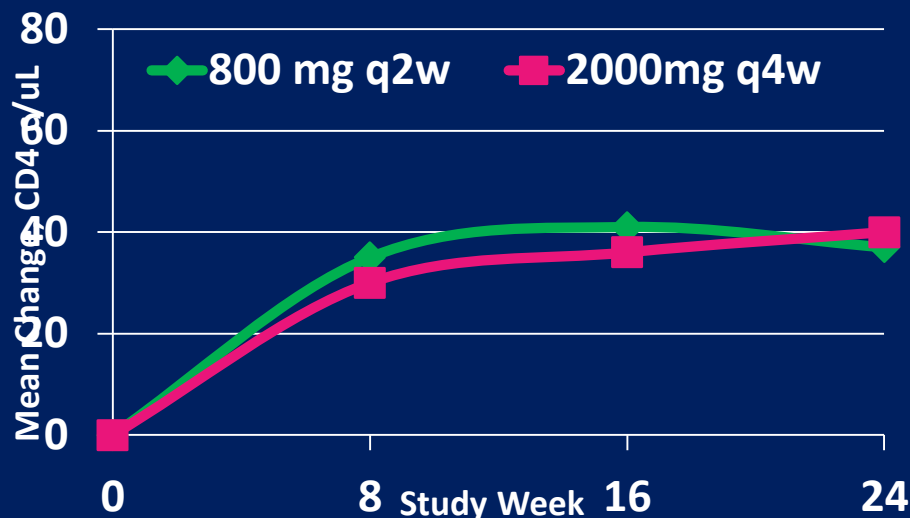
- 併用背景療法(OBR)24週於有治療經驗的病患
- 統計上顯著降低病毒量
 - 顯著增加CD₄⁺細胞數
- 與安慰劑相比幾乎無副作用
 - 無藥物相關嚴重不良反應、藥物施打部位無不良反應

Ibalizumab IV Phase IIb -Summary of Efficacy Data

viral load



CD4 T cell counts



800 mg q2wk: -1.6 log 10 copies/mL

2000 mg q4wk, -1.5 log 10 copies/mL

patients with 1 log reduction

800mg q2wk: 63%;

2000mg q4wk: 57%

patients with <50 copies/mL at Week 24

800 mg q2wk: 44%

2000mg q4wk: 28%

Mean change in CD4⁺ T-cells at Week 24

800 mg q2wk: +37 cells/μL

2000 mg q4wk :+40 cells/μL

Twenty-six percent (26%) of patients had baseline CD4 counts <20 cells/μL; reduced to 12 % at Week 24

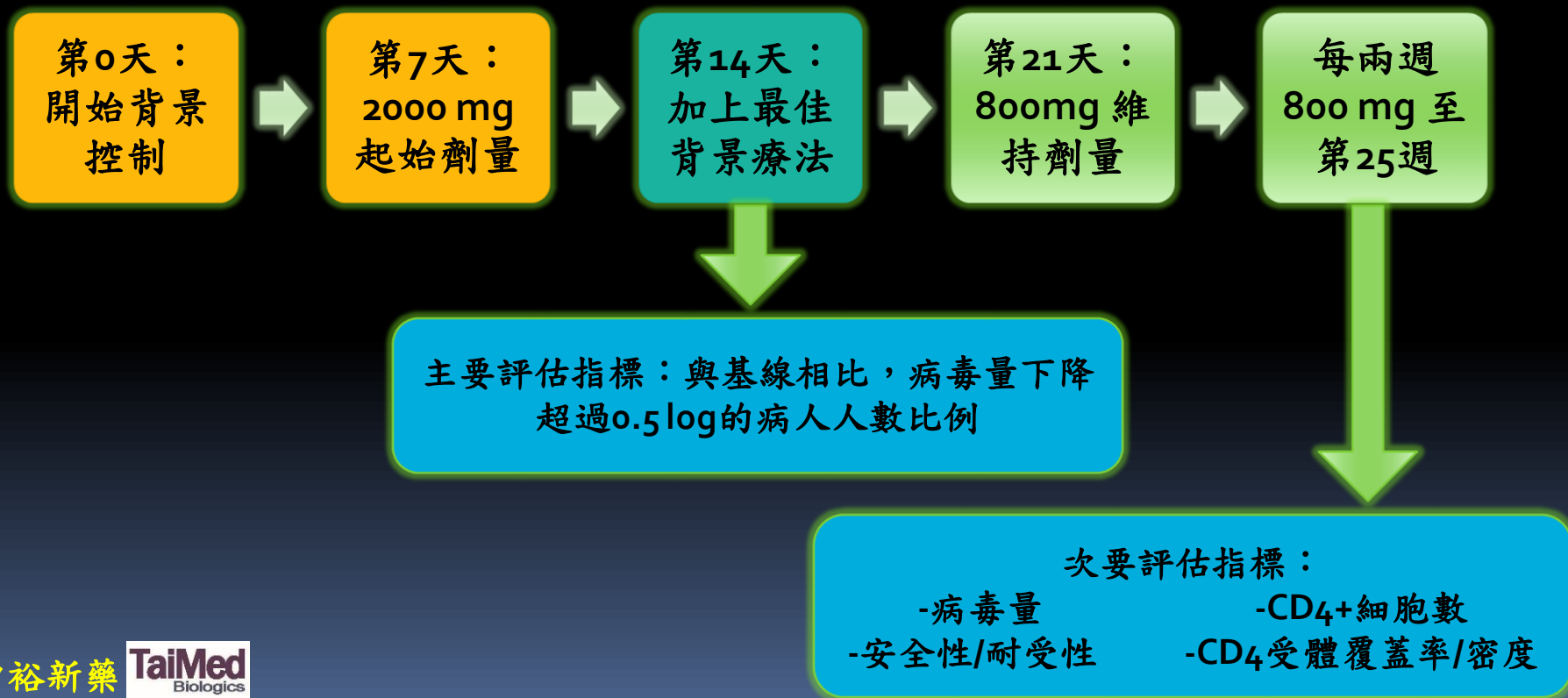


Differences between arms the were not statistically significant
ITT-MEF Intent to treat population with missing treated as failure

TMB-301：多重抗藥性愛滋病患的臨床三期試驗

- 30人註冊用臨床試驗 - ibalizumab的靜脈劑型 (自2015年8月起，於台灣美國兩地20多家臨床試驗中心招募受試者)
- 2000mg的起始劑量，爾後每兩週800mg的維持劑量
- 2016年4月27日收案完成，美國地區36人，台灣地區4人，合計40人

TMB-301 試驗設計



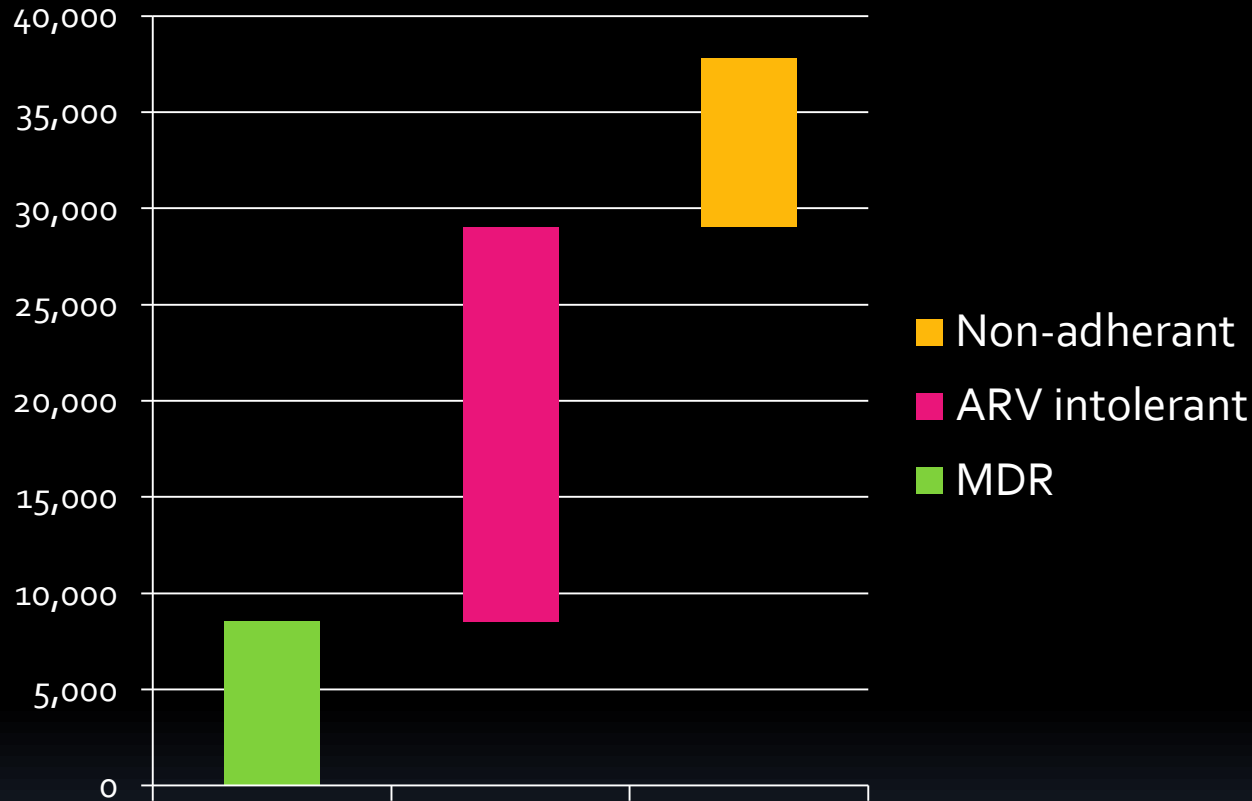
TMB-301三期臨床試驗次要指標結果

在24週的臨床試驗過程中，ibalizumab可顯著的降低並持續有效控制

具多重抗藥性病毒愛滋患者體內的病毒數量及增加CD4細胞數

- 經過24週ibalizumab及最適背景療法(OBR)的治療，病毒量平均下降1.6 log₁₀ (降至試驗基準期病毒量的3%)，於此期間48%的病患病毒下降量超過2 log₁₀(降至試驗基準期病毒量的1%以下)，治療結束時43%的病患病毒量已低到無法被偵測(病毒量<50 copies/mL, 這些病患平均病毒下降量為3.1 log₁₀(降至試驗基準期病毒量的0.08%)。另外，53%的病患病毒量小於400 copies/mL。
- CD4細胞數平均增加48 cells/μL。若從試驗基準期病患的CD4細胞數細分，試驗基準期CD4細胞數小於50 cells/μL者 (17人) CD4細胞數增加 9 cells/μL、50-200 cells/μL者 (10人) CD4細胞數增加75cells/μL、大於200 cells/μL者 (13人) CD4細胞數增加78 cells/μL。
- 儘管此試驗病患於收案時比之前參與臨床2b期試驗的病患有更嚴重的多重抗藥性及病情，此試驗仍證實了之前臨床2b期試驗有關 ibalizumab的安全性及療效的結果。
- 詳細試驗結果已於美國 CROI 2017/03/14研討會發表

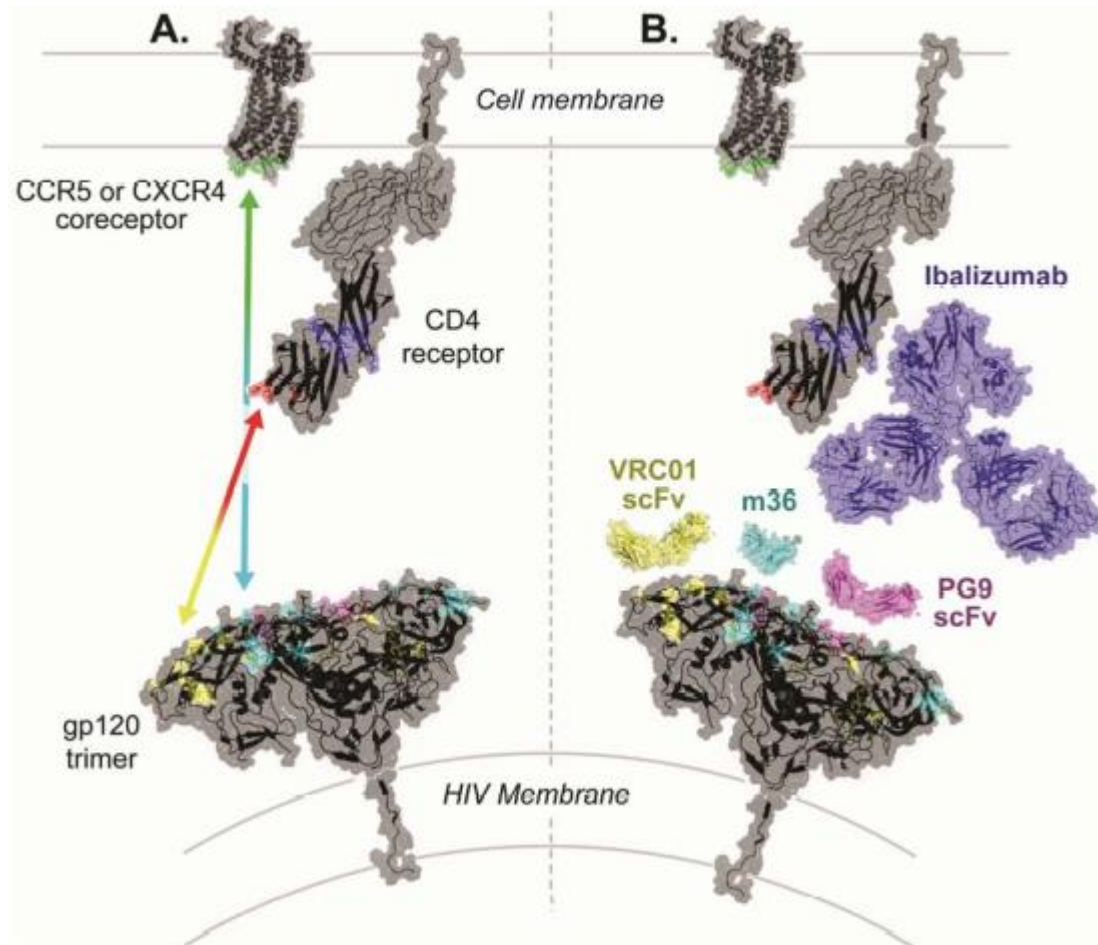
孤兒藥預期市場



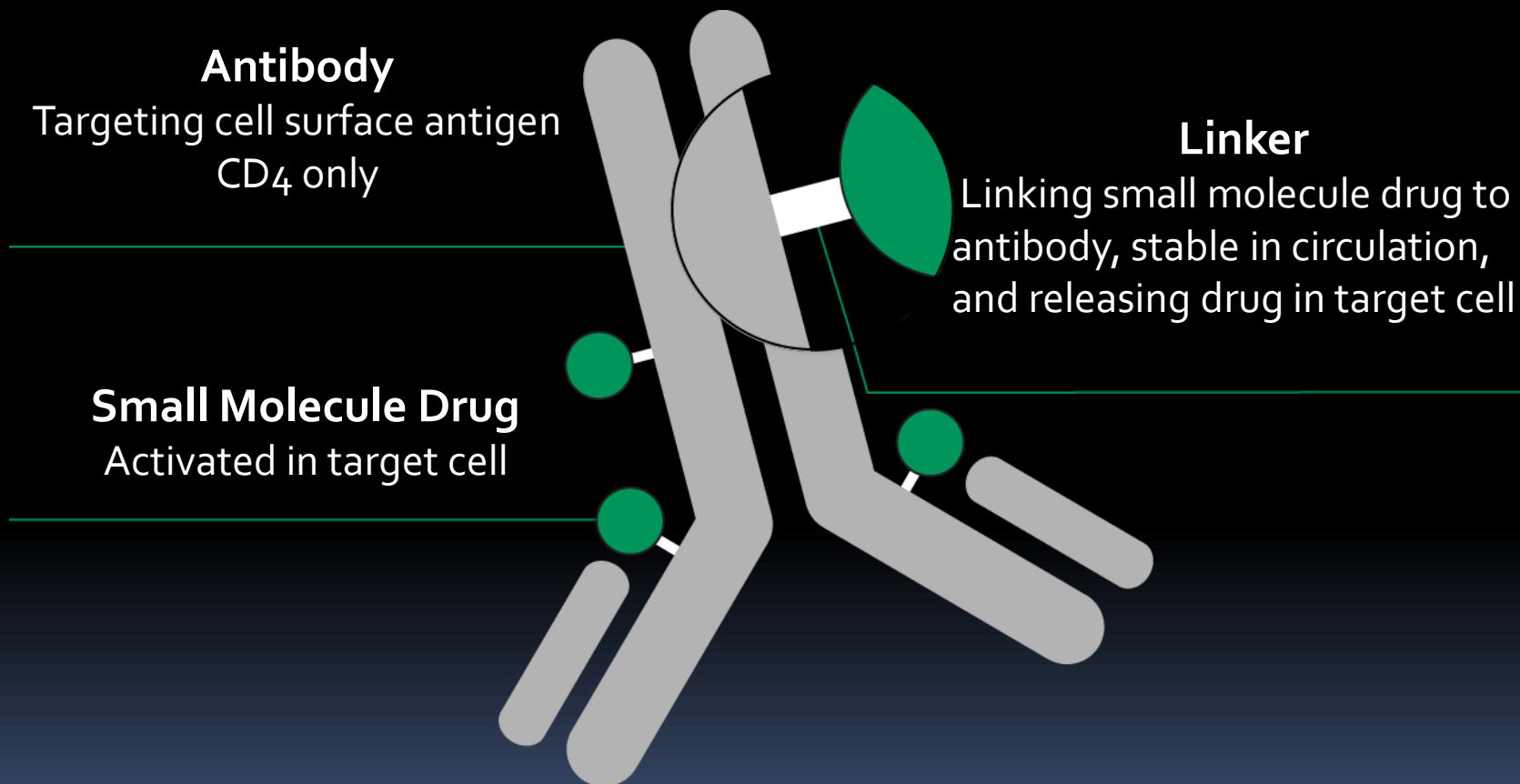
- 在美國，目標族群人數約為38,000人，包括多重抗藥性/後線病患、對原有藥物耐受性不良的病患、與服藥順適性不佳的病患

*Source: MMWR, 2011. As seen in our FDA Orphan drug application. Number vetted by US FDA

多頭進擊愛滋病毒侵入機制 強化藥物的廣效性與功效性

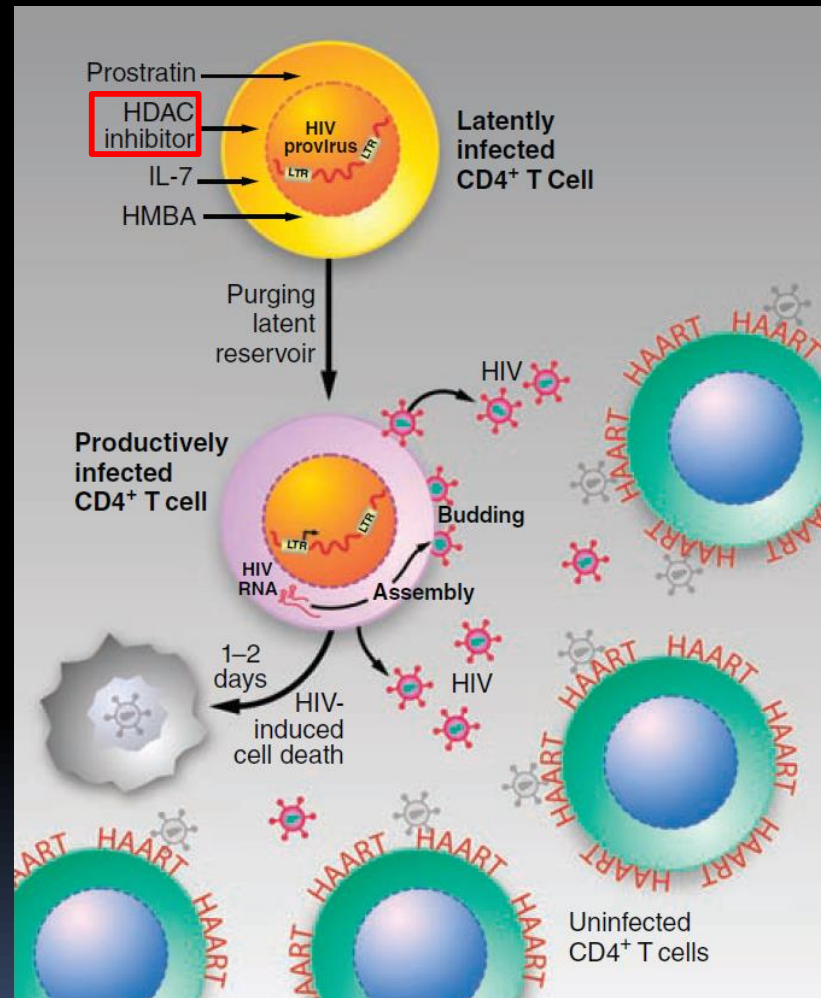


Antibody Drug Conjugates (ADC)



Histone Deacetylase Inhibitors and HIV Latency

- Latency is characterized by the presence of integrated silent proviral HIV DNA.
- HDAC inhibitors induce expression of integrated provirus, and may allow attack of this primary form of persistent HIV infection.
- A whole new ADC combining HDACi with ibalizumab is designed to decrease cytotoxicity and clinical side effects and has high potential to cure HIV.



Science. 2009 Mar 6;323(5919):1304-7.