



用於重大疾病的生物新藥開發  
Development of Biologic Therapeutics  
for Critical Diseases

張念原博士 Dr. James Chang | December 12, 2017

# 中裕新藥使命及商業模式

- 中裕新藥致力於找到安全且有效的愛滋病治療藥物
- 科學引導的藥物開發
- 從基礎到臨床開發授權
- 策略性的業務開發
  - 、 授權引進優良藥物分子
  - 、 對外授權或是與適當的合作夥伴共同開發
- 將利益回饋給股東

# 公司架構

## 中裕新藥 (台灣)

- 中裕新藥總部
- 財會
- 新藥探索合作
- 臨床/臨床前試驗開發
- GMP生產及檢驗
- 品保

## 中裕新藥 (美國 加州爾灣)

- 中裕新藥子公司
- 臨床
- 法規
- 病毒學
- 業務開發

## 財務狀況

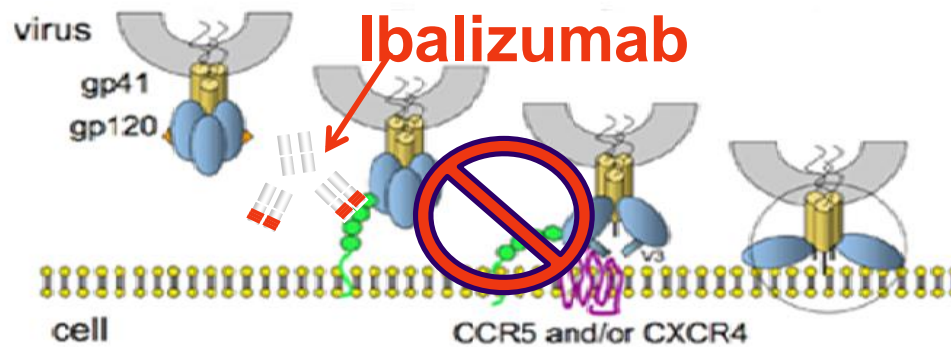
- 中裕新藥自2010起成為公開發行公司 (股票代碼: 4147)
- 2015年11月23日上櫃發行，可在證券櫃買中心 (OTC)進行交易
- 目前市值約美金14.5億，每日平均交易量約105萬股 (2017年10月資料)
- 潤泰集團持股約18%
- 國發基金持股約16.5%
- 超過 20,000個股東

## 募資歷程

- 四次募資共募得美金2.08億
  - 第一次 (2007-2008) 美金3000萬
  - 第二次 (2010) 美金2200萬
  - 第三次 (2014) 美金4600萬
  - 第四次 (IPO) (2015) 美金1.1億
- 現金餘額(11/30/2017): 美金1.23億
- 流通在外股數: 2.5億股

# Ibalizumab – 我們的首要產品

- 人源化單株抗體用於多重抗藥性愛滋病患的治療
- 與CD4+ T細胞受器第二區塊結合，避開第二類主要組織相容性複合物 (MHC II)的結合處
- 阻斷愛滋病病毒感染CD4+ T細胞，並維持正常的免疫功能



## 與美國FDA發展“巧妙”的法規途徑

- 2011年完成Ibalizumab臨床二期後，由於臨床三期需要招收大量病患，當時沒有足夠的資金將靜脈注射劑型推向傳統臨床三期及量產，並同時兼顧其它研發計畫
  - › 目標轉向皮下或肌肉注射，以擴大市場
  - › 並且，FDA愛滋病臨床試驗設計指引改變，需評估三期臨床的設計  
    需在試驗一開始使用短期單一療法
- 向FDA提出
  - › 孤兒藥資格認定
  - › 突破性療法

# 孤兒藥資格認定

- 目的
  - › 鼓勵罕見疾病治療藥物的開發
- 條件
  - › 疾病於美國的盛行率必須小於200,000人
- 好處包括:
  - › 美國臨床試驗費用的50%可作為稅收抵免
  - › 7年市場獨佔性
  - › 上市申請快速審查
  - › 臨床試驗有較多彈性
  - › 可能只要較少臨床試驗或較少受試者
  - › 申請費減免
  - › 每年最多提供\$500,000美金給臨床試驗用
- **Ibalizumab**在2014年10月獲得孤兒藥資格認定
  - › 用於有治療經驗的多重抗藥性愛滋成年病患，其病歷記載對多種抗病毒藥物有抗藥性且正接受抗病毒藥物治療但愛滋病毒仍繼續複製者
  - › 第一個愛滋病用藥獲得孤兒藥資格認定



# 美國FDA快速審查途徑

	快速通道 (Fast track)	加速核准 (Accelerated Approval)	優先審查 (Priority Review)	突破性療法 (Breakthrough Therapy)
符合條件	治療嚴重疾病·非臨床及臨床試驗結果顯示有潛力用於未被滿足的醫療需求	治療嚴重疾病·可超越現行療法且具有可合理預測臨床結果的療效性替代指標	比現行療法有明顯優勢或是用於無適當現行療法的疾病	治療嚴重疾病·具有初步臨床試驗結果證明此藥物明顯優於現行療法
資格申請	可於任何時間提出申請；回應時間60天	無正式流程	於藥證申請時提出；回應時間45天	可於IND申請後任何時間提出；回應時間60天
臨床開發	與FDA可較早且較頻繁的溝通	依臨床二期或臨床三期期中替代指標的結果給予條件式核准；需要有公認且慣用的臨床指標做確認	標準	開發更簡短或密集·較早且較頻繁與FDA資深審查員及跨領域審查團溝通
審查流程	數據結果可隨到隨送；最後一組數據送入後開始標準審查程序	數據結果一次送入；標準審查時間10個月	數據結果一次送入；審查時間縮短為6個月	數據結果可邊收集邊送；審查時間縮短
建立時間	1988	1992	1992	2012

Source: Friends of Cancer Research's Conference on Clinical Cancer Research Issue Brief, Developing Standards for Breakthrough Therapy Designation, Nov 2012

## 突破性療法

- “All hands on deck” 藥物發展過程中所有人都來幫忙
- 對於從未做過的試驗，可得到Agency ( FDA ) 的指引，且他們會想和你們一起找到最好的方式推動進度。
- Ibalizumab於2015年得到突破性療法資格認定 (之前已有快速通道、加速核准及優先審查資格)

## 我們目前的經驗

- 這些快速審查途徑及資格認定對整個BLA過程非常有幫助
  - › 目前已開過審查中期及審查末期兩個會議
  - › FDA與我們合作確保申請內容是適當的
  - › 討論標籤內容

## Ibalizumab – 臨床試驗

- 在臨床三期試驗前已有**247**位病患的資料數據
- 臨床三期試驗
  - › 40位病患
  - › 24週 (第7天時打第一劑)
- 主要試驗指標: 第14天
  - › 病毒量下降  $> 0.5 \log_{10}$  ( $>70\%$ ) 的病患比例
- 次要試驗指標: 第25週
  - › 安全性及療效結果

# Ibalizumab – 臨床三期試驗結果

## ■ 主要試驗指標結果

- › 成功率82.5% (33/40,  $p < 0.0001$ )
- › 給藥7天後病毒量平均下降 $1.1 \log_{10}$  (92%)
- › 給藥後第一週耐受性良好 (沒有與治療相關的嚴重不良反應)

## ■ 次要試驗指標結果

- › 病毒量平均下降 $1.6 \log_{10}$  (97%)
- › 43%的病患病毒量無法被偵測 ( $<50$  copies/mL) , 平均下降 $3.1 \log_{10}$  (99.9%)

# Ibalizumab的下一步

- TaiMed的TMB-355創造了許多第一次
  - › 第一次於2017年5月3日向 FDA申請BLA生物製劑許可證 (優先審查)
  - › 第一個新的抗反轉錄病毒藥物類型 (10年內)
  - › 第一個用於HIV的單株抗體
  - › 第一個非每日用的HIV藥物
  - › 第一個得到孤兒藥資格認定的HIV藥物
  - › 第一個被FDA核准的台灣蛋白質藥物
- 即將發生的
  - › PDUFA 日期– 2018年4月3日
  - › 全球HIV藥物市場約\$250億，且是被少數公司主導
  - › 利基是被忽視的
  - › 與Theratechnologies合作銷售TMB-355

# 美國市場研究

- › 確認愛滋病多重抗藥性現況
- › 針對醫師進行兩種市場研究
  - 定性：ibalizumab (TMB-355)的使用與反應 (n=10)
  - 定量：病人數量估計 (n=100)
- › 結果與公開資料的內部分析符合
- 保險公司 (Payer)研究
  - › 與保險公司會談
  - › 保險公司數量：20
  - › 總涵蓋被保人數 – 一億九千萬人

## 市場研究 – 定性研究結果

- › 不定期服藥造成多重抗藥性
- › 這些病人的醫療迫切需求：
  - 新的藥物種類
  - 較少的用藥頻率
- › **Ibalizumab**被認為非常適合 (美國: 8.3/10 - 加拿大: 7.6/10)
  - 無交叉抗藥性
  - 用藥頻率
  - 新的藥物種類
  - 療效
  - 無藥物交互作用
- › 對新療法的需求超過靜脈注射的不便
- › 大部分醫師預期**ibalizumab**將納入治療指引
- › **Ibalizumab**極可能納入處方 (>7/10)



## 市場研究 – 定量研究結果

- › 病人族群
  - 愛滋病人的中位數：每個月80位
    - 服藥的病人數：55
    - 至少對兩類藥物有抗藥性的病人數：6
    - 對三類藥物有多重抗藥性(MDR)的病人數：2
- › 大約4%的服藥病人對三類藥物有抗藥性
- › 結果與內部研究符合

# 美國市場研究

- 預估美國有服藥的HIV病人數為450,000至650,000
- 對三類藥物多重抗藥性的病人數約占4%
- 對三類藥物多重抗藥性的病人數約20,000到25,000位
- 在48週中有50%到56%的病人經歷治療失敗
- Ibalizumab的行銷對象(addressable market)約為10,000至12,000 人

資料來源:

NCHHSTP HIV Atlas

CDC. Vital Signs: HIV Diagnosis, Care, and Treatment Among Persons Living with HIV — United States, 2011. MMWR 2014;63(Early Release):1-6.

The North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NAACCORD). <https://statepiaps7.ihsph.edu/naaccord/>

CDC MMWR / February 5, 2016 / Vol. 65 / No. 4. Rebeiro PF et al. Am J Epidemiol. 2015 Dec 1;182(11):952-60. doi: 10.1093/aje/kwv181.

Frank J. Palella Jr et al. J Antimicrob Chemother 2014; 69: 2826–2834. doi:10.1093/jac/dku190. Kate Buchacz et al. AIDS Research and Treatment. doi:10.1155/2012/230290. Charest H et al., PLoS ONE 9(10): e109420. doi:10.1371/journal.pone.0109420. Steven G. Deeks et al. Clinical Infectious Diseases 2009; 49:1582–90. Bontell I, et al. PLoS ONE 8(3): e59337. doi:10.1371/journal.pone.0059337.

Scherrer et al. 2016;62(10):1310–7.DOI:10.1093/cid/ciw128

# 市場研究

## ■ 定量分析

› 對三類藥物多重抗藥性病人的治療目標

- 病毒量壓制/減少：58%
- 病毒量降低至無法測量：18%
- 症狀控制：16%

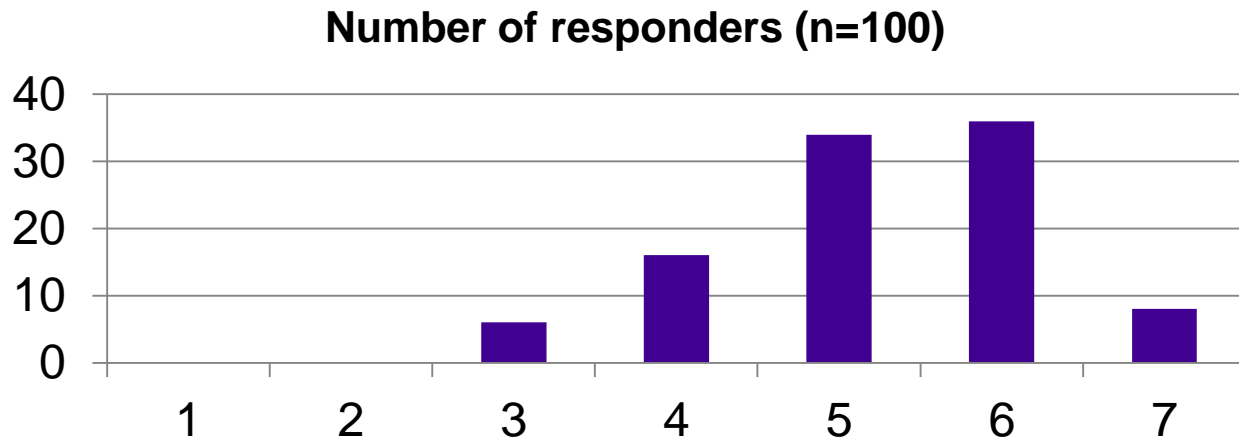
# 市場研究

- 治療藥物選擇的關鍵

1. 對多重抗藥性病人療效的臨床證據
2. 抗藥性資料
3. 改善病人生活品質
4. 藥物的安全性/副作用
5. 多重抗藥性病人的新選擇

## 市場研究

- 治療對三類藥物多重抗藥性病人的迫切需求程度(7分制)



- 78%的醫師認為多重抗藥性病人有極迫切的醫療需求

# 市場研究

## ■ 使用ibalizumab後

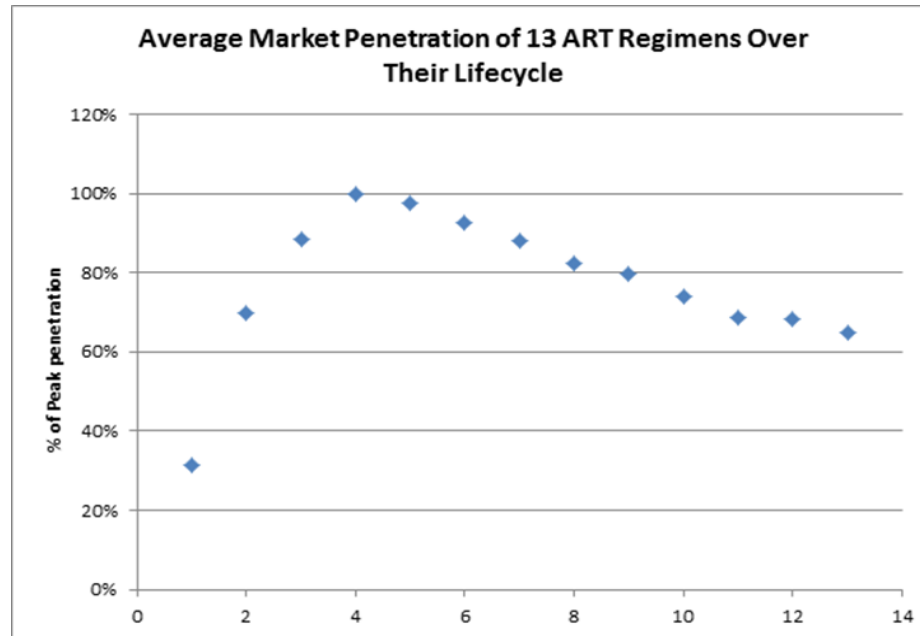
- › 多重抗藥性病人對ibalizumab的評價極高 (5.3/7)
  - 在關鍵指標中評價更是良好：
    1. 對多重抗藥性病人療效的臨床證據 (6.0/7)
    2. 抗藥性資料 (5.7/7)
    3. 改善病人生活品質 (4.9/7)
    4. 藥物的安全性/副作用 (5.4/7)
    5. 多重抗藥性病人的新選擇 (5.4/7)

## 市場研究

- 針對治療失敗的多重抗藥性病人，醫師有意願為其中約50%開立 ibalizumab 處方
- 使用需求快速提升
- 願意負擔與保險人相關的潛在限制

## 市場研究

- 醫師表示會迅速地把ibalizumab納入處方
- 在初期的臨床經驗後，會開出更多的處方
- 我們相信ibalizumab的產品上市狀態與其他成功的HIV藥物相似





## 付費者研究

- 於Medicaid, Medicare與私人保險公司中平分採樣
  - ， 深度的電話訪談
    - 針對HIV治療的一般討論
    - 多重抗藥性討論
    - 藥物資料呈現
    - 定價討論
    - 支付範圍

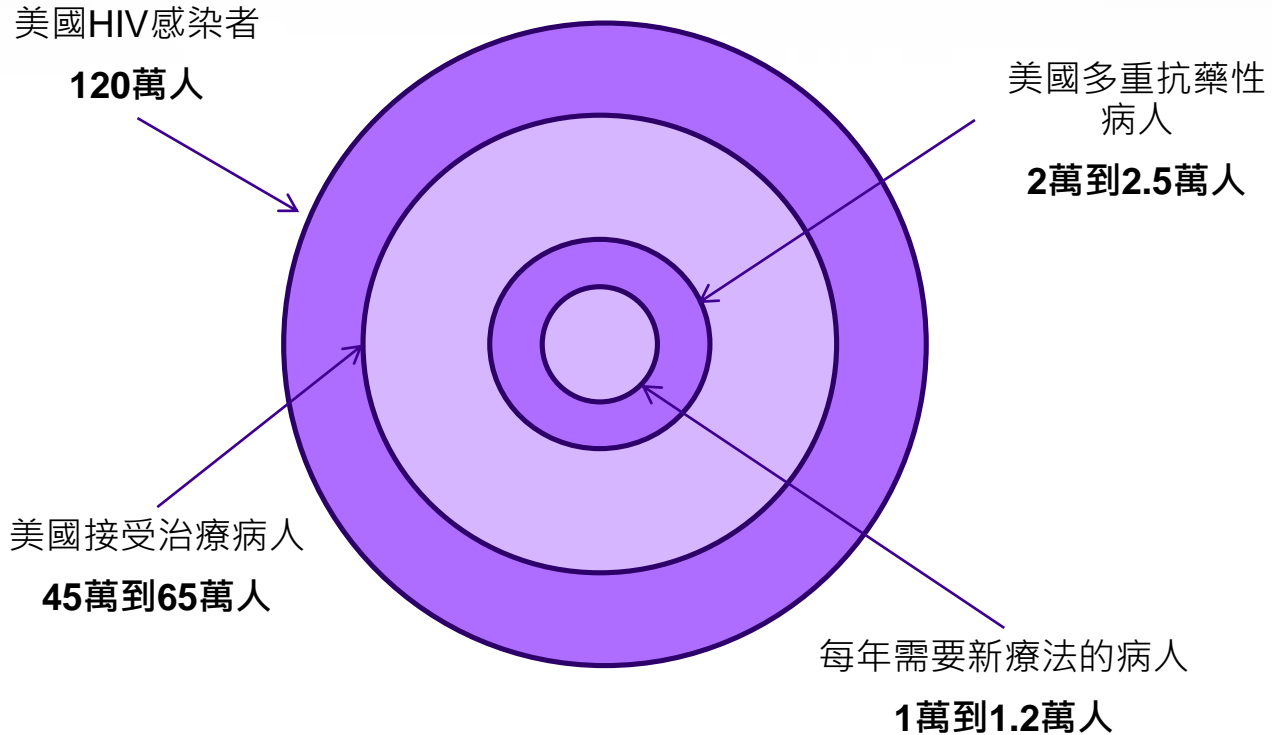
## 保險公司研究

- › 幾乎所有人認為ibalizumab符合多重抗藥性病人的迫切醫療需求
- › 對於ibalizumab的用處，保險公司平均給分為8.1/10
- › 大部分的面向皆獲得高分 (> 6.0/10)
  - 安全性與耐受度 (7.5)
  - 整體療效 (7.4)
  - 整體臨床試驗配置 (7.2)
  - 作用機制 (單株抗體) (6.4)
  - FDA突破性治療資格 (6.0)

# 保險公司研究

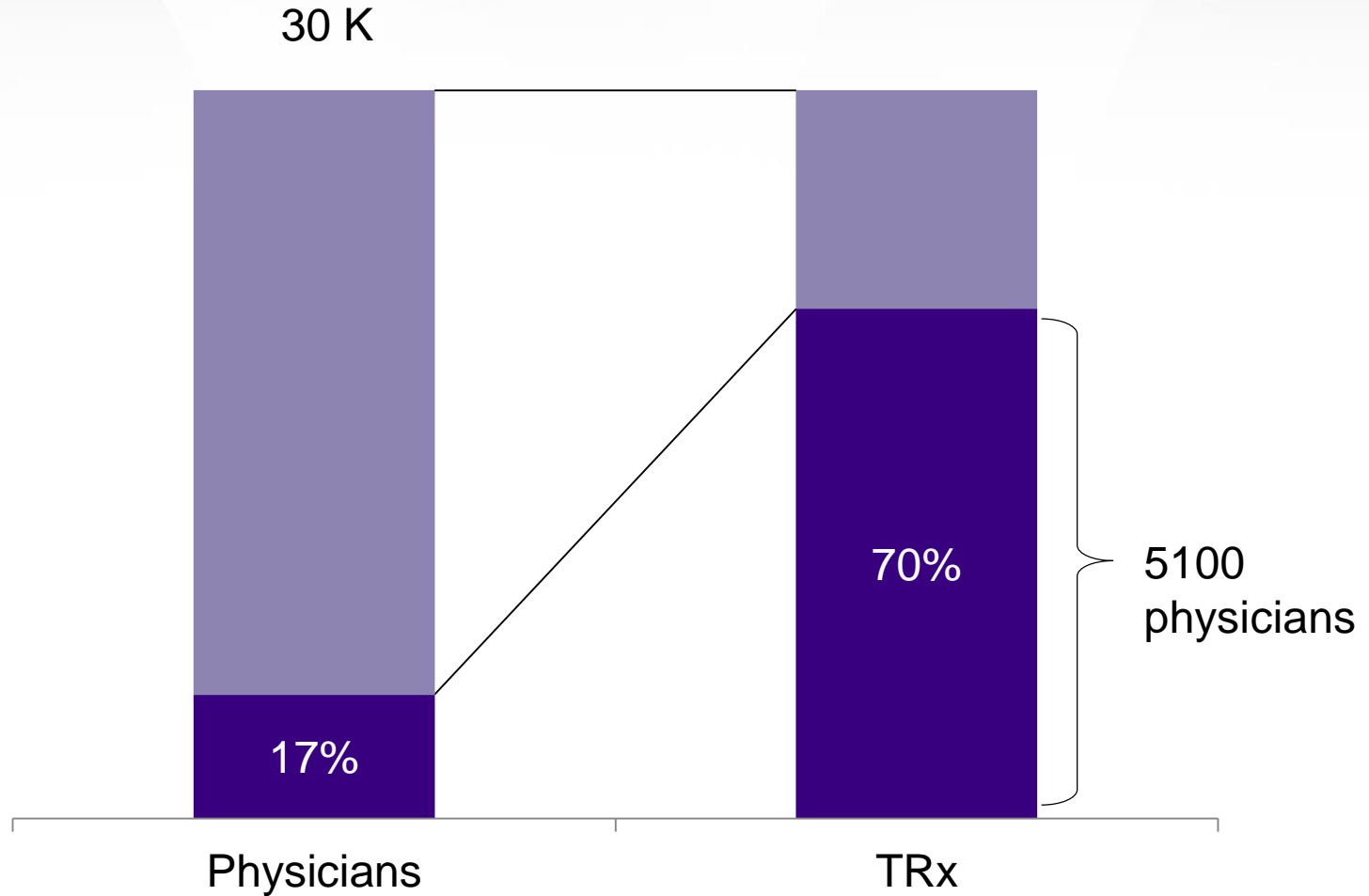
- Ibalizumab 整體療效與安全性/耐受性是給付考量的重要關鍵
- 藥價不是主要考量因素
- 預期 ibalizumab 在多數方案中為高價藥物
- 20 家中有 17 家保險公司認為 ibalizumab 更符合醫療給付，而不是藥品給付
  - › 為醫師操作的醫療行為
  - › 保險人較不會拒絕給付
  - › 歸屬於 Medicare, part B
- 若依照仿單使用，預期相關限制極少
- 所有方案皆願意給付 ibalizumab

# Ibalizumab的美國潛在市場\*



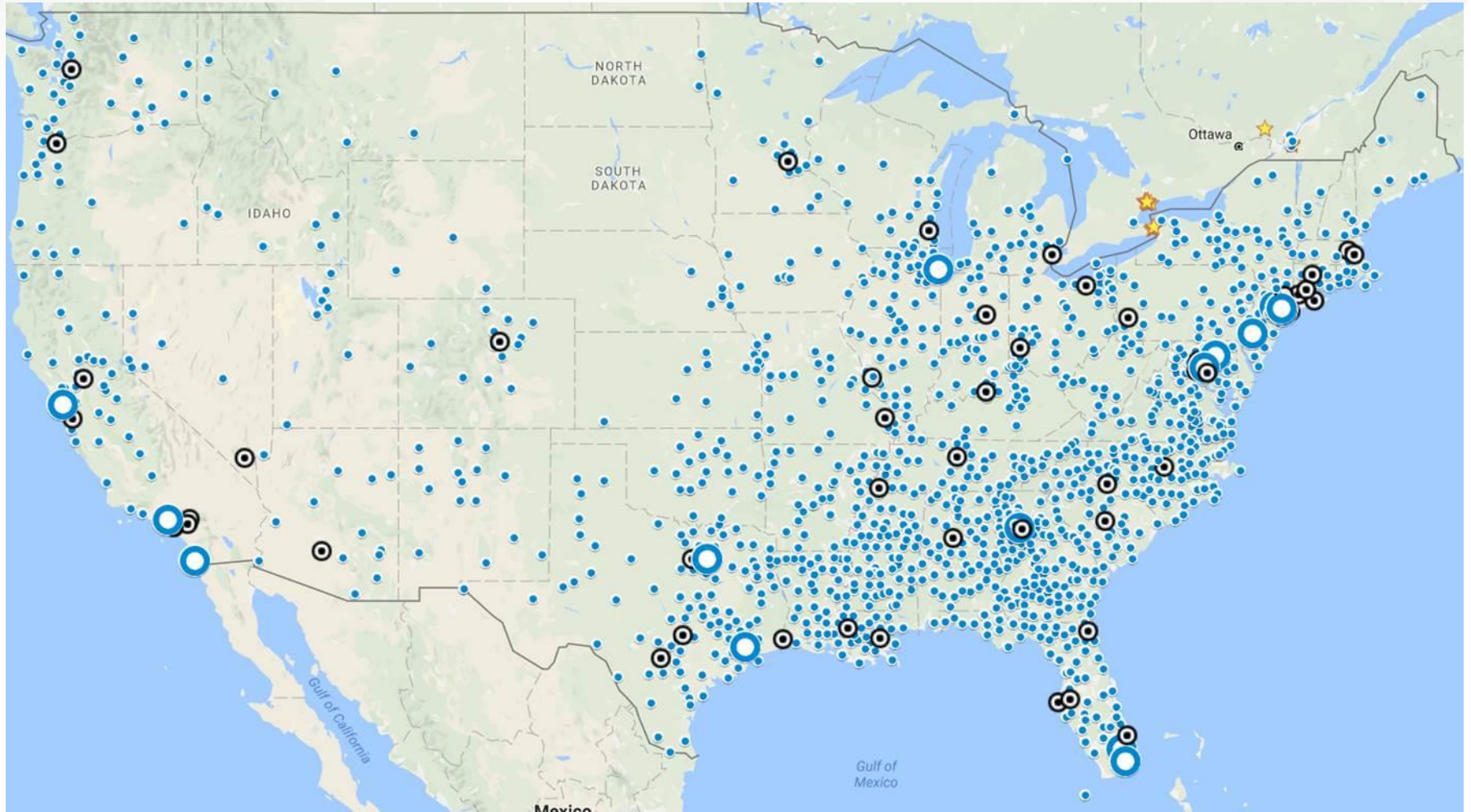
\*歐洲的病人族群數目相似

# 多重抗藥性處方統計



source: IMS prescription level data

# 三類藥物抗藥性(TCR)病人分布圖



○ >200 TCR    ⊙ 50-200 TCR  
● ~50 TCR

source: 2013 CDC county data

# Theratechnologies業務團隊擴張

功能	2016	2017
銷售團隊	12	41
給付團隊	2	5
醫藥學術專員	2	6

- 為支援ibalizumab產品上市而增長
- 目前專注於*EGRIFTA*®銷售，並在ibalizumab上市前建構銷售網路
- 在5000位治療HIV的主要醫師與意見領袖中，接觸了95%
- 核准後立刻展開一對一說明會
- 目標為讓病人接觸藥物的可能性最大化
  - › 在地化接觸病人
  - › 確保財務可及性
  - › 提供大範圍鋪貨 (自家注射、醫師診間、或注射中心)

## 與Theratechnologies的夥伴關係

	北美合約	歐洲合約
合約日期	March 18, 2016	March 6, 2017
時間	FDA通過後12年內	通過後12年內 (單一國別計算)
轉移價格	52%淨銷售額	52%淨銷售額 (若歐洲總銷售額超過美金5000萬，則增加至57%)
簽約金	美金100萬 (現金)	美金300萬 (股份)
前期金及上市里程碑金	美金400萬 (股份) 美金550萬 (現金，隨銷售額一定比例給付)	美金500萬 (現金，上市一年後給付) 美金500萬 (現金，歐洲銷售達美金5000萬時給付)
研發里程碑金	美金300萬 (肌肉注射劑型核准)	歐洲臨床試驗費用的50% (若需要)
銷售里程碑金	最高美金2億7百萬，若銷售達美金十億且仿單擴展 (label expansion)	最高美金8000萬，若銷售達美金十億



# 中裕新藥有著堅強的產品線致力於愛滋藥物開發

TMB-607

- 蛋白酶抑制劑
- 正在進行臨床一期試驗(由Temple University負責IND申請)

TMB-365

- Ibalizumab為基礎, IgG1為骨幹, 也是與CD4第2區塊結合
- FcRn, LM52醣基修飾
- 有更廣的抗愛滋病毒活性範圍及更優良的抗愛滋病毒能力
- 正在進行藥動及GLP毒理試驗
- 2018年第二季開始臨床一期試驗 (澳洲)

TMB – Bispecific

- 雙特异性抗體標的在兩個不同的抗原
- 一個標的在CD4 (與ibalizumab一樣) · 另一個標的在gp120
- 目前在臨床前開發階段

TMB – ADC

- 抗體藥物複合體 (Antibody-drug conjugate)
- 由三個部分組成:專一標靶性的單株抗體經由一個穩定的連接體(linker)連結強效HDAC抑制劑
- 目前在藥物探索階段

## 建立我們自己的生產能力

- 目前的委外生產廠商: 藥明康德 (WuXi Biologics)
  - › 目前合作的經驗是正向的
- 目前在台灣建造新的cGMP工廠 (有4個2000L, 另有 50L, 200L, and 500L生物反應器)
  - › 投資美金3500萬
  - › 100%用來生產中裕的生物製劑藥物
- 建立公司內部完整的蛋白藥物生產能力: 將會雇用更多CMC的人才幫助新廠的建立及監督Wuxi生產過程

# 台灣新廠 (60,000 平方英尺)

– 從設計階段就確保符合完整的cGMP規範



- 與Nova Pharma Solutions (前身為 NNE Pharmaplan, Denmark) 及 BPTC (Boston, MA)一起進行建廠規畫
  - › 符合USFDA, EMA及PIC/S cGMP標準
- 概念設計 (Nova Pharma Solutions), 12/2016 – 3/2017
  - › 平面圖及製程設計、無塵室設備、空調 (HVAC)概念及無塵室概念設計
- 基礎設計 (Nova Pharma Solutions), 4/2017 – 10/2017
  - › 細部平面圖設計、製程設計重新檢視、使用者需求規格、設備管道及儀器圖、製程設備清單及能源消耗量清單
- 細部設計 (本地建設公司), 6/2017 – 迄今
  - › 機械及電路細部設計、設備清單及能源消耗量清單完成

# cGMP工廠時程



9/10/2017



10/19/2017



謝謝