

Genovate Biotechnology Co., Ltd.
健亞生物科技股份有限公司

29 March 2018

Company Overview

- **Genovate is a fully integrated specialty pharmaceutical company focusing on new drug development and equipped with PIC/S GMP manufacturing, marketing and distribution capabilities.**
- **Major Investors:**
 - **National Development Fund, Executive Yuan (26.54%)**
 - **Chinachem Group (HK) (12.83%)**
- **Established: 1993**
- **Number of Employees: 167**
- **Paid-in Capital: NT\$1,008M**
- **Revenue: NT\$408M**
- **Major Partners:**
 - **SyneuRx – CNS disorders, 2 BTDs**
 - **Medeor – Cellular immunotherapy, Ph3 Pivotal Study**
 - **NaviFUS – BBB opening, FIH Study**

Major Milestones (2008-current)

- 2008** Allies with NHRI to develop DPP4 inhibitor DBPR108 and licenses the China rights to CSPC in 2012.
- 2009** Concludes toll manufacturing agreements with Daiichi-Sankyo Taiwan.
- 2010** Introduces strategic investor QPS for Qualitix for regional market expansion.
- 2012** Obtains approval for OTC listing in Taiwan (TPEX:4130).
- 2013** Invests in SyneuRx (TPEX:6575) who receives two “Breakthrough Therapy Designations” from the US FDA in 2014 (SND13) and 2015 (SND12).
- 2013** Invests in Reber (TPEX:6479), TheVax (TPEX:6567) with lead program of HPV therapeutic vaccine, and PuraPharm (HKEX:1498) majored in concentrated Chinese medicine granules and invented Nong’s® clinic providing a total solution in Chinese medicine dispensary system.
- 2014** Invests in UniPharma (TPEX:6621) specialized in diagnostics and devices.
- 2015** Invests in Medeor Therapeutics specialized in cellular immunotherapy.
- 2016** Invests in NaviFUS dedicated in providing solutions to crossing BBB.
- 2017** Invests in Capnia (NASDAQ:CAPN) with lead program addressing PWS.
- 2018** **Initiates PMR clinical study under US IND.**

衛部藥製字第058792號

第三代清腸劑 **最新上市**

Bowklean Powder

保可淨[®] 散劑

- 1** 國人自行研發
第三代清腸劑
- 2** 雙效機轉
完美配方
- 3** 三高優勢 新複方新藥
高效·高安全·高接受度



隨著大腸鏡檢查蓬勃發展，受檢者對檢查舒適度的要求日益增加，清腸劑的**口感、服用劑量及安全性**...皆是受檢者決定是否接受檢查的重要因素之一。清腸劑不斷研發精進，去蕪存菁，第三代清腸劑的推出讓鏡檢清腸更輕鬆、更完美！

第一個衛福部核准，國人自行研發之新複方新藥⁴

Bowklean Powder

雙重配方達成強力清腸效果，同時降低單一成分的生理影響

PICOSULFATE SODIUM



刺激性瀉劑

+

MAGNESIUM CITRATE



滲透性瀉劑

綜合機轉優勢，效果相輔相成

國內三大醫學中心大規模臨床試驗，清腸效果溫和卓越

Bowklean Powder

600位受試者臨床試用，證實清腸效果優於PEG^{1,2,3}

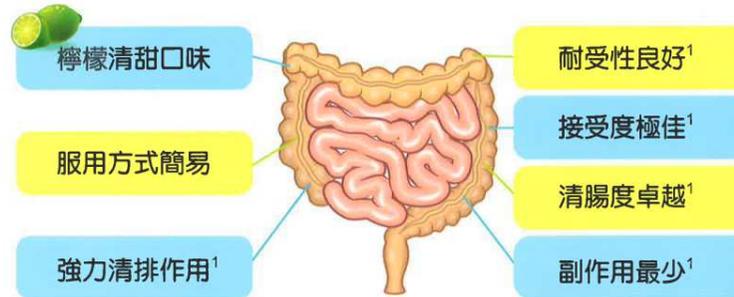
n (%)	Bowklean N=299	Klean-Prep N=300	P-value	n (%)	Bowklean N=299	Klean-Prep N=300	P-value
Aronchick Scale				Ottawa Scale			
Excellent	157 52.51%	54 18.00%	<0.0001*	Excellent	123 41.14%	34 11.33%	<0.0001*
Good	102 34.11%	126 42.00%		Good	119 39.80%	138 46.00%	
Fair	36 12.04%	109 36.33%		Sufficient	51 17.06%	114 38.00%	
Poor	2 0.67%	9 3.00%		Poor	4 1.34%	12 4.00%	
Inadequate	2 0.67%	2 0.67%		Not Appropriate	2 0.67%	2 0.67%	
Success				Success			
Excellent+ Good 259 86.62% 180 60.00%				Excellent+ Good 242 80.94% 172 57.33%			

試驗組: Bowklean® Powder 對照組: 2L Klean-Prep + Dulcolax 5mg

清腸乾淨度更優，更符合醫師專業要求

*P/MC=Picosulfate Sodium+MgO+Citric acid *PB = 2L PEG-3350+ Bisacodyl tablets 5mg

Bowklean Powder 唯一雙效機制之第三代清腸劑



輕鬆清腸 完美配方

★ Your most professional choice ★

Bowklean® Powder (保可淨散劑)

國人自行研發新複方新藥

成分 每包主成份含picosulfate sodium 10mg、magnesium oxide 3.5g及citric acid 12g

適應症 成人大腸鏡檢查前之清腸劑

用量 檢查前清腸，每次1包，共2包

用法 建議使用分次服用法：

- 大腸鏡檢查的前一天下午5點服用第一劑，服藥後2~3小時內，陸續補充1500~2000毫升以上水份，直至拉出來的糞水呈澄清透明狀，即可停止補充水份。
- 隔天進行大腸鏡檢查前約5小時左右服用第二劑，服藥後補充250毫升澄清流質飲品至少3次，在大腸鏡檢查的2小時前喝完。

包裝 一盒2包，每包16.2g

本藥需由醫師處方使用

製造商：健亞生物科技股份有限公司



Reference:

1. Bowklean® Powder 中國醫藥大學附設醫院、彰化基督教醫院臨床試驗
2. 美國Clinicaltrials.gov網站登錄
3. 台灣藥品臨床試驗資訊網
4. 衛福部核可許可證



4100550004

V04020080

消費者服務專線：0800-060-689

MYCOSTATIN™ for ORAL SUSPENSION

滅菌靈懸液用粉劑

口腔念珠菌感染的最佳選擇
市場唯一專門針對口腔念珠菌感染設計的劑型

	滅菌靈懸液用粉劑 Mycostatin OS	Nystatin膠囊
劑型	✓ 專為口腔感染設計	為腸道感染設計
口感	✓ 良好	苦
實證支持	美國感染疾病學會 ✓ (IDSA)治療指引 ¹ 、 權威教科書支持	僅建議用於腸道感染
濃度	✓ 高而穩定	不穩定
安全性	✓ 高	自行配製的溶液 無安定性資料 沒有公認的調配方式 直接塗抹膠囊粉末 衛生問題 無法清除病灶之外的菌落

1. Clin Infect Dis. 2009 Mar 1;48(5):503-35.

溶液濃度高，徹底殺菌
無全身吸收，安全可靠



Genovate BIOTECHNOLOGY CO., LTD.
健亞生物科技股份有限公司

地址：新竹縣湖口鄉新竹工業區工業一路一號
訂貨專線：0800-008250

HbA1c \geq 9%時，首選 Sulfonylurea/Metformin 有最佳的 CP 值 (2017 ADA guideline)

BE通過

Safemat F.C. Tablets

glimepiride 2mg / metformin 500mg

糖安安膜衣錠

雙輪雙效 少糖輕鬆自在



雙原料 DMF: DMF(20)0704, DMF(20)0156-1

New Formulation New Drug PMR

- Patented “once-a-day” modified-release of Cilostazol for the treatment of Intermittent Claudication (IC).
- The global market of IC treatments is over US\$500M and about US\$18B for antiplatelet treatments. The global sales of Cilostazol is about US\$250M.
- Taiwan PhI pharmacokinetic study showed that in comparison to Cilostazol bid, PMR had
 - Lower C_{max}
 - Lower C_{max}/C_{min} ratio
 - Lower area under the plasma concentration time curve (AUC)
- Taiwan PhII study nicely demonstrated the trend of better efficacy and safety profile (including less headache, diarrhea and palpitation, the leading causes of treatment discontinuation) comparing to Cilostazol bid.
- **Successful completion of US IND in Nov-2017 and clinical study ongoing.**

New Indication New Drug Mycocept™

- New indication of Mycocept (Mycophenolate Mofetil, MMF) in the maintenance therapy of Lupus Nephritis (LN).
- There are approximately 30,000 SLE patients in Taiwan. The prevalence of renal disease requiring medical evaluation and treatment is about 49% in Chinese patients with SLE after 5 years of initial diagnosis.
- MMF is recommended by the ACR guidelines (2012) for the treatment and management of LN. Based on its better treatment outcome in terms of time to treatment failure and its less severe adverse events compared to azathioprine (AZA) treatment, MMF has emerged as the first-line standard-of-care therapy for both inducing and maintaining improvement of LN in recent year.
- The NDA-enabling study comparing Mycocept™ versus AZA for maintenance therapy of LN has been completed, inspected and accepted by TFDA in Feb-2018.
- Over 90% of study subjects are undergoing 「恩慈療法」 after the study.

New Indication New Drug Mycocep™

正本

檔 號：
保存年限：

衛生福利部 函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號
傳 真：(02)27877498
聯絡人及電話：尤丹文(02)27877459
電子郵件信箱：dayen1229@fda.gov.tw

303
新竹縣湖口鄉新竹工業區工業一路1號

受文者：健亞生物科技股份有限公司

發文日期：中華民國107年2月14日
發文字號：衛授食字第1066048820號
連別：普通件
密等及解密條件或保密期限：
附件：臨床試驗查核紀錄表1份

訂

裝

線

主旨：有關貴公司檢送臺北榮民總醫院陳明翰醫師主持之「Mycocep (Mycophenolate Mofetil) Capsules 250mg」供查驗登記用藥品臨床試驗計畫（計畫編號：GBL15-001）之結案報告乙案，經核，本部同意備查，復如說明段，隨函檢送「臨床試驗查核紀錄表」1份，請查照。

說明：

- 一、復貴公司107年1月25日健亞(107)北字第009號函。
- 二、本案業經106年10月25日於臺北榮民總醫院完成GCP實地查核，查核紀錄表詳如附件。
- 三、本案試驗主要目的為：血清白蛋白、血清肌酸酐以及單次採集尿液的尿蛋白/肌酐酸比值，於Mycocep膠囊（喜妥善膠囊）或一已上市Azathioprine配方Imuran Azathioprine Tablets（移護寧錠）治療24週後，與基準值比較的變化。

107. 2. 14
TEL: 02-29211970

核心優勢與策略佈局

- 核心技術：劑型改良、臨床設計與執行、配合工廠生產
(PMR、心悅、健如)
- 優勢利基：選題靈活、法規評估、搭配投資、取得合作商机
(浩宇、華宇、健如)
- 市場應用：經臨床驗證後，進行區域授權或上市銷售
(DBPR108、Mycocep)
- 國際競爭力：依各計畫屬性，規劃不同的開發策略
(PuraPharm、Medeor、浩宇)

研發策略之股權投資 (1/2)

持有之公司	營業項目	持股比例	健亞合作項目
昌達生化科技	醫藥研發與技術委辦服務之公司 (CRO)	6.326%	臨床試驗
心悅生醫 (興櫃：6575)	中樞神經系統新藥開發	6.518%	劑型開發與生產製造
瑞寶基因 (興櫃：6479)	動物疫苗	0.991%	無
生控基因 (興櫃：6567)	子宮頸癌與B肝治療型疫苗	0.540%	HPV治療性疫苗 中國開發
Purapharm (HKEX/1498)	中藥研究生產與銷售	0.915%	多醣體研發

研發策略之股權投資 (2/2)

持有之公司	營業項目	持股比例	健亞合作項目
Medeor Therapeutics	免疫細胞治療	2.380%	亞洲換肝
Soleno Therapeutics (NASDAQ: SLNO)	開發小胖威力症候群 治療藥品	2.089%	區域市場
華宇藥品 (興櫃: 6621)	護肝新藥與高階醫療 器材	12.207%	劑型開發與生產製造
浩宇生醫	聚焦式超音波腦部藥 物釋放系統	13.276%	神經疾病 (區域)
健如醫藥	505(b)(2)新藥與利基 學名藥之研究開發	30.00%	SLE新藥

李敖罹患腦幹腫瘤病逝 醫生：須注意3大症狀

6288 出版時間：2018/03/18 17:17



李敖因罹患腦幹腫瘤病逝，醫師提醒平時須多注意3大症狀。資料照片

知名作家李敖2015年確診罹患腦幹腫瘤，並於今日上午10時59分安然離世，享壽83歲。台灣神經腫瘤醫學會理事長魏國珍說，臨床觀察惡性腦瘤患者，被診斷後平均生命約只剩1年，部分患者能對藥物治療反應佳，可以存活久一點，像是李敖被診斷後積極治療，直到過世長達2年8個月，存活時間算是不錯。

魏國珍表示，腦幹腫瘤占整體腦瘤低於1成，估計原發性腦瘤盛行率為10萬人中約3到4人，其沒有遺傳、危險群等致病因素，目前罹病原因不明，好發族群為幼兒及50、60歲成人，但成人腫瘤多為惡性，特別是腦幹很小，一旦出現腫瘤即影響腦幹功能，出現吞嚥噎到，或視野不清、雙影，甚至步態不穩等症狀，應懷疑恐罹患腦瘤，盡速就醫。

魏國珍指出，腦幹腫瘤患者因症狀較為明顯，大多能及早發現，但治療腦幹腫瘤時，深怕會影響患者生命多無法開刀，且腦部有血腦屏障阻擋，化學藥物療效也無法進入腦部，因而多採放射線、質子治療，或利用標靶藥物，但標靶藥物也只能抑制腫瘤生長，無法根治。

魏國珍認為，雖然目前腦幹腫瘤在治療方面，可說是束手無策，但醫界仍不斷研發新藥等新治療方式，患者並非完全沒有機會，患者及家屬不需過分悲觀。（沈能元/台北報導）

腦幹腫瘤的治療

台灣神經腫瘤醫學會理事長魏國珍說，臨床觀察惡性腦瘤患者，被診斷後平均生命約只剩1年

治療腦幹腫瘤時，深怕會影響患者生命多無法開刀，且腦部有血腦屏障阻擋，化學藥物療效也無法進入腦部，因而多採放射線、質子治療，或利用標靶藥物

但醫界仍不斷研發新藥等新治療方式，患者並非完全沒有機會

打開血腦屏障 (Blood Brain Barrier)



(圖／翻攝李敖臉書，2018.03.18)

如果，血腦屏障能打開？
如果，藥物能有效進入治療
...，如免疫療法？標靶藥物？

李敖大師或其他成千上萬（含
肺癌、乳癌腦轉）的腦癌病患
，是否有更好的醫療品質，並
延續一段精彩的生命呢？

癌症發生率

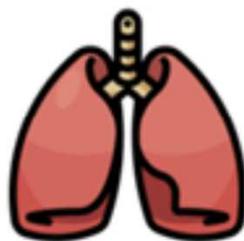
2015年癌症發生情形 (以人數排序)

發生率
單位：每10萬人



①大腸癌

15,579人
發生率43.0



②肺癌

13,086人
發生率35.7



③女性乳癌

12,360人
發生率73.0



④肝癌

11,420人
發生率31.8



⑤口腔癌

7,628人
發生率22.5



⑥ 攝護腺癌	5,106人	發生率29.4
⑦ 胃癌	3,849人	發生率10.3
⑧ 皮膚癌	3,799人	發生率10.0
⑨ 甲狀腺癌	3,618人	發生率11.9
⑩ 食道癌	2,587人	發生率 7.4

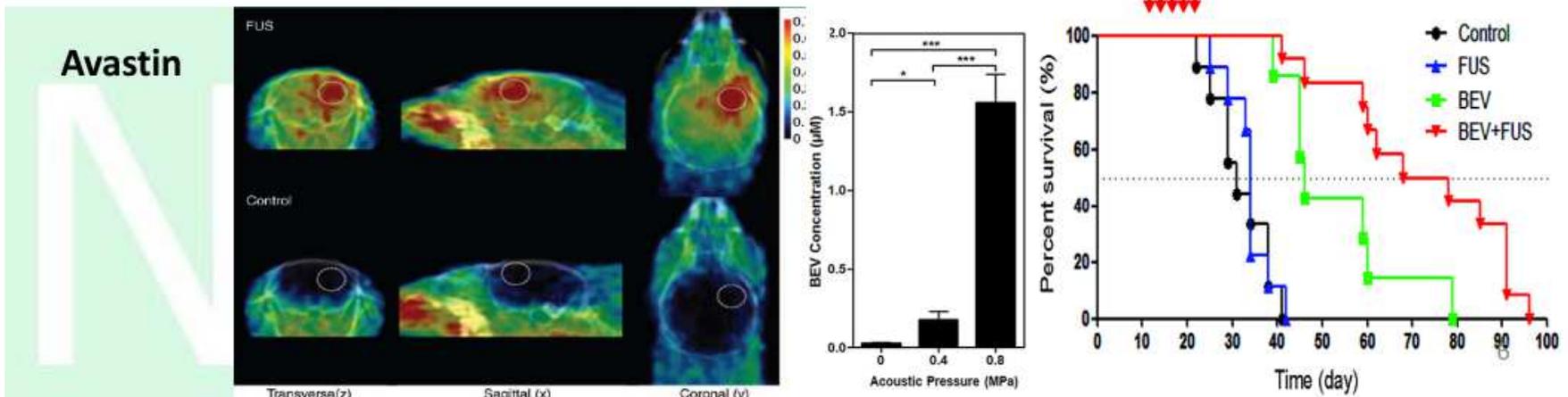
註：1. 台灣癌症登記資料庫 (不含原位癌)

2. 此張發生率係指年齡標準化率，以2000年世界標準人口計算 (單位：每10萬人)

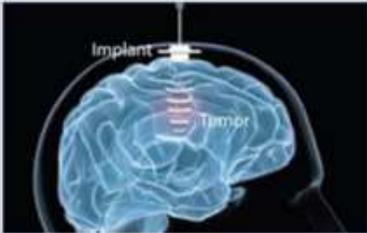
3. 圖形來源：Flaticon (www.flaticon.com)

Enhanced therapeutics agent delivery for brain tumor

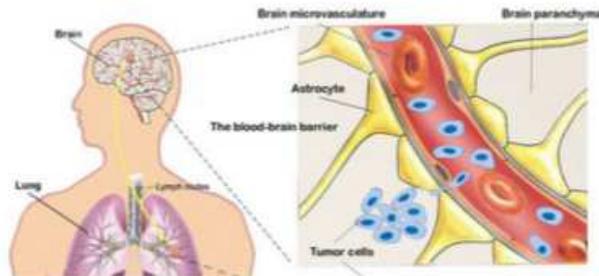
Drug type	Temozolomide	Carmustine	Interleukin-12	Avastin	Herceptin
Molecular weight	Small (194 Da)	Small (214 Da)	Large (70 kDa)	Large (150 kDa)	Large (>100 kDa)
Publication	PLoS ONE, 2013; 2014	Radiology, 2010	J Translational Medicine, 2015	Radiology, 2016	Unpublished
Concentration increase	2 fold	2-3 fold	>3 fold	5-60 fold	5 fold ⁴
Efficacy	15% survival improved	16% survival improved	19.1% survival improved	135% survival improved	--2



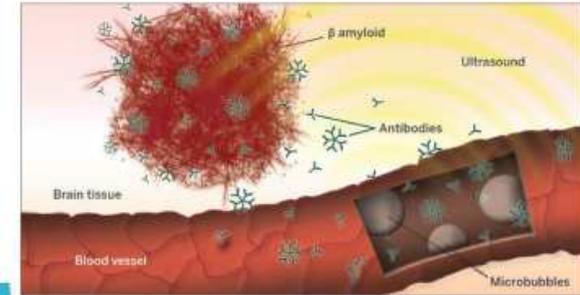
NaviFUS主要競爭者

	SonoCloud	Exablate 4000 type2	NaviFUS-001
Solution			
Stage	Phase I/II	Phase I	IDE approval (Taiwan)
Company	Carthera Inc.	InSightec Inc.	NaviFUS Corp.
Product	Planar, implant ultrasound	Focused, transcranial ultrasound	Focused, transcranial ultrasound
Overcome BBB	Superficial, Transient	Deep targeted, Transient	Deep targeted, Transient
Guidance	N/A	MRI	Neuronavigation

NaviFUS技術與開發計畫

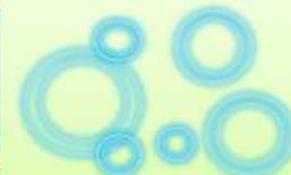


Project 1: NaviFUS for brain tumor treatment

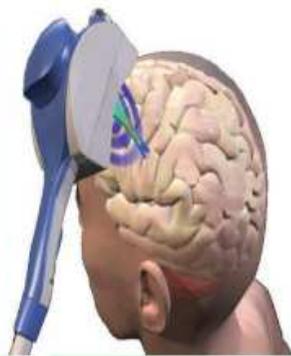


Project 2: NaviFUS for AD treatment

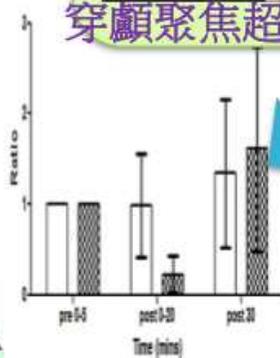
浩宇關鍵技術



微泡/血腦屏障開啟



Project 3: NaviFUS for epilepsy treatment



NaviFUS計畫 1：肺癌移轉性腦癌

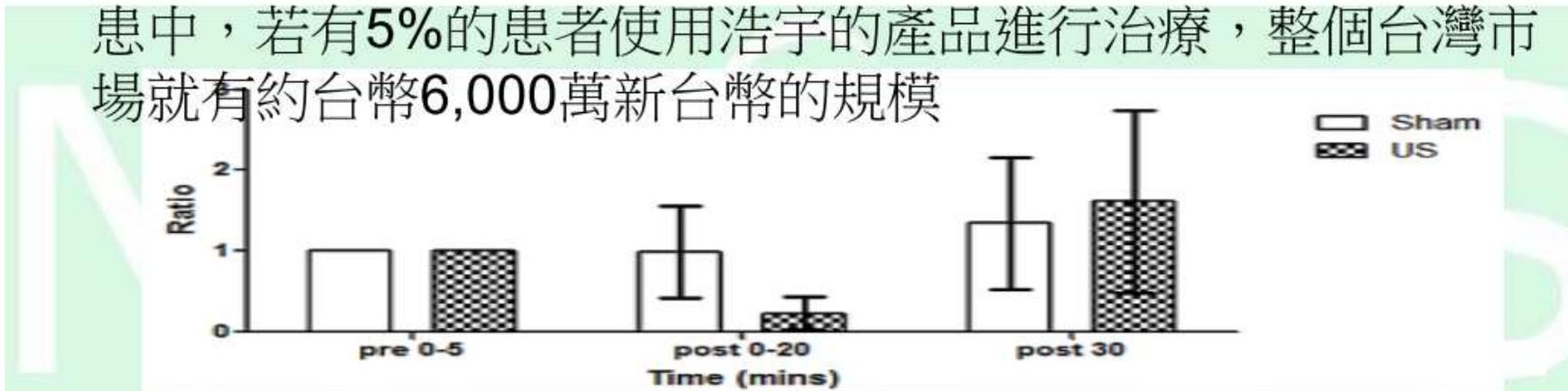
- 2012年全球新的肺癌患者高達180萬人，所有肺癌患者中，約有30%至50%的病患會發生癌轉移到腦部，LCBM病人族群占有轉移性腦癌的比例最高，存活期大約只有3至12個月
- 除化療藥物之外，許多肺癌的標靶藥物，如EGFR抑制劑Iressa® EGFR抑制劑Tagrisso®等，亦被用於LCBM之治療，開啟血腦屏障有助於幫助藥物有更好局部滲透性，降低全身毒性
- PD-1免疫療法新藥 Keytruda®，已獲美國FDA核准用於所有癌症之治療，亦為LCBM治療之潛力藥物之一然而，腫瘤區是否具有足夠之免疫細胞分布及滲透不足，是免疫療法是否可以在病人進行免疫療法目前反應率低下的致命關鍵(20%)
- 浩宇目前已掌握透過超音波開啟血腦屏障技術，可以有效調節局部免疫環境，刺激目前PD-L1療法最需要的毒殺性T細胞進入腫瘤，以便最佳情況發揮免疫藥物療法療效、有潛力提升目前之PD-L1腫瘤反應率

NaviFUS計畫 2：阿茲海默症

- 全球人口快速老化，美國目前至少有**5百萬**阿茲海默症相關病患，阿茲海默症治療產品市場預期在**5年內**突破一千億美金
- 目前開發中的大分子新藥，全部於第三期臨床試驗失敗 (例如Pfizer/JNJ的bapineuzumab、Eli Lilly的solanezumab及Roche的gantenerumab)。其原因或為阿茲海默症本身疾病機轉複雜，或為**BBB**阻礙藥物進入患部等，都可能是造成藥物失利的重要因素
- 以阿茲海默藥物目前已核准藥物Donepezil為例，2012年全球銷售額為**12億美金**，在Donepezil結合NaviFUS之新產品進入市場後，若能取代Donepezil原有市場的**30%**，保守估計其一年市場潛在價值應在約**3.6億美金**左右
- **超音波**開啟血腦屏障，具有啟動**Microglia cell**清除類澱粉斑塊、以及增進現有藥物(**Donepezil**)進入腦部**双重綜效**

NaviFUS計畫 3：癲癇

- 癲癇(Epilepsy)全球約有2500萬例，美國至少有340萬例病人數，台灣目前約有20萬例
- 癲癇首以藥物治療，然而，約有1/3的癲癇患者無法靠藥物解決症狀。現有手術植入電刺激器之手術費用高昂(美金25,000-30,000元)，每年全球接受植入手術病人超過30萬例
- 內部研發於臨床前研究已證實超音波具有調節神經放電、目前已有癲癇動物模式非正常放電良好抑制之臨床前佐證
- 2020年單以台灣市場為銷售目標，在台灣6萬位頑固型癲癇病患中，若有5%的患者使用浩宇的產品進行治療，整個台灣市場就有約台幣6,000萬新台幣的規模



GenVax Pharmaceuticals (健如)

- 主要核心技術是對藥物投與釋放速率、釋放點的控制與改良；藉由對藥物相關賦形劑物化特色的了解以配合既有之製劑製程技術，關鍵技術包括口服快速起效技術，口服固體釋控技術及快速崩散釋控技術。以此核心技術開發新藥
- 在自有產品的開發上，包括505(b)2新藥，利基學名藥及罕見疾病藥，於產品開發的適當階段尋求國內外的合作夥伴進行策略聯盟(包括研發、代工、銷售..等)，在營收的最佳模式下加速公司的獲利，增進營運績效。
- 提供同業研發技術服務，接受委託開發學名藥，增加公司的營收。
- GVx171 (免疫調節新藥)：生化活性評估，**年底 US pre-IND**。
- GVx181 (泌尿系統新藥)：專利劑型開發，**Q1/19 US IND**。
- GVx182 (PIV特色學名藥)：劑型開發。
- EDF (孤兒藥)：劑型開發。

獲利模式

- 建立風險均衡的產品組合

- 上市品牌/特色學名藥並接受委託研發代工。不但可以熟悉市場需求，且積極培養劑型開發人才與生產製造能力/團隊。
- 設計與開發具市場優勢的505(b)(2)新藥。
- 經由合作與選題，創造「me-better」或「first-in-class」新藥。

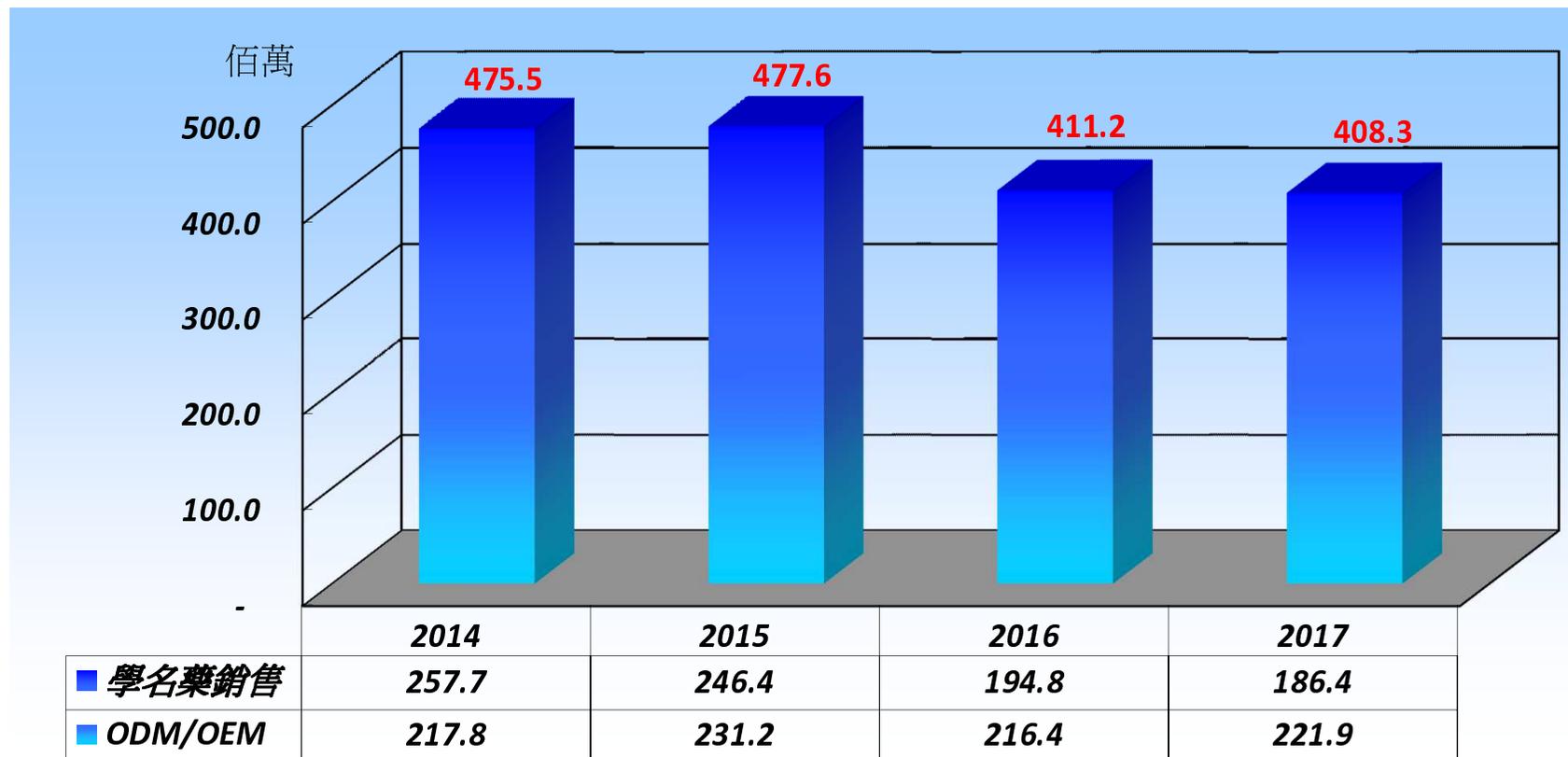
- 評估並投資與公司專長和產品線互補的機會

- 依需要適時引進合作或共同開發、擴展公司產品組合與研發能量。
- 依公司財務需求，處分轉投資公司的股票。

- 集中資源於在地優勢的重點領域

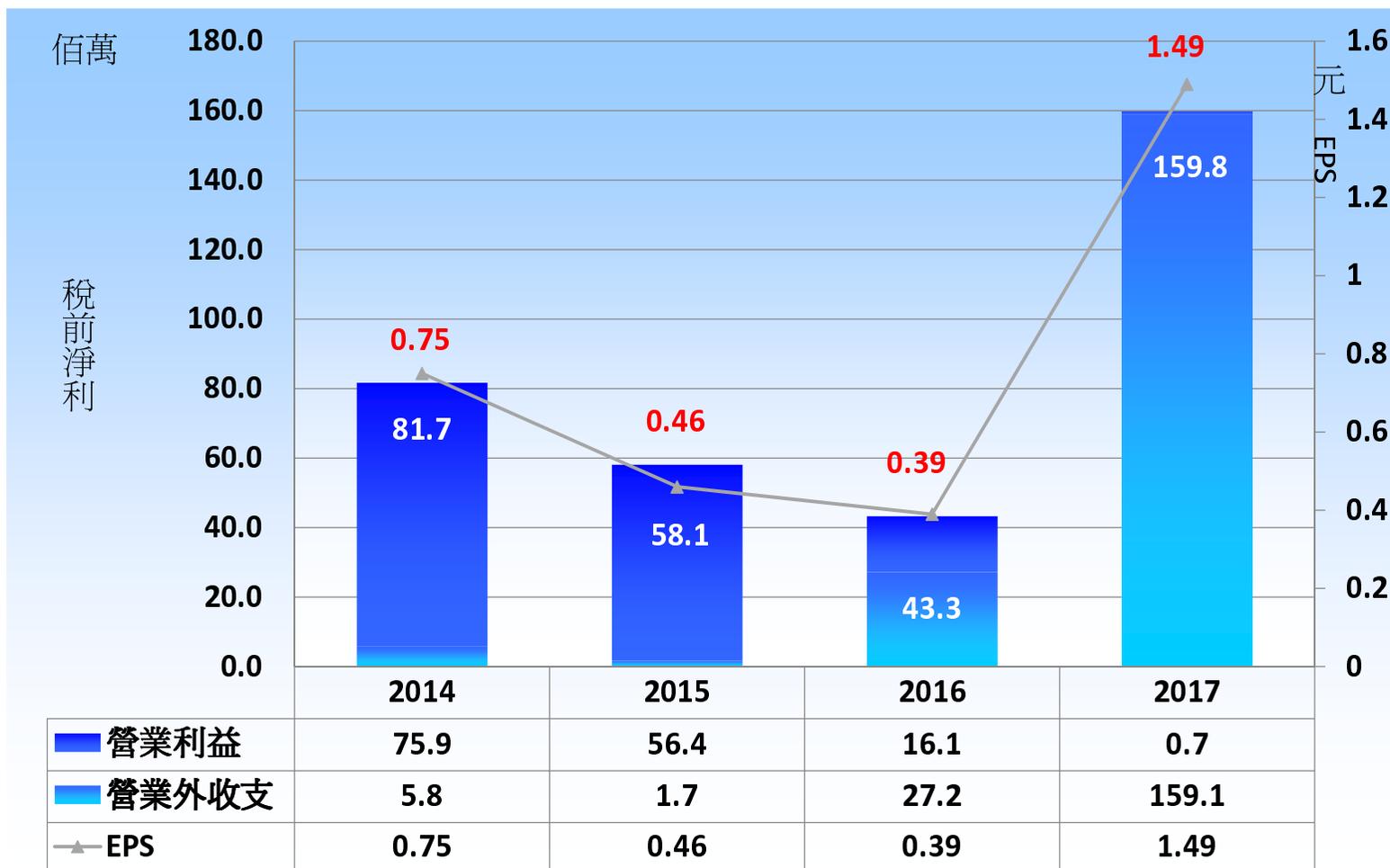
- 中樞神經系統治療、免疫癌症療法及醫材。
- 積極串聯產官學研，打造「聚落型」商業模式，提升國際競爭力。

營業收入 (2014~2017)



資料來源：公開資訊觀測站/合併營收

稅前淨利 (2014~2017)

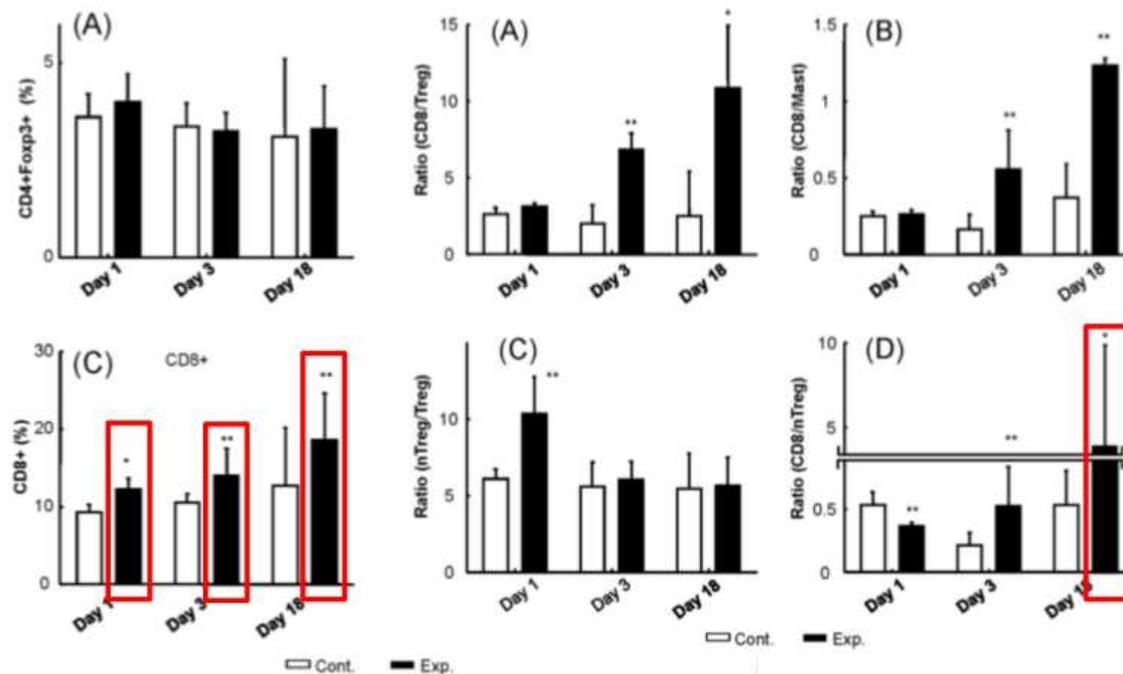


資料來源：公開資訊觀測站/合併綜合損益表

附件

J Trans Med, 2012, 10:221, 1-14

- CT-26 colon-cancer subcutaneous animal model
- FUS exposure combined with MBs
- A transient increase in infiltration of non-T regulatory (non-Treg) tumor **infiltrating lymphocytes (TILs)** and continual infiltration of CD8+ cytotoxic T-lymphocytes (CTL). **The ratio of CD8+/Treg increased** significantly and tumor growth was inhibited.



J Trans Med, 2012, 10:221, 1-14

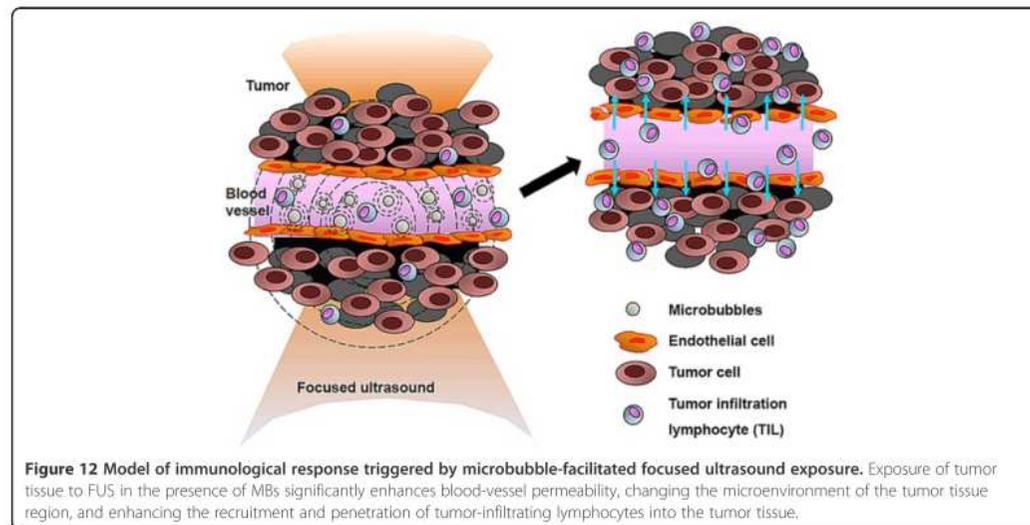
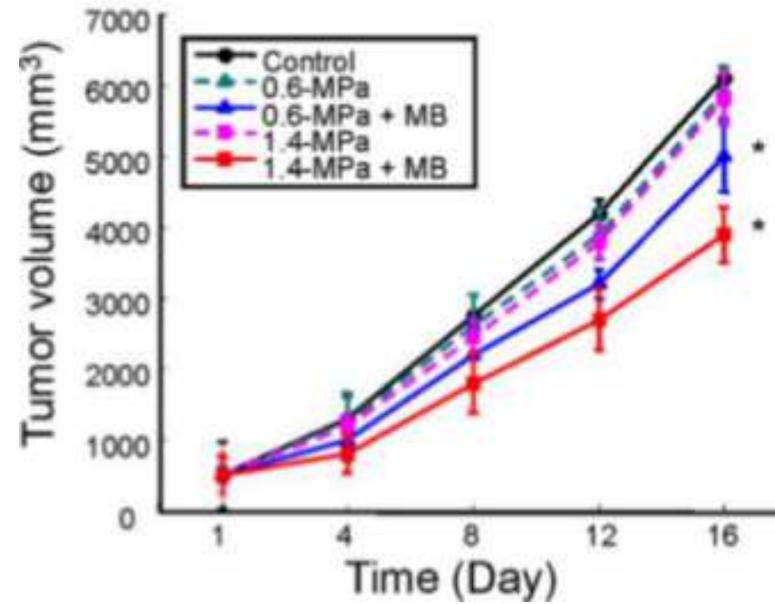
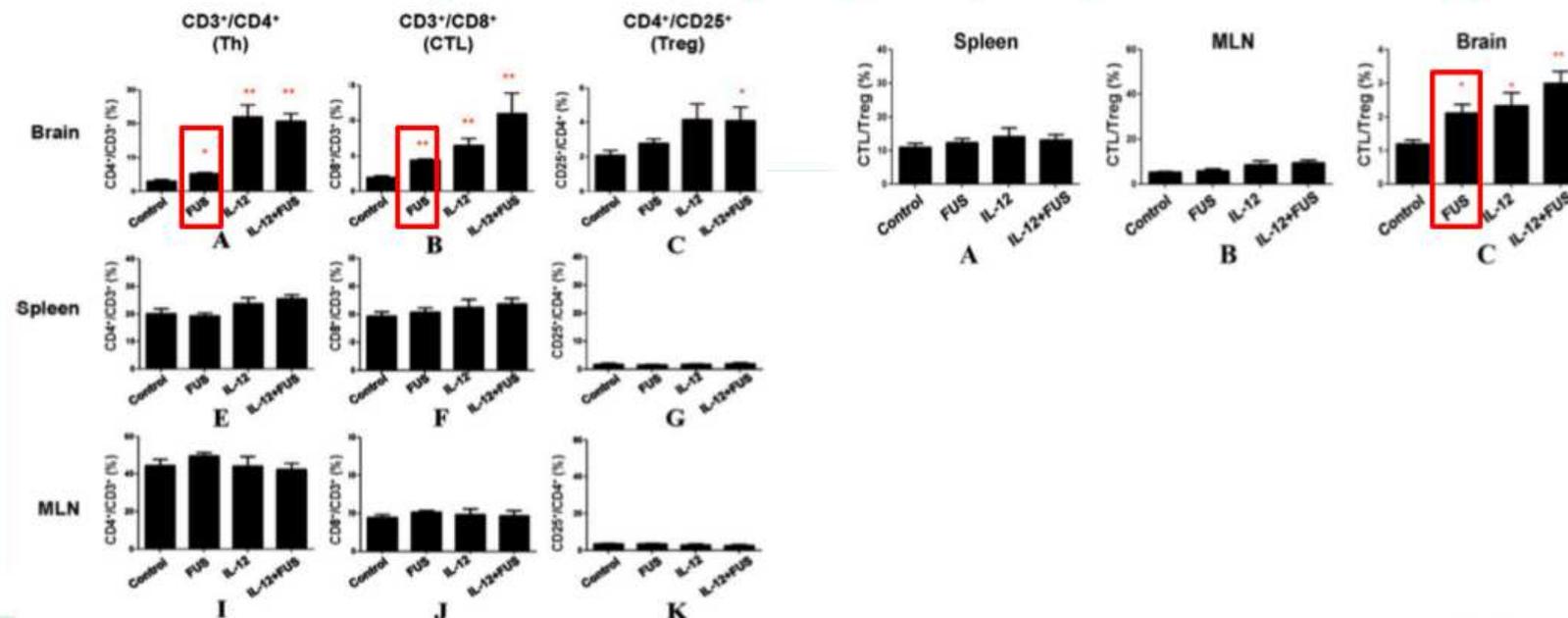


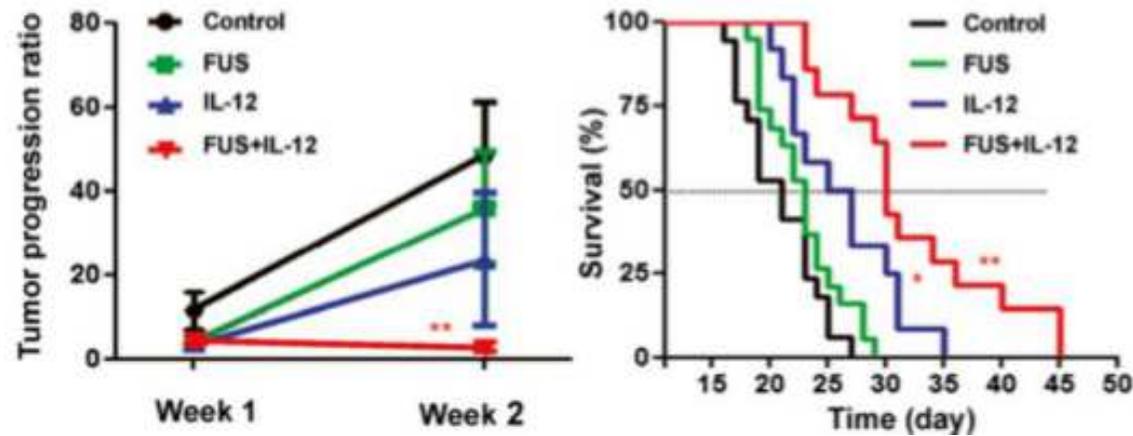
Figure 12 Model of immunological response triggered by microbubble-facilitated focused ultrasound exposure. Exposure of tumor tissue to FUS in the presence of MBs significantly enhances blood-vessel permeability, changing the microenvironment of the tumor tissue region, and enhancing the recruitment and penetration of tumor-infiltrating lymphocytes into the tumor tissue.

J Trans Med, (2015) 13:93, 1-12

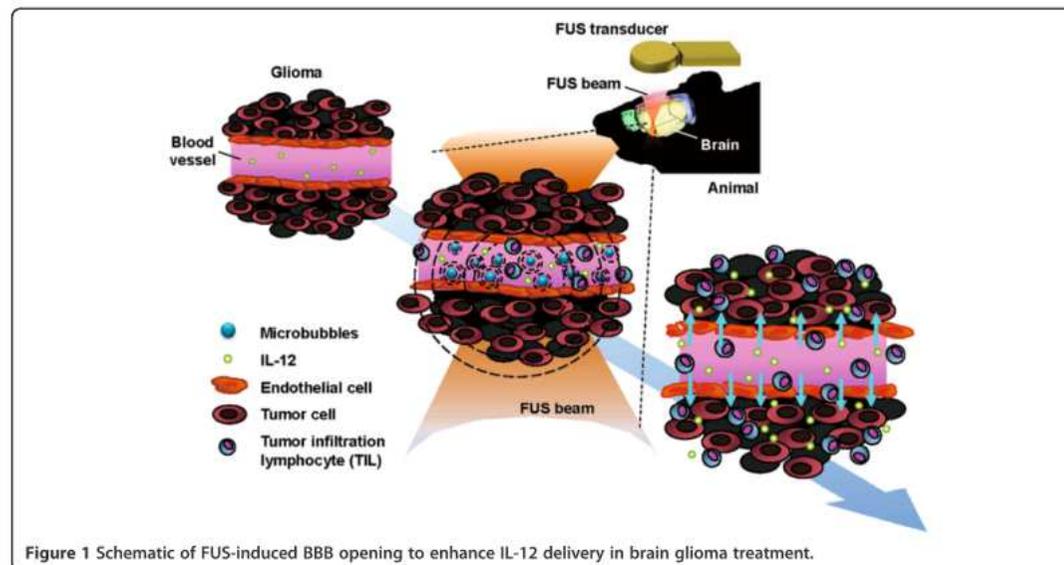
- C6 glioma intracranial animal model; FUS exposure combined with MBs
- Immune triggering agent: IL-12
- FUS-induced BBB opening had no obvious effect on the T lymphocytes population in normal animals, either in the brain or systemically. Yet, it triggered mild changes in the tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) population, particularly in numbers of CD3+CD8+ cytotoxic T lymphocytes (CTLs) in the tumor region



J Trans Med, (2015) 13:93, 1-12



Chen et al. *Journal of Translational Medicine* (2015) 13:93



THANKS FOR YOUR ATTENTION!