

Genovate Biotechnology Co., Ltd.

健亞生物科技股份有限公司

20 October 2022

Entecavir prevents HBV reactivation during direct acting antivirals for HCV/HBV dual infection: a randomized trial

Pin-Nan Cheng 成大鄭斌男醫師, Chun-Jen Liu 臺大劉俊人醫師,
Chi-Yi Chen 嘉基陳啟益醫師, Kuo-Chih Tseng 大林慈濟曾國枝醫師,
Ching-Chu Lo 聖馬爾定羅清池醫師, Cheng-Yuan Peng 中國醫藥彭成元醫師,
Chih-Lin Lin 北市立聯合林志陵醫師, Hung-Chih Chiu 成大邱宏智醫師,
Yen-Cheng Chiu 成大邱彥程醫師, Pei-Jer Chen 陳培哲院士

- **Results:** Fifty-six patients were randomly allocated as 20 patients in Group 1, 16 patients in Group 2, and 20 patients in Group 3. In Group 1, HBV DNA levels rose significantly as early as 4 weeks after initiation of DAA and persisted until end of study. During DAA treatment, HBVr occurred in 50% of Group 1 vs. 0% of Group 2 and 0% of Group 3 ($p<0.001$), whereas the majority of HBVr in Group 2 and Group 3 occurred since 12 weeks following cessation of entecavir (cumulative incidence: 93.8% in Group 2 and 94.7% in Group 3). Three patients (5.4%; one in each group) exhibited CR at week 48 and did not receive entecavir treatment.
- **Conclusions:** A 12-week entecavir is suggested to co-administer with DAA for HCV/HBV dually infected patients.
- **The dose of entecavir was 0.5mg/d (Livepro F.C., kindly provided by Genovate Co., Taipei, Taiwan).**

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 Investor:
 - National Development Fund, Executive Yuan (26.71%)
- Established: 1993
- Number of Employees: 175
- Capital: NT\$1,094M
- Niche medical device: Radiofrequency ablation(RFA)
 - NaviRFA® Scope has received FDA 510(K) clearance in June 2022. It has “Real Time” 3D visualization to “Enhance” surgical precision
- Major Partners:
 - NaviFUS, UniPharma

新藥/新醫材產品進度

計畫/開發階段	IND	I	II	III	NDA	合作夥伴
Mycocep™ (狼瘡腎炎)					台灣上市	五年專賣權 自行銷售
PMR (間歇性跛足)					美國 Pre-NDA 會議完成	美國先上市
GBL121 (糖尿病)				中國臨床Ⅲ期試驗執行中		1. 永信、中化、 南光、信東、 東洋、健亞 2. 中國石藥集團
NF02 (難治型癲癇)	澳洲IND進行中					浩宇生醫 (聚焦超音波)
GX17 (自體免疫疾病)	通過美國 IND 臨床I期進行中					

Global Stroke Management Market Report to 2030

- The global stroke management market was valued at \$31,702.20 million in 2020, and is projected to reach **\$67,771.95 million by 2030**, registering a CAGR of **7.8%** from 2021 to 2030.
- According to the Centers for Disease Control and Prevention, in 2018, **stroke was responsible for one out of every six fatalities caused by cardiovascular disease**. Stroke is a leading cause of serious long-term disability. Ischemic stroke, hemorrhagic stroke, and transient ischemic stroke are the three main types of strokes.
- Increase in healthcare awareness, rise in incidence of **diabetes**, surge in number of **tobacco users**, and growth in **geriatric population** drive the growth of the market. Moreover, technological advancements for the diagnosis and treatment of stroke also contribute toward the growth of the market.
- **Ongoing R&D activities in the field of stroke management are expected to offer lucrative opportunities for market expansion during the forecast period.**

SOURCE: NEWS PROVIDED BY [Research and Markets](#) Jun 08, 2022, 11:15 ET

GLOBAL STROKE MANAGEMENT MARKET BY GEOGRAPHY



Asia-Pacific region would exhibit the highest **CAGR of 8.4%** during 2017-2023.

Source: Sumant, O. and Thakur, A., 2017. *Stroke Management Market by Type (Diagnostics, and Therapeutics) and by Application (Ischemic Stroke, and Haemorrhagic Stroke) - Global Opportunity Analysis and Industry Forecast, 2017-2023*. [online] Allied Market Research. Available at: <https://www.alliedmarketresearch.com/stroke-diagnostics-and-therapeutics-market>

Cilostazol在中、日、韓批准的適應症

● China

- 改善由於慢性動脈閉塞症引起的潰瘍、肢痛、冷感及間歇性跛行等缺血性症狀。
- 預防腦梗死復發（心源性腦梗死除外）。

● Japan

- 慢性動脈閉塞引起的潰瘍，疼痛和冷感等缺血性症狀的改善。
- 抑制腦梗塞發作後的複發（心源性腦栓塞除外）。

● Korea

- 改善由於慢性動脈阻塞（伯格氏病，阻塞性動脈硬化，糖尿病性周圍血管病等）引起的缺血性症狀，例如潰瘍，疼痛和冷感。
- 抑制腦梗塞發作後的複發（不包括心源性腦栓塞）。

中國未來抗血栓形成藥市場將突破500億

- 根據「中國心血管健康與疾病報告2021」顯示，2019年，中國農村、城市的死亡原因中，心血管病分別佔據46.74%和44.26%，平均每5例死亡中，就有兩例死於心血管疾病。根據估算，中國現有心血管疾病患者（包括高血壓患者）人數高達3.3億。
- 心血管病已經嚴重威脅到國人健康。同時，也帶動了抗血栓藥市場需求持續增長，抗血栓藥行業發展前景較好。據新思界產業研究中心發布的「2020-2026年中國抗血栓藥物市場發展前景及可行性研究報告」顯示，未來在醫保等政策推行，以及抗凝血藥以及溶栓藥增長帶動下，抗血栓藥市場規模整體呈現增長趨勢，預計到2024年市場規模約為515億元，近五年來年複合增長率為8.3%。
- 近幾年，中國國內藥企對抗血栓形成藥物市場關注度越來越高，並且收穫頗豐。數據顯示，2019年獲批上市的中國國產抗血栓成藥有27個（以下按批文統計），其中11個視同過評；2020年有39個獲批上市，其中33個視同過評；2021年有86個獲批上市，其中1個為2.1類新藥，83個視同過評...無論是數量還是質量，中國國產抗血栓形成藥正在加速進入市場，仿製藥在國採助力下逐漸成為市場主力，同時創新藥正蓄勢待發，新一輪市場洗牌即將開啟。

米內網數據，2022Q1

中國臨床試驗註冊中心與西洛他唑相關的臨床研究

註冊號	註冊題目	研究類型	註冊時間
ChiCTR2200063994	2019-2021年阿司匹林聯合西洛他唑在支架置入術後的有效性與安全性的回顧性研究 南京大學醫學院附屬鼓樓醫院	觀察性研究	2022/09/22
ChiCTR2200063063	血藥濃度及血漿、血小板中cAMP含量檢測對於西洛他唑抗血小板效果評價研究 南京大學醫學院附屬鼓樓醫院	預後研究	2022/08/29
ChiCTR2100044118	李文彬醫師：請與我們聯繫上傳倫理批件、研究計畫書、知情同意書範本。 西洛他唑聯合阿司匹林或氯吡格雷與阿司匹林聯合氯吡格雷用於急性缺血性腦血管病抗血小板治療的隨機對照臨床研究 中山大學附屬第五醫院	干預性研究	2021/03/11
ChiCTR2100044112	吲哚布芬聯合西洛他唑與阿司匹林聯合氯吡格雷用於急性缺血性腦血管病抗血小板治療的隨機對照臨床研究 中山大學附屬第五醫院	干預性研究	2021/03/11
ChiCTR2000030555	中國南方漢族人強化抗血小板治療穿支動脈粥樣硬化疾病的前瞻性隨機對照研究 茂名市人民醫院	干預性研究	2020/03/07

New Formulation New Drug PMR

- Patented “once-a-day” extended-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 pharmacokinetic study showed that in comparison to Cilostazol bid, PMR had
 - Lower Cmax
 - Lower Cmax/Cmin ratio
- 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.
- US FDA's written responses to the Pre-NDA meeting were received in Mar 2020.
- Further work has been ongoing to address FDA questions in an effort to target NDA submission in due course.

PMR專利狀態

專利名稱

用於減緩周邊血管疾病病患間歇性跛行症狀的屬喹啉酮衍生物之西洛他唑(CILOSTAZOL)的新穎調配物

**NOVEL FORMULATION OF CILOSTAZOL, A QUINOLINONE-DERIVATIVE USED FOR ALLEVIATING THE SYMPTOM OF
INTERMITTENT CLAUDICATION IN PATIENTS WITH PERIPHERAL VASCULAR DISEASE**

專利狀態

CN105596304 (B)	2020-9-4核准；2020-10-16公告
TWI 728960 (B)	2021-3-29核准；2021-6-1公告
EP3023094 (B1)	2021-6-17核准；2021-7-14公告 德國專利公告(2021-8-5) 法國專利公告(2021-10-4) 英國專利公告(2021-11-17)
JP2016098230 (B2)	2021-12-17核准；2022-1-14公告

已上市的競爭品項



Pletaal SR Cap 200mg, Approved on 2016/3/16, Price 1046 KRW/cap. (NT\$25.1)

- 原廠Otsuka也在周邊國家（印尼、泰國、馬來西亞、菲律賓、印度）上市此緩釋劑型。
- **JAPAN: NOT APPROVED**

臨床上Pletaal SR治療腦小血管病的效果

- 韓國已完成的一個隨機對照臨床研究NCT01932203，比較Otsuka藥廠提供的Pletaal SR與Aspirin治療腦小血管病的效果。256位具有大腦白質病變（white matter change, WMC）與微小腦梗塞（lacunar infarction）的受試者被隨機分配每天接受 200 mg Pletaal SR或100 mg Aspirin 的治療為期兩年，以MRI影像追蹤WMC體積變化與缺血性中風的發生。
- WMC為CT或MRI上低密度的影像變化，主要原因為供應大腦白質血液的小血管因血管內壁狹窄導致慢性缺血，造成白質組織受損而形成的病灶。
- MRI影像的結果發現：Aspirin組與Pletaal SR組在兩年間WMC的體積變化上並無顯著差異。
- 對於預防缺血性血管事件（ischemic vascular event）的結果發現：相較於Aspirin組（發生率：4.5 cases per 100 person-years），Pletaal SR組（發生率：0.5 cases per 100 person-years）更顯著降低了缺血性血管事件的發生風險。顯示Pletaal SR比Aspirin更能夠預防缺血性中風的發生。
- Pletaal SR為緩釋型的劑型，可降低Cilostazol的副作用如心悸、頭痛、暈眩、腹瀉等症狀。

Ref: Kim et al. Stroke. 2022 Mar;53(3):698-709.

BRIEF-Korea United Pharm signs contract worth 74.34 bln won

HEALTHCARE SECTOR 2016年11月15日3:56 下午

路透新聞部 (Reuters)

Korean United Pharm Inc.

- Says it signs contract with Beijing Meone Pharma

北京墨元醫藥技術有限公司 to provide
incrementally modified drug in China on Nov. 15,
2016.

- Deal Value is 74.34 billion won (NT\$1,755M).

Source text in Korea: goo.gl/yiU5IE

Further company coverage: (Beijing Headline News)

治療抗磷脂症後群（APS）新藥GVX171，通過美國FDA審查，獲准進行首次人體臨床試驗

- 抗磷脂症後群（APS）是由於人體免疫系統對細胞膜成分磷脂發生異常的自體免疫反應，因而產生抗體所引起的一組症候群。**APS多樣化症狀有動靜脈血管栓塞、中風、肺動脈高壓、血小板減少以及與懷孕相關的反覆性流產、早產、死胎及子癲前症等。**
- 其盛行率約為每10萬人有40~50位患者，每年每10萬人中約發生2~5個新個案，女性的染病率較高，約為男性的五倍。五年內復發率約20-30%，災難性抗磷脂質症候群死亡率高達50%。
- **GVX171**為羥氯奎寧（**Hydroxychloroquine**，**HCQ**）的右璇光學異構物 **[(S)-(+)]HCQ**此異構物對於長期服藥的病人具有較佳的安全性，與市售產品比較亦有血中濃度波動較小，藥效較長，副作用低等優點。
- **HCQ**具有免疫調節功能，是治療紅斑狼瘡與慢性風濕關節炎之重要用藥。根據**Vantage Market Research**市場報告，**HCQ**於**2021年銷售額約為9億美金**，預估將以每年**5.7%**的複合年成長率增加，至**2028年預估約有26億美金市場**。

抗磷脂質症候群 (APS)的治療

- 目前APS使用的藥物，Aspirin僅能預防首次動脈血栓的發生。在首次血栓事件發生後，APS患者必須長期口服Vitamin K antagonists（VKAs）如warfarin來防止血栓復發，需要持續監控凝血功能來調整VKA劑量。然而隨著病程發展，APS患者會產生抗藥性（如warfarin resistance），必須再調高VKA劑量來維持預防血栓的療效，使得治療的品質不佳。
- 新的APS治療選擇Direct Oral Anticoagulants（DOACs）成為熱門的研究領域，因為DOAC僅需使用單一劑量，增加了治療的方便性。如法國進行中的臨床試驗（NCT04262492）評估三種已在市場大量銷售作為治療靜脈血栓與預防心房顫動患者中風所使用的DOACs（Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban）對APS患者預防靜脈與動脈血栓的療效。
- 然而已完成的三個隨機對照的臨床試驗（NCT02926170, NCT02157272, NCT02116036）評估以DOAC藥物Xarelto®（Rivaroxaban）治療APS患者，結果發現 Xarelto®在預防動脈血栓上無法達到與VKAs相等的療效，僅能預防靜脈血栓，無法作為治療APS的理想藥物。

開發中治療APS的競爭品項

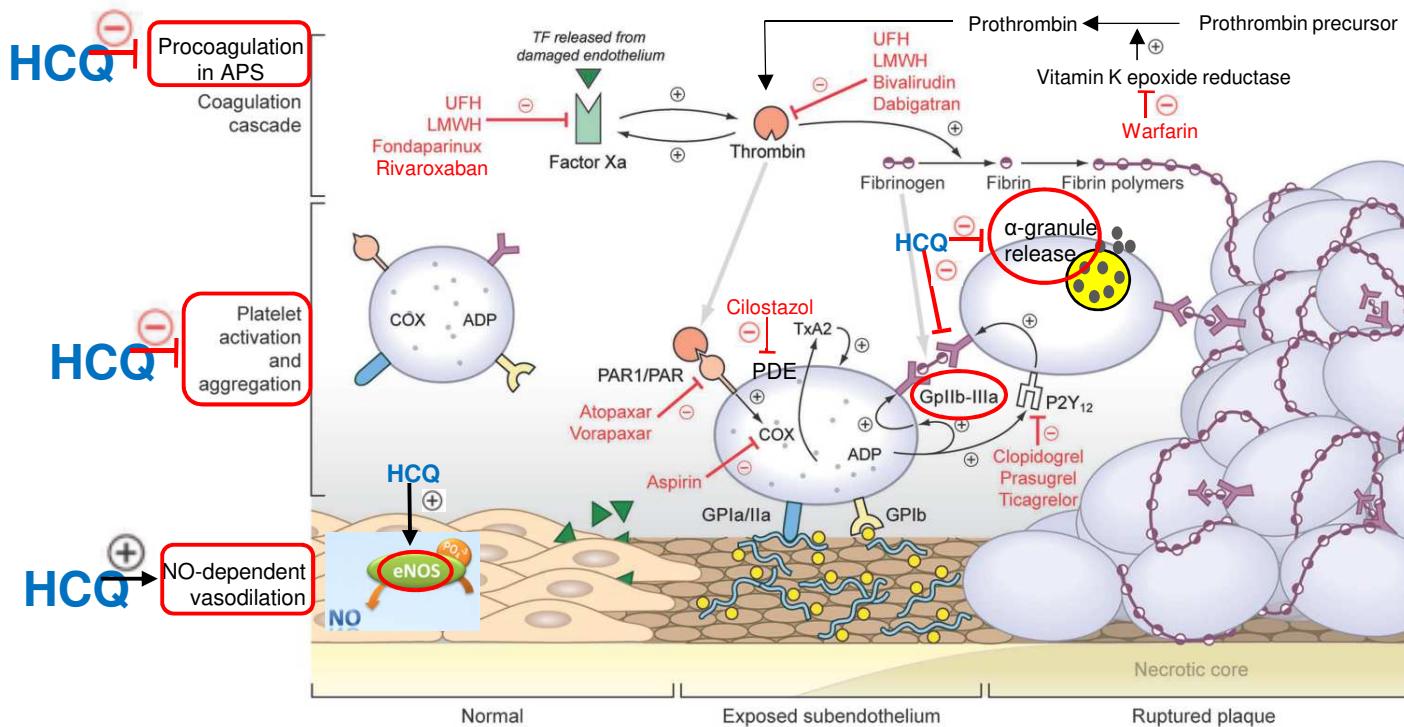
- KRIVA：Austhera Biosciences公司所開發DOAC藥物Xarelto®的增強劑型，期望加強吸收，在體內達到更有效的治療濃度以預防動脈血栓的發生。
- Hydroxychloroquine (HCQ)，臨床研究發現
 - 可降低APS患者的血栓復發
 - 可抑制血小板凝集
 - 有血栓歷史的受試者中，HCQ組每年的血栓復發率低於對照組，當中動脈血栓的復發率在HCQ組（0%）更是顯著低於對照組（1.14%）。顯示HCQ在臨床上可預防動脈血栓的發生。
- 上述研究支持HCQ對於預防APS患者發生動脈血栓及靜脈血栓具有高度潛力

Ref: <https://austerabio.com/kriva-rivaroxaban/>

Achuthan et al. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2015 Mar;20(2):174-80.

Ref: Nuri et al. Immunol Res. 2017 Feb;65(1):17-24.

HCQ治療APS的抗凝血作用機轉



Ref: Lilly et al. Front Pharmacol. 2011 Oct 24;2:61.

GVX-171發展作為治療APS用藥具高度潛力

- 以**HCQ**治療**APS**，從已知文獻報告顯示在作用機轉上對於預防動脈血栓與靜脈血栓上都具有效果。
- 相較於目前**HCQ**的市售產品，**GVX-171**具有較佳的安全性、較長的藥效、較低的毒性、與較小的血中濃度波動等優勢。
- 健亞開發的**GVX-171**為**HCQ**的光學異構物**S-(+)-HCQ**。在細胞模式發現**GVX-171**抑制抗磷脂抗體**anti-β2GPI**結合至細胞膜磷脂的能力顯著優於市售**HCQ**產品。且在**APS**小鼠模式發現，相較於市售的**HCQ**產品，口服**GVX-171**在降低**APS**小鼠血栓形成與降低血液中血栓生物標記具有更好的效果。顯示**GVX-171**相較於市售的**HCQ**產品，具有更好預防**APS**血栓形成的效果。
- 以**GVX-171**治療**APS**患者來預防血栓的復發，可望解決**VKA**使用的不方便性、以及**DOAC**藥物如**Rivaroxaban**在預防動脈血栓上的弱點。

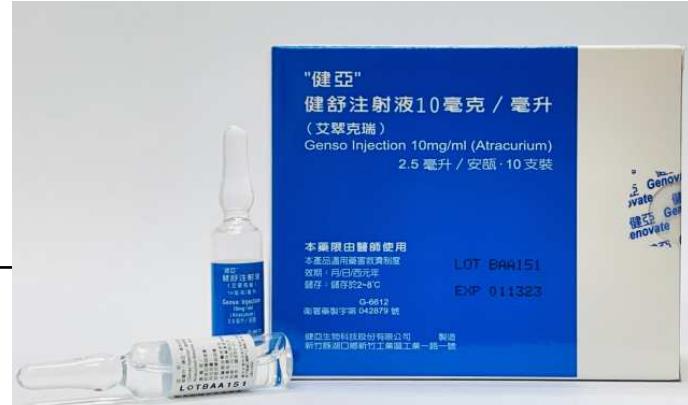
DPP4 Inhibitor GBL121

- A novel and patented DPP4 inhibitor with better efficacy and safety profiles against Januvia in preclinical evaluation.
- China market rights licensed to China Shijiazhuang Pharma Company (CSPC) which is listed in Hong Kong and a top three pharma in China. The Golden Technology Transfer Award of 2015 Bio Taipei Awards was granted to our collaboration with CSPC.
- PhIa and PhIb studies completed under US IND;
PhI and PhII completed, **PhIII ongoing in China by CSPC**.
- As a late-comer into DPP4 inhibitors market, **GBL121 is positioned as a “friendly” anti-diabetic drug for Chinese patients.**

GMP Manufacturing

- Development and manufacture of proprietary products
 - New drugs, such as Genetaxyl™ (patented new formulation of Paclitaxel), Bowklean™ marketed by UIC Group, Linicor™ (Niacin ER/Lovastatin marketed by TSH), Mycostatin™ (Nystatin powder for oral solution).
 - Niche generic drugs, **injectable preparation such as Atracurium, Rocuronium, and Cisatracurium as adjunct to general anaesthesia.**
- Professional contract manufacturing services
 - Major clients including **DSTW, TSH**, etc.
- Professional contract development and manufacturing services
 - Major clients including SyneuRx (NaBen®), **UIC Group (Bowklean™ - Sodium Picosulfate/Magnesium Oxide/Anhydrous Citric Acid)**, etc.
- Drug export to Korea and Southeast Asia since 2003.

插管三箭 Genso 健舒注射液



藥品證號	衛署藥製字第042879號
特色	<p>Covid-19病患呼吸困難，插管手術緊急用藥。</p> <p>健亞與原廠銷售，健亞是國內唯一生產藥廠。</p> <p>疫情影響，原廠常有斷貨情況。</p>
適應症	高選擇性及競爭性的非去極化神經肌肉阻斷劑。可作為手術全身麻醉或加護病房鎮靜的輔助劑、以鬆弛骨骼肌、幫助氣管插管與人工吸器的協調。
說明	常用的氣管插管麻醉用老藥。 適用腎臟或肝臟衰竭病人。 血漿中會自發性分解，不經由肝臟或腎臟代謝。

插管三箭 Winbest 衛平適注射液



藥品證號	衛部藥製字第060359號
特色	<p>Covid-19病患呼吸困難，插管手術緊急用藥。</p> <p>健亞和外商銷售，健亞是國內唯一生產藥廠。</p> <p>疫情影響，國外常有斷貨情況。</p>
適應症	高選擇性及競爭性的非去極化神經肌肉阻斷劑。可作為手術全身麻醉劑之輔助劑或加護病房使用，用以鬆弛骨骼肌，幫助氣管插管及與人工呼吸器的協調。
說明	適用腎臟或肝臟衰竭病人。 恢復時間不受年齡、肝腎功能的影響。 老藥atracurium新異構物，不產生組織胺的副作用，病患不會有臉部皮膚發紅、低血壓及支氣管痙攣的危險。

插管三箭 Rocuron 若可麻注射劑



藥品證號	衛部藥製字第058097號
特色	<p>Covid-19病患呼吸困難，插管手術緊急用藥。</p> <p>健亞：唯一擁有3種常用氣管插管用藥。</p> <p>疫情影響，國外常有斷貨情況。</p>
適應症	全身麻醉的輔佐藥，以幫助支氣管內插管、提供手術需快速麻醉誘導時骨骼肌肉鬆弛狀態，加護病房中需插管及使用人工呼吸器時。
說明	<p>呼吸困難插管手術之警急用藥。</p> <p>用於血液動力學不穩定的重症病患，輔助人工呼吸器治療。</p> <p>作用快速(90秒)，幫助支氣管插管，可用於緊急狀況或禁食時間不夠的病患。</p>

救心雙寶

Gendobu 健多博注射液



藥品證號	衛署藥製字第 042141 號
特色	唯一上市且 必備 的品牌藥。
適應症	增強心肌收縮力而適用於短期治療器質性心臟病、心臟外科手術引起心肌收縮力抑制而導致之心臟代償機能衰竭。
說明	醫院 必備 的心臟急救藥品。 原廠已退出市場 ，國內唯一一家上市產品。 適合用於治療心臟輸出量低和肺臟充血的病人。 增強心肌收縮力，對冠狀動脈血管有舒張作用，助於冠狀動脈血流。降低心臟內壁張力，助於減輕心肌對氧氣的消耗。

救心雙寶 Angidil 怡心通注射液



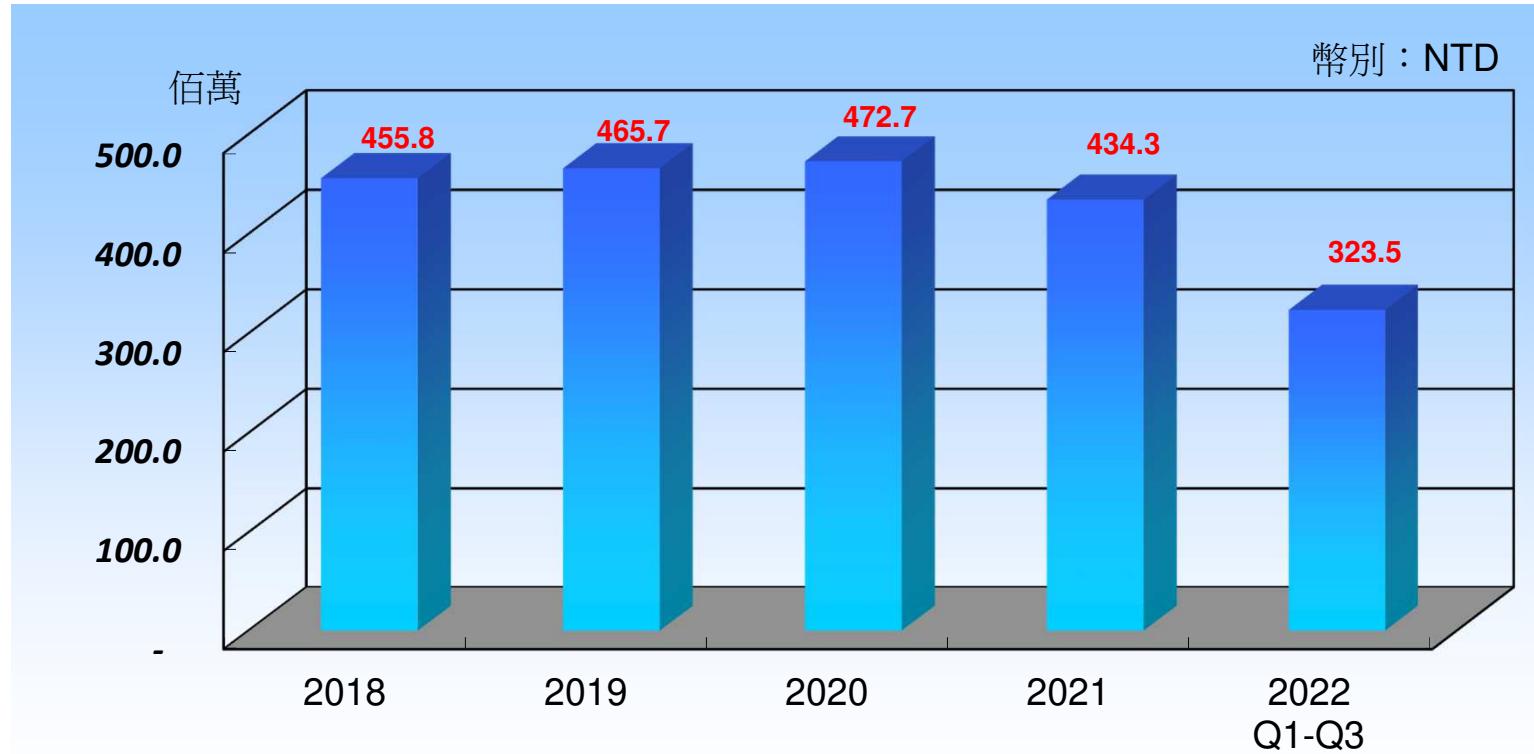
藥品證號	衛署藥製字第044974號
特色	國內第一家取得藥品許可證。 市佔率第一的品牌藥。
適應症	治療狹心症發作。
說明	原廠已退出市場，目前僅3家藥廠上市。 狹心症發作之緊急症狀急救藥品，醫療院所使用後反應良好且持續使用本產品。

戰腎一軍 Mycocep 喜妥善膠囊



藥品證號	衛署藥製字第050866號
特色	唯一通過TFDA查核之台灣狼瘡性腎炎臨床試驗。 五年行政保護期。
適應症	預防或緩解腎臟移植之器官排斥， 預防心臟和肝臟移植之器官排斥。 狼瘡性腎炎 的前導及維持治療。
說明	狼瘡新藥開發的領頭羊，執行三期臨床試驗的經驗豐富。 Geniquin ：免疫科第一線常用的特色學名藥。

營業收入 (2018~2022Q1-Q3)



資料來源：公開資訊觀測站/採用IFRSs後之月營業收入資訊

稅前淨利 (2018~2022Q2)

