



Halneuron[®]

一种疼痛管理的新方法

威克斯药业是在香港联交所上市的长江生命科技集团有限公司的全资子公司，及长江和記實業集團的成员。

本演示文稿中包含的某些声明，除了在本文发布之日起可独立验证的事实之外的声明，可能构成前瞻性声明，其中包括：威克斯的注册和商业化途径；威克斯率先进入市场的能力；市场规模；对新的非阿片类神经性和伤害性镇痛剂存在巨大且未满足的需求；对替代基于阿片类药物疼痛疗法的非成瘾性镇痛药的需求；Halneuron® 的安全性；Halneuron® 的其他潜在临床用途；未来的临床试验结果；大规模生产的能力；临床试验结果的预期时间；以及预期的与 Halneuron® 的制造、配方、给药方式和使用相关的其他专利。诸如“预期”、“将”、“相信”、“估计”、“期望”、“打算”、“靶向”、“计划”、“目标”、“目的”、“可能”等词语，和其他类似词语及表达方式确认前瞻性声明。此类声明基于威克斯管理层当前的预期，本质上涉及众多已知和未知的风险及不确定性，其中许多超出威克斯的掌控范围。

前瞻性声明基于威克斯根据其经验和对历史趋势、当前状况和预期未来发展的看法，以及威克斯认为在这种情况下适当的其他因素所做出的估计和假设。此类声明反映了威克斯管理层对未来事件的当前观点，并受到风险和不确定性的影响，并且必需基于一些估计和假设；尽管威克斯认为这些估计和假设是合理的，但本质上此估计和假设受业务、经济、竞争、政治和社会的不确定性和突发事件重大影响。威克斯管理层用于制定此类前瞻性声明的因素和假设包括但不限于：**威克斯持续经营的能力；公司以优惠条件筹集大量额外融资的能力；威克斯的监管和临床策略将继续取得成功；威克斯目前与监管机构的积极互动将继续；临床试验和研究的招募将继续；招募、分析和报告威克斯临床研究结果所需的时间将与预计的时间表一致；当前和未来的临床试验和研究将生成获得上市许可申请批准所需的支持性临床数据；维持上市许可申请的监管要求；威克斯目前与供应商和服务提供商的良好关系将保持；公司对市场规模的估计和评估的市场报告是准确的；威克斯对 Halneuron® 市场开发和创收的努力将会成功；Halneuron® 的市场将会发展。**

请注意，前瞻性声明受多种风险和不确定性的影响，可能导致实际结果、未来情况或事件与前瞻性声明中的预测存在重大差异。此类风险包括但不限于一般经济状况的影响、制药行业的经济状况、威克斯开展业务所在司法管辖区的监管环境变化、股票市场波动、成本波动以及由于整合而导致的竞争环境、以及其他与研发计划的成功、威克斯筹集额外资金的能力及其潜在的稀释影响、监管批准程序、竞争、确保和维持企业联盟、市场对威克斯产品的接受度、威克斯产品的政府和保险补偿的可行性、知识产权的实力、对分包商和关键人员的依赖以及威克斯公开披露文件和其他向美国证券交易委员会和加拿大证券监管机构提交的文件中不时详述的其他风险。

因此，未来的实际结果可能与前瞻性声明中表达的预期结果存在重大差异。读者不应过分依赖本演示文稿中包含的前瞻性声明。这些声明仅代表其发布之日的更新。除法律规定外，威克斯没有义务因任何事件、情况或其他原因修改此类声明。本演示文稿中包含的所有前瞻性信息均受本警示性声明的限制。

Halneuron® 是一种研究性治疗方法，尚未获得美国食品和药物管理局或加拿大卫生部或任何其他药品监管机构的批准。Halneuron® 尚未被证明是安全有效的。

临床阶段制药公司开发
Halneuron[®]，一种非阿片类镇
痛药，用于治疗中度至重度疼
痛

- 威克斯药业（“威克斯”）总部位于加拿大，是一家专注于开发治疗中重度疼痛的Halneuron[®]的制药公司
- 威克斯是香港上市的长江生命科技集团有限公司的全资子公司（港交所 0775）
- 主要资产包括 Halneuron[®] 用于化疗引起的神经性疼痛和一般疼痛的治疗专利以及 Halneuron[®] 的生产方法专利

Halneuron®, 一种新型非阿片类镇痛疗法

- 威克斯正在开发一种非阿片类镇痛药 Halneuron®
- 在超过 700 人中进行了测试。最新的临床试验证明了有希望的临床结果和坚实的安全性



Halneuron®: 一种用于中度至重度疼痛的非阿片类镇痛药



与阿片类药物不同，没有成瘾性或戒断症状



主要临床用于化疗引起的神经性疼痛和癌症相关疼痛



在临床3期试验中，大多数接受治疗的患者表现出具有临床意义(>30%)的疼痛减轻



部分患者经过1个周期的治疗，疼痛减轻超过30天



一些患者在1个治疗周期内减少了30%的阿片类药物使用



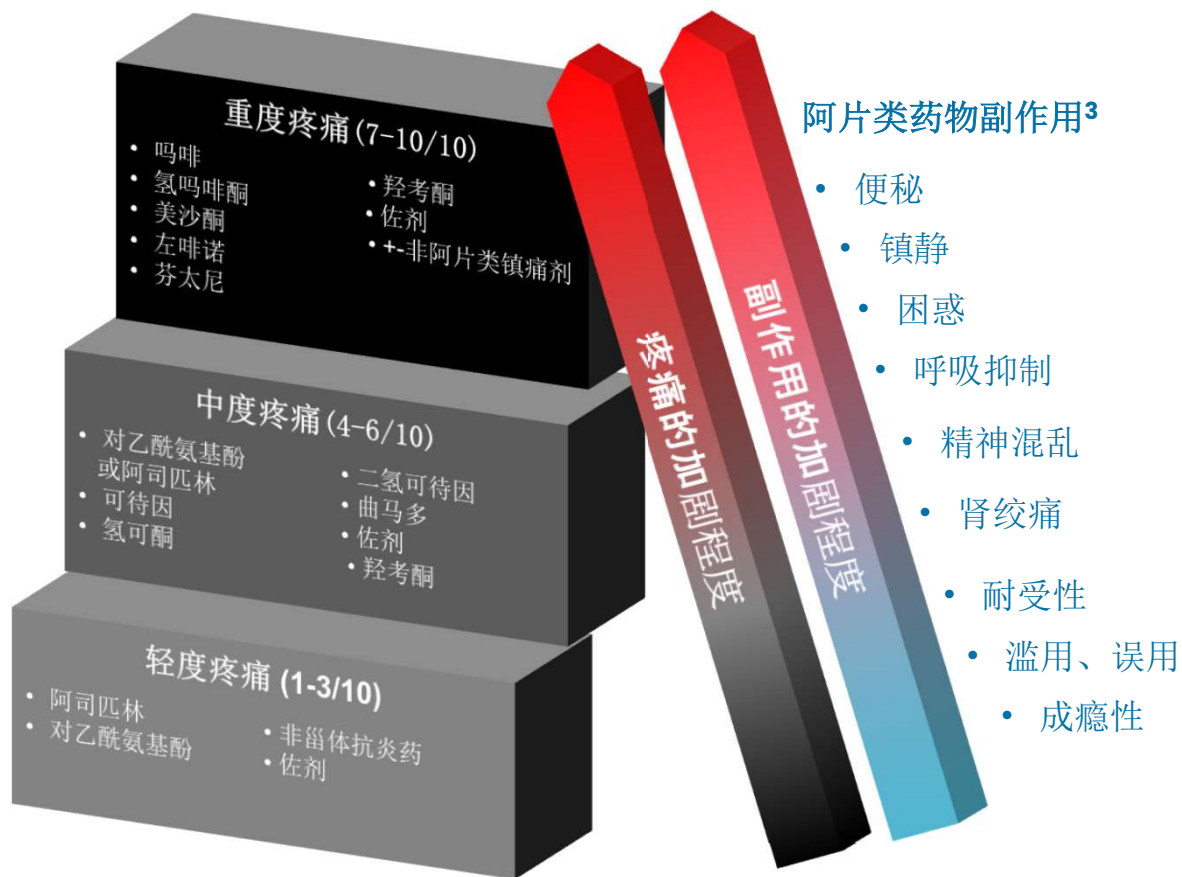
通过专利和专有商业秘密进行注册和商业化的清晰途径



率先进入数十亿美元市场的机会

- 现今的疼痛治法是受药物副作用和药物耐受性指导的
- 虽然有诸多问题和挑战，阿片类药物仍然是标准疗法¹

世界卫生组织的镇痛阶梯²和相关的副作用



基于当前疗法的滥用和副作用，对新的非阿片类神经性和伤害性镇痛剂存在大量且未满足的需求。

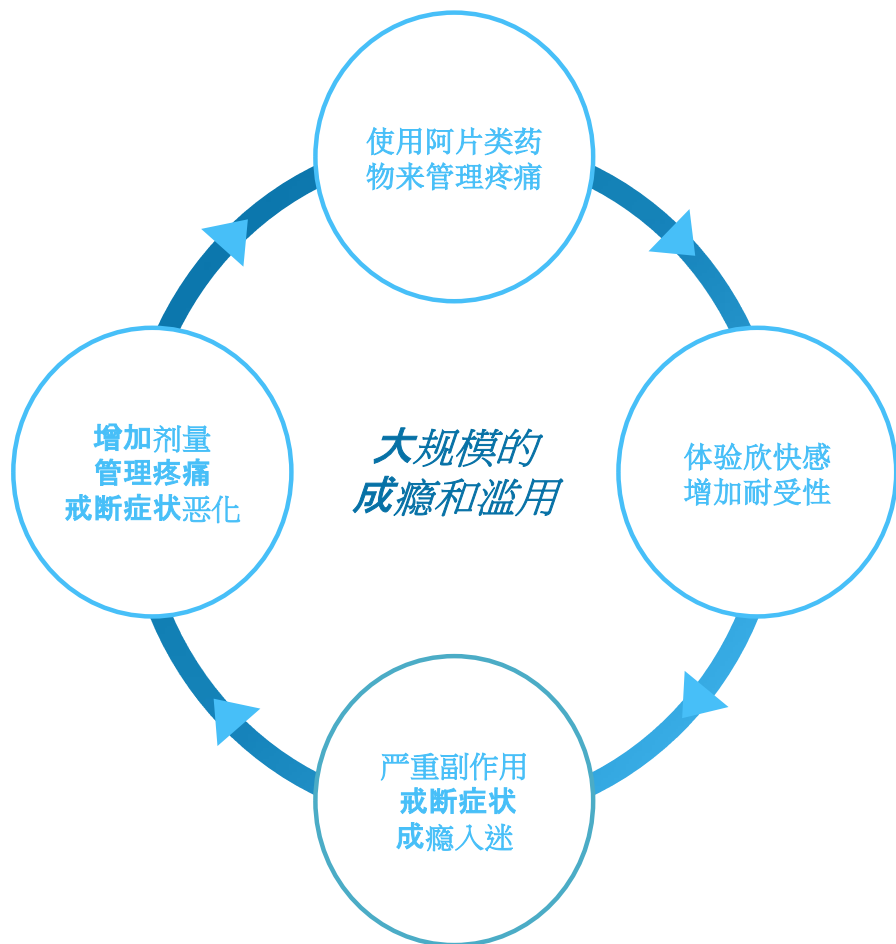
引用文献：

1. Li JX. Combining opioids and non-opioids for pain management: Current status. *Neuropharmacology*. 2019 Nov 1;158:107619.
2. Harris DG. Management of pain in advanced disease. *Br Med Bull*. 2014 Jun;110(1):117-28.
3. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, Glaser SE, Vallejo R. Opioid complications and side effects. *Pain Physician*. 2008 Mar;11(2 Suppl):S105-20.

阿片类药物是当前治疗中度至重度疼痛的标准疗法

虽然阿片类药物能有效控制疼痛，但仍有许多相关问题：

- 高度成瘾性，公认的公共卫生危机
- 严重的副作用
- 戒断症状阻止剂量的减少
- 随着对控制长期和慢性疼痛的剂量加大，成瘾、戒断症状和副作用会恶化

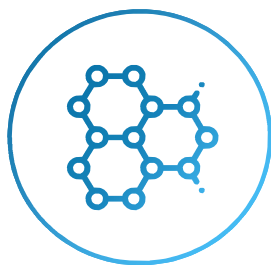


- 仅在美国，过去12个月就有超过53,000人死于阿片类药物¹
- 2018年全球有约5800万人使用阿片类药物，约3560万人患有阿片类药物引起的障碍²

迫切需要一种非成瘾性镇痛剂来替代基于阿片类药物的疼痛疗法。

注：

1. 美国疾控中心 CDC - <https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/drug-overdose-data.htm>
2. 世界卫生组织 WHO - <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/opioid-overdose>



无成瘾性



无欣快感



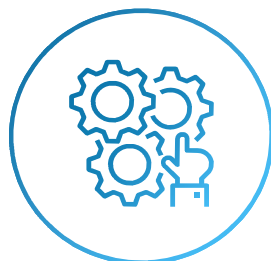
连续用药无耐受性



长期疼痛缓解



无戒断症状



成本低，
可大规模生产



可接受的安全性，只有
轻微和暂时的副作用

基于迄今为止有希望的研究和结果，Halneuron®可以成为管理疼痛的可靠替代方案。

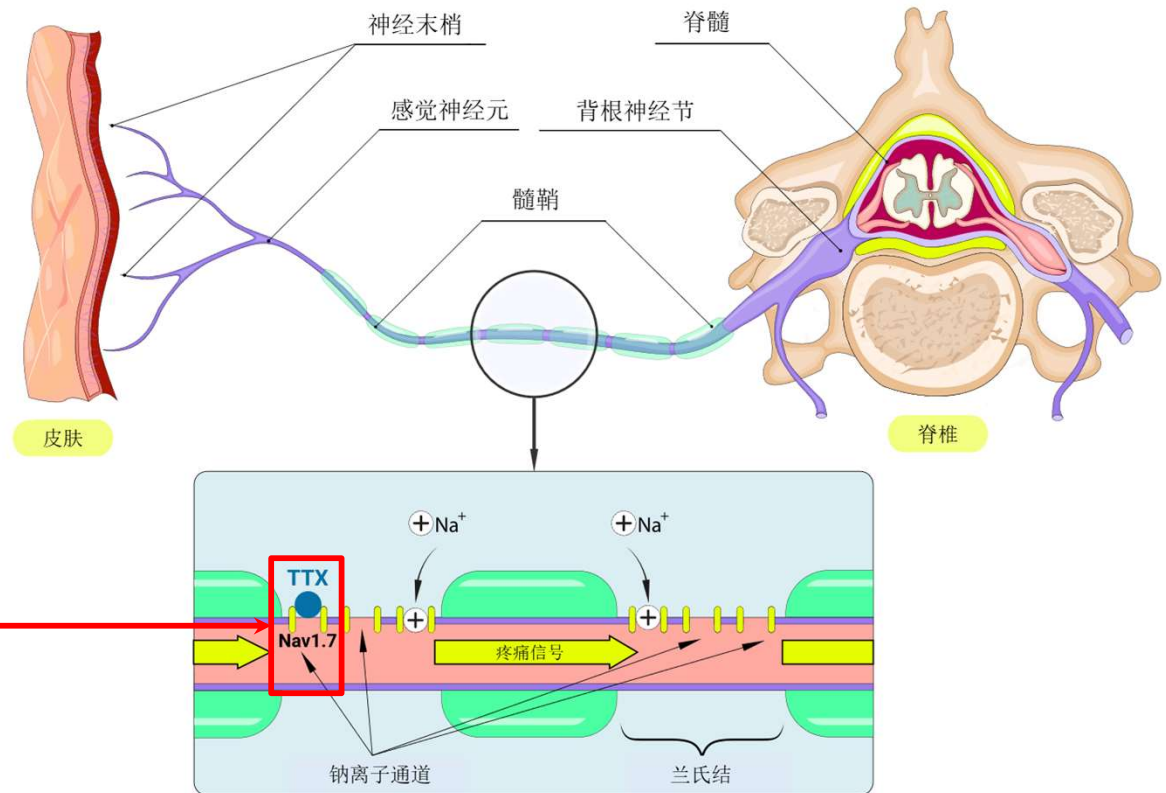
注：
1. 根据威克斯临床试验项目WEX-002, WEX-14OL, TEC-006OL, TEC-006, WEX-CINP-201, WEX-CINP-201PK和威克斯开展的其他临床研究

- Halneuron® 的有效成分是河豚毒素 (TTX), 一种钠离子通道阻断剂
- 河豚毒素通过阻断导致疼痛的钠通道Nav1.7起到止痛作用
- 对河豚毒素**绑定和阻止**Nav1.7的药理机制的理解是清晰透彻的^{1,2}

河豚毒素是怎样起到药理作用的?

疼痛信号是以电信号方式沿神经传导的神经脉冲, 其产生来源于钠离子通过神经细胞表面的离子通道的运动。

河豚毒素结合并阻断神经细胞表面的钠离子通道, 减少钠离子的运动, 从而减少疼痛信号的传导。



引用文献:

1. Fozzard HA, Lipkind GM. The tetrodotoxin binding site is within the outer vestibule of the sodium channel. *Mar Drugs*. 2010 Feb 1;8(2):219-34.
2. Nieto FR, Cobos EJ, Tejada MÁ, Sánchez-Fernández C, González-Cano R, Cendán CM. Tetrodotoxin (TTX) as a therapeutic agent for pain. *Mar Drugs*. 2012 Feb;10(2):281-305.

✓ 钠通道NaV 1.7对疼痛的感知已在过去几十年业界同行评审研究中得到良好的共识^{1,2,3}

✓ 与NaV 1.7异常表达相关的两种病理状况及其对疼痛感知的影响已得到充分证明



对疼痛无感知

先天性无疼感综合症:

- 罕见的基因突变导致钠通道Nav1.7缺失
- 阻碍感知疼痛能力的疾病



对疼痛高敏感

红斑性肢痛症: 严重疼痛综合症

- 对疼痛高度敏感
- 钠通道Nav1.7基因突变导致疼痛综合症
- 特点是感觉强烈的、灼烧样疼痛, 主要影响人的脚和手

无疼痛



正常疼痛



极度疼痛

与 Nav 1.7 相关的权威研究和已知的健康状况提供了强有力的证据, 表明阻止断Nav 1.7 是阻止和减轻疼痛的关键途径。

引用文献:

1. Dib-Hajj SD, Yang Y, Black JA, Waxman SG. The Na(V)1.7 sodium channel: from molecule to man. Nat Rev Neurosci. 2013 Jan;14(1):49-62.
2. Han C, Rush AM, Dib-Hajj SD, Li S, Xu Z, Wang Y, Tyrrell L, Wang X, Yang Y, Waxman SG. Sporadic onset of erythermalgia: a gain-of-function mutation in Nav1.7. Ann Neurol. 2006 Mar;59(3):553-8.
3. Faber CG, Hoeijmakers JG, Ahn HS, Cheng X, Han C, Choi JS, Estacion M, Lauria G, Vanhoutte EK, Gerrits MM, Dib-Hajj S, Drenth JP, Waxman SG, Merkies IS. Gain of function Nav1.7 mutations in idiopathic small fiber neuropathy. Ann Neurol. 2012 Jan;71(1):26-39.

- 使用 Halneuron® 管理疼痛的研究显示出令人鼓舞的临床结果
- Halneuron® 的主要适应症包括最近的两项临床试验：
 - 临床3期癌症相关疼痛 (“CRP”)
 - 临床2期化疗诱发的神经性疼痛 (“CINP”). 目前尚无批准的用于管理 CINP药物。

临床3期癌症相关疼痛

- 测试河豚毒素对治疗中度至重度癌症相关疼痛的有效性和安全性
- 随机、双盲、安慰剂对照、平行设计、多中心试验
- 入组患者：165
- 镇痛反应率具有显著的统计学差异

- ✓ 一些患者在注射后**超过30天**仍表现出疼痛缓解
- ✓ 河豚毒素在癌症患者中表现出可接受的安全性

临床2期化疗诱发神经痛

- 主要是一项剂量探索试验，但也评估了河豚毒素在化疗诱发神经痛患者中的潜在疗效和安全性
- 随机、双盲、剂量发现、安慰剂对照、多中心试验
- 入组患者：125

- ✓ 确定治疗化疗诱发神经痛的最佳治疗剂量
- ✓ 河豚毒素在化疗诱发神经痛患者中表现出可接受的安全性

- 所有患者均采用标准护理³进行疼痛管理，一半接受安慰剂，另一半接受河豚毒素
- 河豚毒素治疗采用每天两针，持续四天（一共八次给药）
- 所有患者在两个不同的时期记录其疼痛评分，并进行了长时间的随访：
 - 首先在注射后第5至8天测量疼痛反应（注射后早期）
 - 还在注射后第9至15天测量疼痛反应（注射后晚期）
 - 在注射后后期之后进行随访，以测量河豚毒素对疼痛的长期影响

临床三期癌症相关疼痛 - 患者群体

	河豚毒素 ¹	安慰剂 ²	总计	
入组患者人数	77	88	165	100%
随机化和治疗的患者人数	65	84	149	90%
完成治疗人数	64	83	147	89%
中断治疗人数	13	5	18	11%
中度疼痛人数	9	12	21	13%
重度疼痛人数	68	76	144	87%
治疗前平均疼痛评分	7.6	7.6		

注:

1. 河豚毒素+标准护理
2. 安慰剂+标准护理
3. 标准护理定义为针对每位患者优化的阿片类药物和协同镇痛疗法

- 河豚毒素的止痛效果在统计学上有显著改善
 - 51%接受河豚毒素的患者疼痛减轻
 - 35% 安慰剂组患者疼痛减轻

疼痛结果 - 共同主要终点 (疼痛强度差异和/或阿片类药物使用)

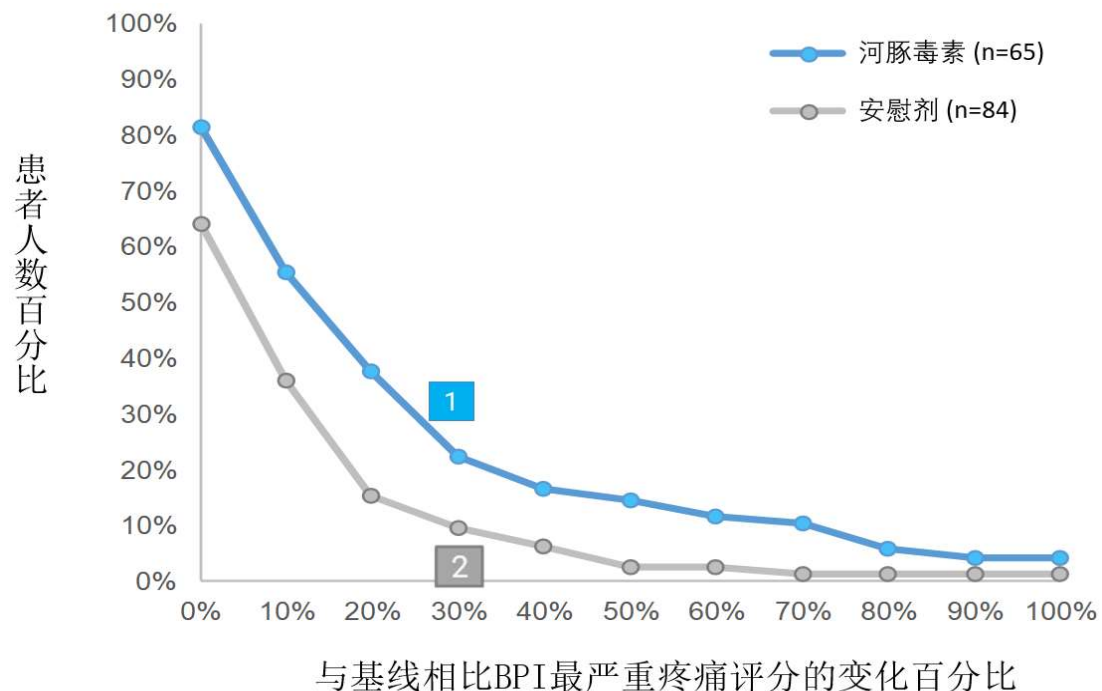
	河豚毒素 ¹		安慰剂 ²		差异
反应者 ³	33	51%	29	35%	16%
无反应者	32	49%	55	65%	
总计	65		84		
95%置信区间	0.4-32.1				
p值	0.046				

注:

1. 河豚毒素+标准护理
2. 安慰剂+标准护理
3. “反应者”定义为病人的平均疼痛强度降低超过30%，或其阿片类药物使用量至少减少50%。

- 与安慰剂组相比，河豚毒素治疗组的疼痛减轻至少30%的患者更多
- 此外，使用任何百分比的疼痛缓解，河豚毒素总是表现出比安慰剂更大的疼痛减轻效果。

注射后后期(第9至15天)



显示BPI² 最严重疼痛评分降低 30% 以上的患者人数百分比:

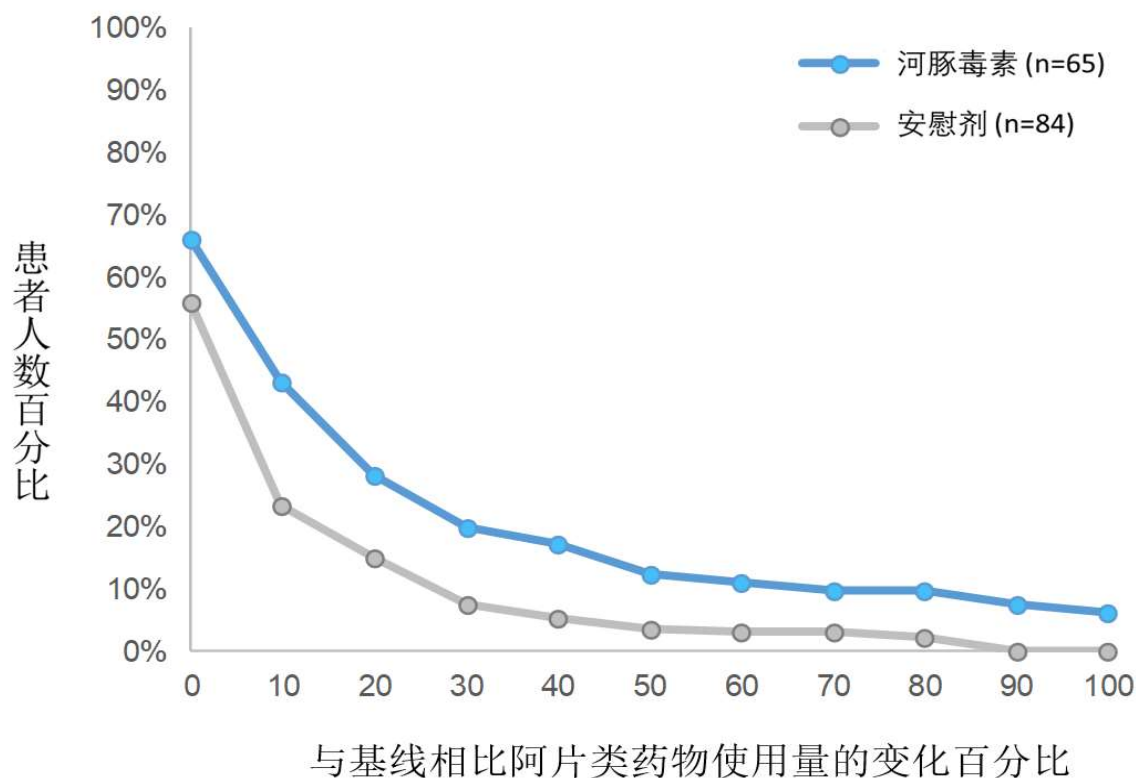
1 21.5% 河豚毒素组患者

2 8.3% 安慰剂组患者

注: 1. “河豚毒素”意味着河豚毒素+标准护理; “安慰剂”意味着安慰剂 + 标准护理。
2. BPI 是指Brief Pain Inventory, 是患者用来衡量疼痛严重程度的医疗问卷。

- 使用任何减少阿片类药物消耗的百分比, 在临床试验期间, 河豚毒素组中减少阿片类药物摄入量的患者多于安慰剂组。

注射后后期(第9至15天)

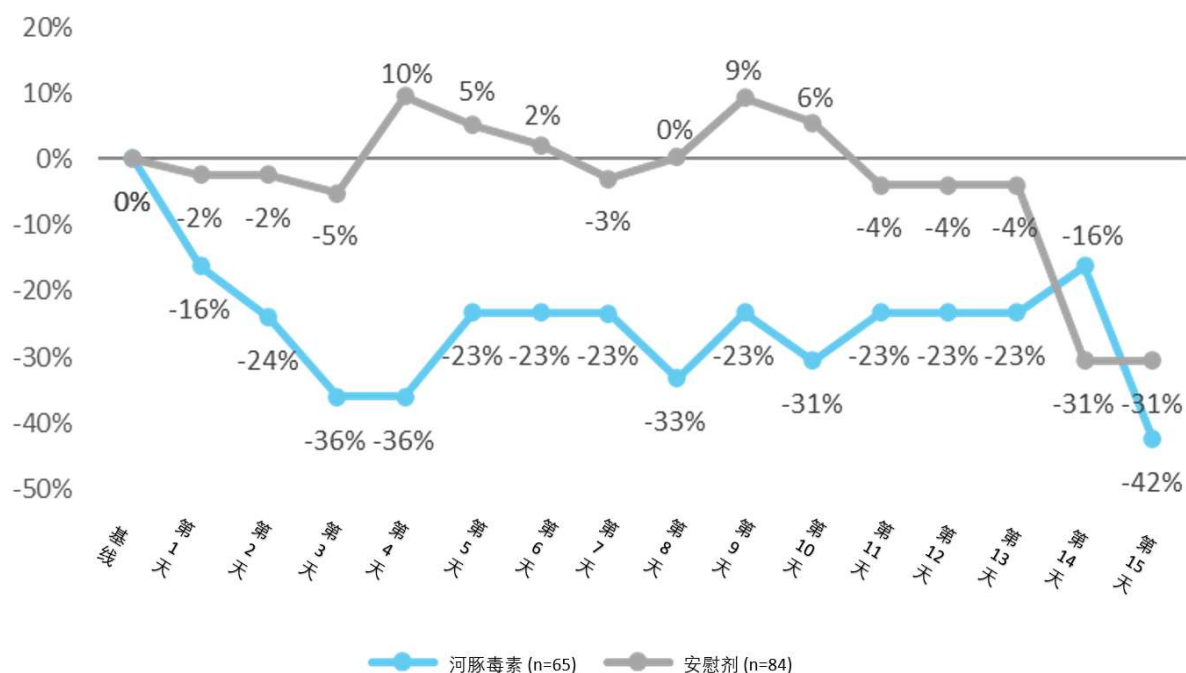


注: 1. “河豚毒素”意味着河豚毒素+标准护理; “安慰剂”意味着安慰剂 + 标准护理。

临床三期癌症相关疼痛：河豚毒素减少每日阿片类药物的使用¹

- 河豚毒素组的患者表现出对阿片类药物使用的立即和持续减少
- 非常令人鼓舞的证据表明，河豚毒素组的患者疼痛减轻足以减少他们日常使用的阿片类止痛药

与基线对照阿片类药物每天使用量的变化百分比²
(按吗啡当量)

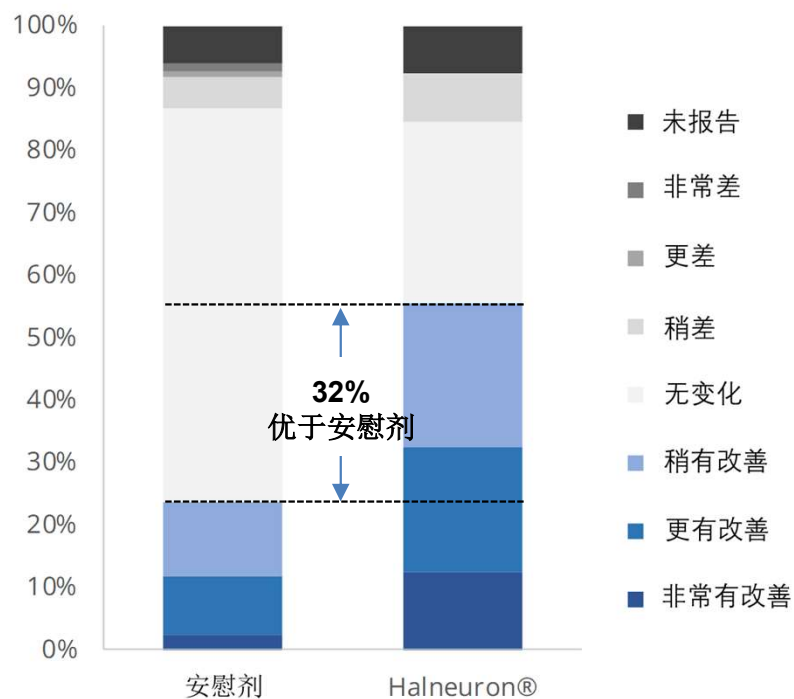


- 在大部分临床研究期间，安慰剂组患者的每日阿片类药物使用没有明显减少
- 河豚毒素组患者的日常阿片类药物消耗量表现出显著且持续减少

注:

1. 阿片类药物的使用定义为每个疗程期间患者日记中报告的平均阿片类药物使用剂量，此剂量转换为吗啡当量。
2. 在“意向治疗”人群中

与安慰剂组相比，河豚毒素组的患者报告疼痛有所改善



	Halneuron® ¹	安慰剂 ²	优于安慰剂的次数
非常有改善	12%	2%	6X
更有改善	20%	10%	2X
稍有改善	23%	12%	2X
有改善总计	55%	24%	2X
无变化	29%	63%	
稍差	8%	5%	
更差	0%	1%	
非常差	0%	1%	
未报告	8%	6%	

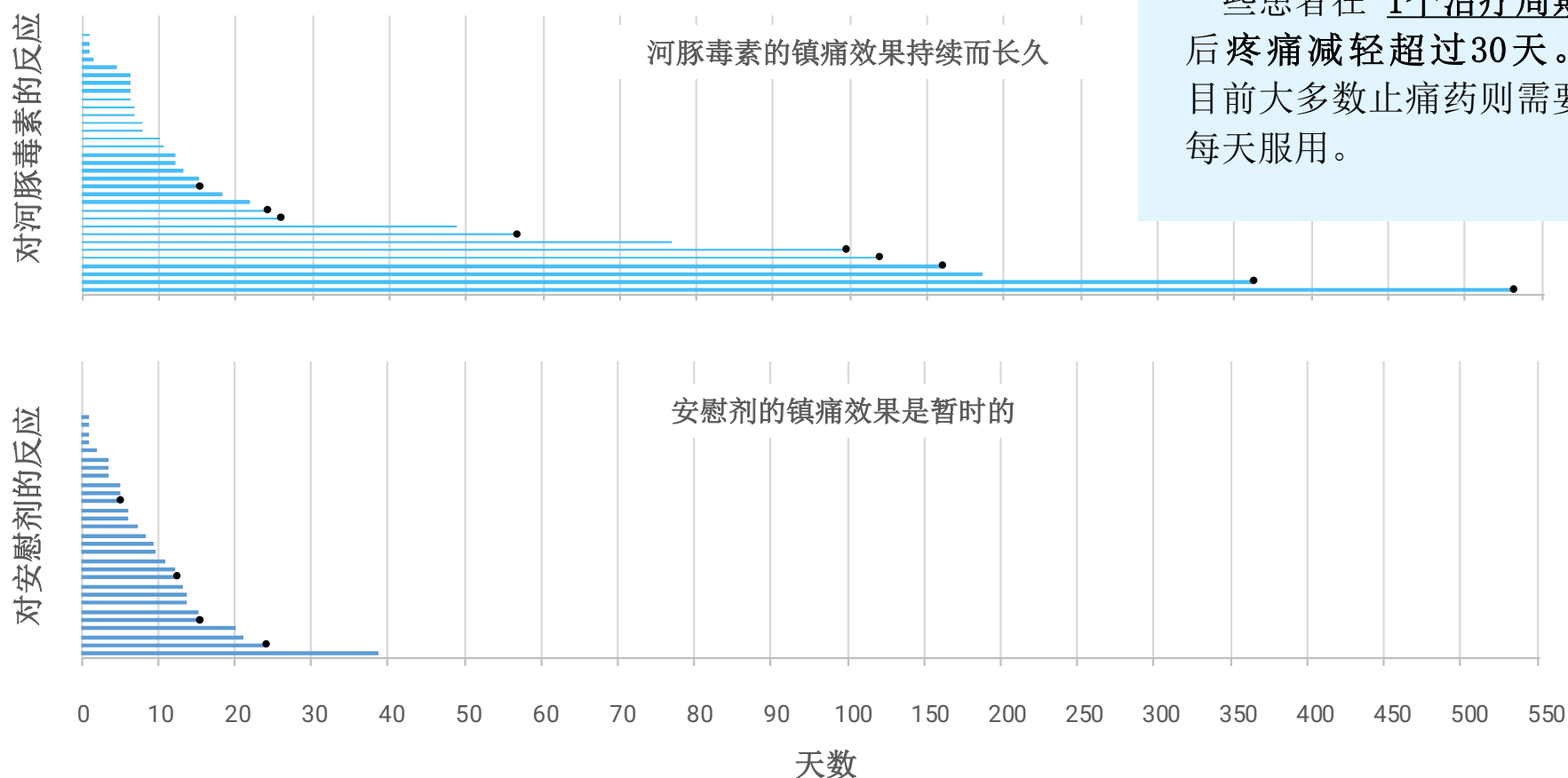
河豚毒素组有55%的患者报告疼痛有所改善，而安慰剂组只有24%的患者
 安慰剂组有70%的患者报告疼痛没有改变或更加恶化，而河豚毒素组只有37%的患者

注:

1. 河豚毒素+标准护理
2. 安慰剂+标准护理
3. 标准护理定义为针对每位患者优化的阿片类药物和协同镇痛疗法

临床三期癌症相关疼痛：持久的止痛作用

- 经过一个疗程的治疗后，河豚毒素组的反应者¹显示出延长的疼痛缓解持续时间，明显长于安慰剂组的反应者¹
- 河豚毒素组和安慰剂组的平均镇痛反应天数分别为57.7天和10.5天
- 河豚毒素组的反应者¹中有9名患者(27%)在初始注射期后疼痛缓解了30天或更长时间



注:

1. “反应者”定义为平均疼痛强度降低超过30%的患者； 或为患者的阿片类药物使用量至少减少50%。
2. 行尾的标点表示研究结束时反应仍在进行中，因此实际持续镇痛时间可能更长。

- 威克斯已经完成了河豚毒素用于化疗诱发神经痛的二期临床试验
 - 随机、双盲、剂量发现、安慰剂对照、多中心临床试验评估了河豚毒素对化疗诱发神经痛患者的潜在疗效和安全性
- 临床试验的目标
 - 主要目标是为三期临床试验中河豚毒素的使用确定最多 2 个剂量及用药方案
 - 次要目标是确定河豚毒素的多剂量/方案的安全性和耐受性
- 试验程序
 - 多个剂量的测试期为4天，观测期超过4周
 - 总计5组125名患者（4 组具有不同的河豚毒素给药方案和1个安慰剂组）
- 试验结果
 - 与安慰剂相比，每天两次（给药4天）的30微克剂量显示出最高水平的疼痛减轻
 - 该试验证明了化疗诱发神经痛患者可接受的安全性。

反应者分析: 从基线到任何连续10天的平均NPRS¹得分降低30%

	河豚毒素组 ²	安慰剂组 ³
是	15 (58%)	8 (32%)
否	11 (42%)	17 (68%)
p值	0.027	
优势比(相对于安慰剂)	3.9	
优势比的95%置信区间	(1.08, 14.09)	

注: 1. NPRS : Numeric Pain Rating Scale 数字化疼痛评定量表。2.河豚毒素+标准护理。3. 安慰剂+标准护理。
标准护理定义为针对每位患者优化的阿片类药物和协同镇痛疗法。

- 99.0% 的不良反应的严重程度为轻度或中度
- 不良反应持续时间短，无需干预
- 没有类似阿片类药物的不良反应
- 没有严重的药物相关的不良反应
- 两名受试者因不良反应（眩晕）而终止试验

十种最常见的不良反应

不良反应	30微克/剂量, 2针/天, 共4天	安慰剂	差异
	受试者人数 (%)	受试者人数 (%)	
	N=26	N=25	
感觉异常-口部	11 (42.3)	3 (12.0)	8 (30.3)
感觉减退-口部	10 (38.5)	3 (12.0)	7 (26.5)
头疼	9 (32.6)	5 (20.0)	4 (12.6)
头晕	8 (30.8)	5 (20.0)	3 (10.8)
感觉异常	7 (26.9)	6 (24.0)	1 (2.9)
恶心	6 (23.1)	6 (24.0)	0 (-0.9)
四肢疼痛	3 (11.5)	2 (8.0)	1 (3.5)
味觉障碍	3 (11.5)	0 (0.0)	3 (11.5)
疲劳	3 (11.5)	4 (16.0)	-1 (-4.5)
口部感觉迟钝	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (7.7)
注射局部疼痛	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.8)

其他针对患者和健康志愿者的临床试验也表明 Halneuron® 具有可接受的安全性，并且在多次给药后耐受性良好。

Halneuron® 具有一系列潜在的临床用途

- 除了治疗化疗引起的神经性疼痛和癌症相关疼痛外，Halneuron® 还可用于治疗其他类型的疼痛

临床前期

临床一期

临床二期

临床三期

商业化

HALNEURON® 注射剂:
化疗诱发的神经性疼痛 (CINP)

HALNEURON® 注射剂:
癌症相关疼痛 (CRP)

HALNEURON®
烧伤疼痛

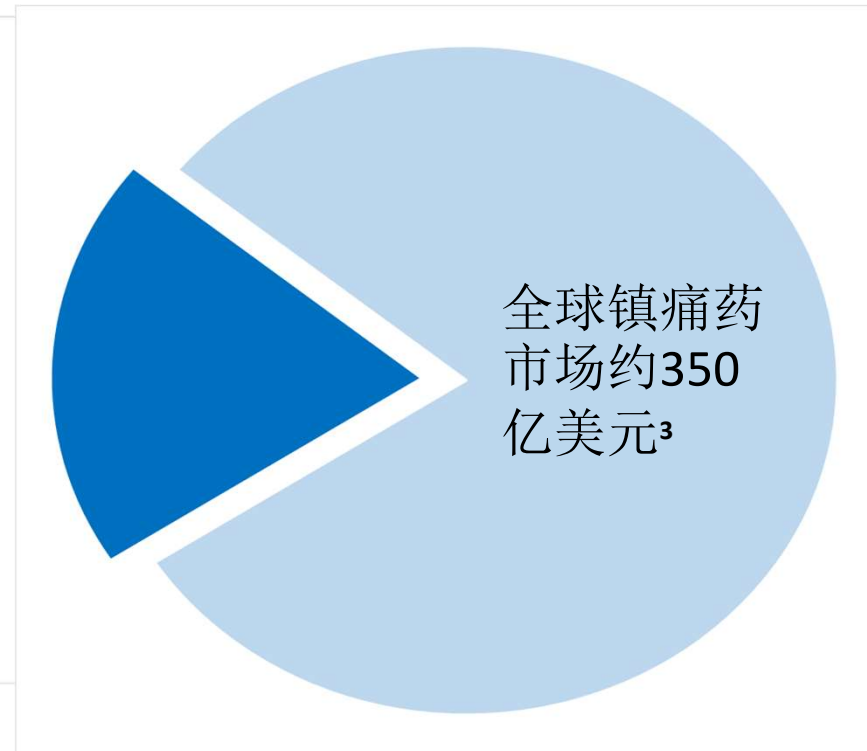
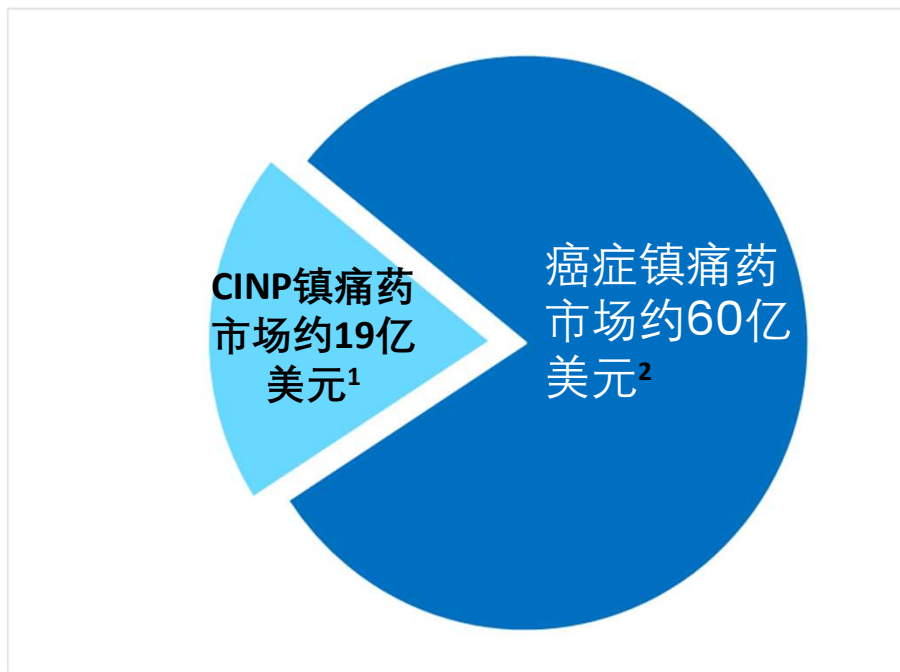
HALNEURON®
术后疼痛

在短期内，威克斯药业致力于推进Halneuron®在化疗诱发的神经性疼痛，中度至重度癌症相关疼痛，和烧伤疼痛方面的应用。

- 市场上没有被批准用于治疗 CINP 的药物
- 目前市场上治疗CINP的药物由类固醇、抗抑郁药、抗癫痫药、阿片类药物的“标示外”使用和其他疗法等为主导
- **7 个主要市场中约 170 万 CINP 患者占有约 19 亿美元的市场规模**

疼痛管理药物市场

~57% to ~45% 的全球癌症疼痛和全球疼痛管理药物市场均由阿片类药物占领^{2, 3}



注释

1. Delveinsight 2018 年 12 月，化疗引起的周围神经病变、市场洞察、流行病学和 2018-2027 年市场预测
2. 联合市场研究 2018 年 12 月，全球癌症疼痛市场、机会分析和行业预测 2018-2025
3. LP Information 2019 年 12 月，全球疼痛管理药物市场增长 2019 -2024

临床2B期化疗诱发神经痛 (CINP-202)

- *该试验已经于2021年在韩国、新加坡、台湾、中国、美国和加拿大启动*
- 该试验将研究 Halneuron® 在单一疗程中的疗效
- 临床2B期试验将
 - ✓ 降低3期临床试验风险
并为其积累经验
 - ✓ 提供临床数据以加快
Halneuron® 进入亚洲市场

临床三期化疗诱发神经痛 监管状况

- 加拿大卫生部化疗诱发神经痛临床方案：已批准
- 美国食品和药物管理局 (FDA) 临床三期试验的特别临床方案评估 (SPA)：已批准
- 欧洲药品管理局 (EMA) 科学审查：已完成
- 心脏安全试验 (TQT研究)：成功完成

临床三期癌症相关疼痛 监管状况

- 癌症相关疼痛的特别临床方案评估 (SPA) 在准备过程中

- 威克斯的领导团队在生命科学和其他行业拥有良好的商业业绩与成功经验：

Walter Korz, MBA

首席运营官

- 在医疗保健和生命科学行业拥有超过35年的多学科经验
- 广泛的药物开发背景：临床开发、业务开发、财务、监管事务
- 曾在Chemokine Therapeutics担任药物开发副总裁，总裁兼首席执行官
- 曾任Angiotech Pharmaceuticals临床开发经理，监管类风湿性关节炎、银屑病、多发性硬化症的系统治疗临床项目
- 曾在AltaRex Corp, Biomira Research领导多年癌症研究

Abner Yong, CPA, CA

首席财务官

- 超过15年的企业财务、会计、报告、税务、财务和交易经验
- 曾在Methanex Corporation，一家纳斯达克/多伦多证券交易所上市（BBB-/Baa3）跨国化学品公司，担任高级会计和财务职位，负责全球财务、会计、预算编制
- 曾在安永交易咨询服务（E&Y）负责公司交易、债务融资、公司重组交易

Dr. Meng Zhou

生产副总裁

- 超过19年的制药行业经验，专注于药物靶向、制剂开发、分析化学、天然产物研究、产品生产和商业化
- 曾任SteriMax Inc. 研发高级总监，专注于注射剂产品开发
- 曾领导Contract Pharmaceutical Limited研发团队开发来自全球客户群的新药和仿制药项目
- 曾在Patheon Inc.、Endo Pharmaceuticals 和 ALZA Corporation（强生公司）做科研工作
- 乔治亚大学药学博士（2001），史蒂文理工学院技术管理硕士（2007），北京医科大学药物化学学士（1997）

- ✓ **Halneuron®: 非阿片类疼痛疗法**
 - 与众不同的作用机制，避免阿片类药物的副作用

- ✓ **主要适应症: 化疗引起的神经性疼痛和癌症相关疼痛**
 - 目前没有批准上市的专门用于化疗引起的神经性疼痛的治疗方法
 - 全球7个主要区域的化疗引起的神经性疼痛和癌症相关疼痛市场预计分别约为每年19亿美元¹和60亿美元²

- ✓ **经过验证的作用机制: 数十年科学研究验证的止痛机制**
 - 对化疗引起的神经性疼痛和癌症相关疼痛患者的最新试验进一步验证了止痛机制的理论研究

- ✓ **明确的监管路径: 美国药监局和加拿大卫生部批准的特别临床方案评估，为三期临床试验扫清所有障碍**
 - 拥有既定专利和制造工艺的清晰商业化途径

- ✓ **经验丰富的领导团队: 从临床到市场药物研发成功业绩**

引用文献:

1. Delveinsight December 2018, Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy, Market insights, Epidemiology and Market Forecast 2018-2027
2. Datamonitor Healthcare, Neuropathic Pain, 16 March 2018 and 17 May 2018



Halneuron[®]

一种疼痛管理的新方法