한올바이오파마㈜, 작지만 강한 글로벌 R&D 기업

2019. 8. 29

2019 대한민국 바이오 투자 콘퍼런스
KOREA BIO INVESTMENT CONFERENCE 2019

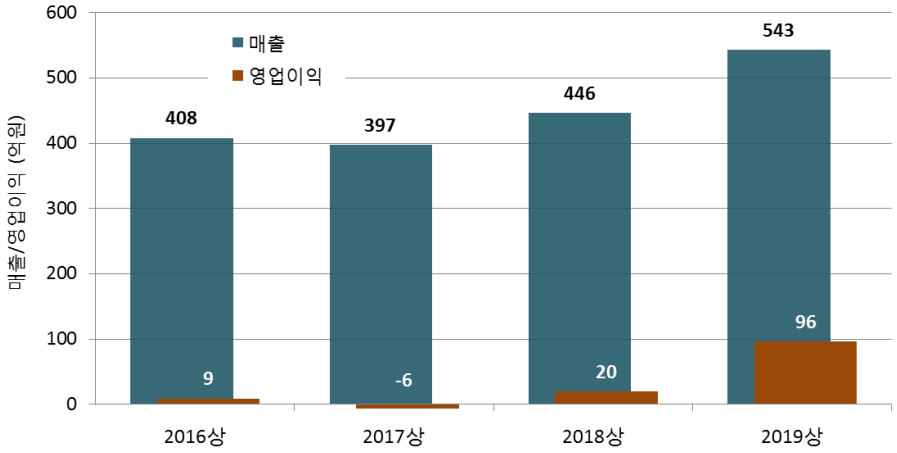
주의문(Disclaimer)

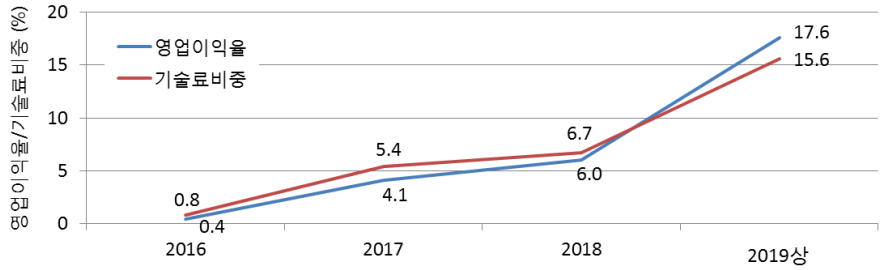
본 자료는 기관투자자와 일반투자자들을 대상으로 실시하는 당사의 IR 프리젠테이션을 통한 정보 제공의 목적으로 한올바이오파마㈜에 의해 작성되었으며, 이의 복사, 반출 또는 타인에 대한 재배포는 금지됩니다. 본 IR 프리젠테이션에의 참석은 위와 같은 제한사항 준수에 대한 동의로 간주될 것이며, 제한사항에 대한 위반은 관련 증권 법령에 대한 위반에 해당할 수 있음을 유념해 주시기 바랍니다.

본 자료에 포함된 당사의 경영실적 및 재무현황과 관련된 정보는 기업회계기준에 따라 작성되었습니다. 아울러 본 자료에 포함된 당사의 경영실적 및 재무현황, R&D 파이프라인과 관련된 '예측정보'는 개별 확인 절차를 거치지 않은 정보입니다. 이는 과거가 아닌 미래의 사건과 관련된 사항으로 당사의 향후 예상되는 경영실적 및 재무현황, R&D 파이프라인의 개발 전망을 의미하고, 표현상으로 '예상', '전망', '계획', '기대' 등과 같은 단어를 포함합니다. 위 예측정보는 향후 경영환경 변화 및 R&D 결과에 따라 본질적으로 불확실성을 내포하고 있는 바, 이러한 불확실성으로 인하여 실제 미래실적은 본 자료의 '예측실적'에 기재되거나 암시된 내용과 중대한 차이가 발생할 수 있습니다. 또한 향후 전망은 본 IR 프리젠테이션 실시일 현재의 정보를 기준으로 작성된 것이며, 향후 시장환경의 변화와 R&D 전략 수정 등에 따라 사전 별도의 고지 없이 변경될 수 있음을 양지하시기 바랍니다.

본 자료의 활용으로 인해 발생하는 손실에 대하여 당사나 당사의 대리인들은 과실이나 기타의 경우 포함하여 어떠한 책임도 부담하지 않음을 알려드립니다. 본 자료는 주식의 모집 또는 매매 및 청약을 위한 권유의 목적으로 구성되지 않았으며, 자료의 어느 부분도 관련 계약 및 약정 또는 투자 결정을 위한 기초 또는 근거가 될 수 없음을 알려드립니다.

혁신성과 안정성, 두 마리 토끼를 잡는 한올바이오파마





2019 상반기 하이라이트

◈ **전년도 상반기 대비 매출 22% 성장**
- 영업이익률 17.6% 도달

◈ **바이오신약(HL161) 마일스톤 기술료 유입**
- 기술료 매출 비중 15.6%로 증가

◈ **HL036 안구건조증 임상3상(VELOS-2) 착수**
- 미국 내 11개 임상시험 기관에서 진행 중

◈ **HL161 GO 대상 임상2상(ASCEND-GO) 착수**
- 그레이브스안병증(GO) 환자에 최초로 시도되는 임상시험

◈ **HL161 MG 대상 임상2상(ASCEND-MG) 착수**
- 중증근무력증(MG)에 처음으로 피하투여 경로로 시도되는 임상시험

한올바이오파마 바이오신약 파이프라인

구분	제품	적응증	지역	탐색	전임상	임상1	임상2	임상3	허가	파트너
면역질환 프로그램	HL036	안구건조증 (DED)	글로벌	→	→	→	→	→		대웅제약
			중국	→	→	→	→			HARBOUR BIOMED
	HL161	그레이브스안병증 (GO)	글로벌	→	→	→	→			IMMUNOVANT
		중증 근무력증 (MG)	글로벌	→	→	→	→			IMMUNOVANT
			중국	→	→	→				HARBOUR BIOMED
		용혈성 빈혈 (WAIHA)	글로벌	→	→	→	→			IMMUNOVANT
		시신경 척수염 (NMO)	중국	→	→	→				HARBOUR BIOMED
		특발성 자반증 (ITP)	중국	→	→	→				HARBOUR BIOMED
	HL189	비감염성 포도막염 (Non-infectious uveitis)		→	→					
	HL190	황반변성 (wAMD)		→						
항암 프로그램	IM156	대사조절 항암제	한국	→	→	→				ImmunoMet
	HL186	면역항암항체 Combi. Therapy		→						대웅제약
	HL187	면역항암항체 Combi. Therapy		→						대웅제약

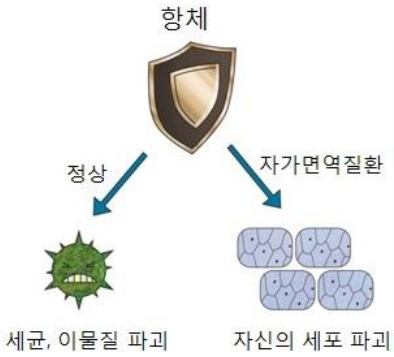
한올의 면역질환 프로그램

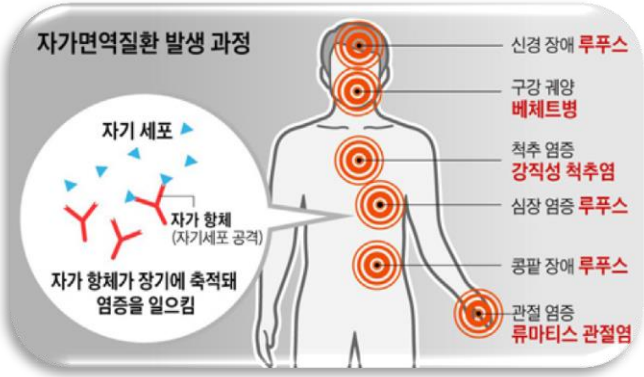
- ✓ **HL161 자가면역질환 항체신약**
- ✓ HL036 안구건조증 바이오신약
- ✓ HL189 비감염성 포도막염 바이오신약

Batoclimab
Antibody-clearing antibody

병원성 자가항체에 의한 자가면역질환

- 세균, 바이러스 등 외부 침입자로부터 내 몸을 방어해야 할 항체가 반대로 자기 자신의 몸을 공격하는 병
- 자가항체가 몸의 어느 부위를 공격하는가에 따라 증세가 다양하게 나타나 100여 가지 질병으로 구분됨.
- 원인은 분명하지 않지만 유전적, 환경적, 호르몬 등의 요소가 결합되어 있는 것으로 알려져 있음.
- 여성이 남성에 비해 4배 정도 많으며, 유럽과 북미의 경우 전체 인구의 5%가 자가면역질환을 가지고 있음.

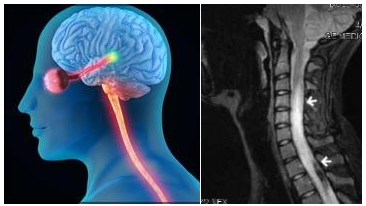




병원성 자가항체에 의한 자가면역질환의 예

시신경척수염 (NMO)

- 자가항체가 시신경과 척수를 손상시켜 시력상실과 사지마비 유발



천포창 (Pemphigus vulgaris)

- 자가항체가 피부세포를 공격하여 피부가 벗겨지는 면역질환

중증 근무력증 (Myasthenia gravis)

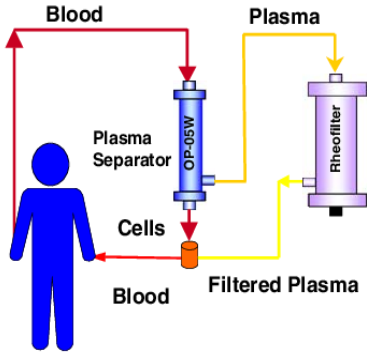
- 자가항체가 근육세포를 공격해 신경신호를 못 받게 함으로써 근육수축의 장애를 유발하는 면역질환

현재의 치료방법: Medical Unmet Needs

- **1차 약제: High dose steroid and/or immunosuppressants**
- **2차 치료: Plasmapheresis and/or Intravenous immunoglobulin (IVIg)**

Plasmapheresis (혈장분리반출술)

- 혈액을 체외로 빼내 물리적으로 자가항체를 제거한 후 다시 넣어주는 시술
- 단점: 고비용, 고위험, 단기적 효과, 빠른 Rebound



IVIg (면역글로불린 정주요법)

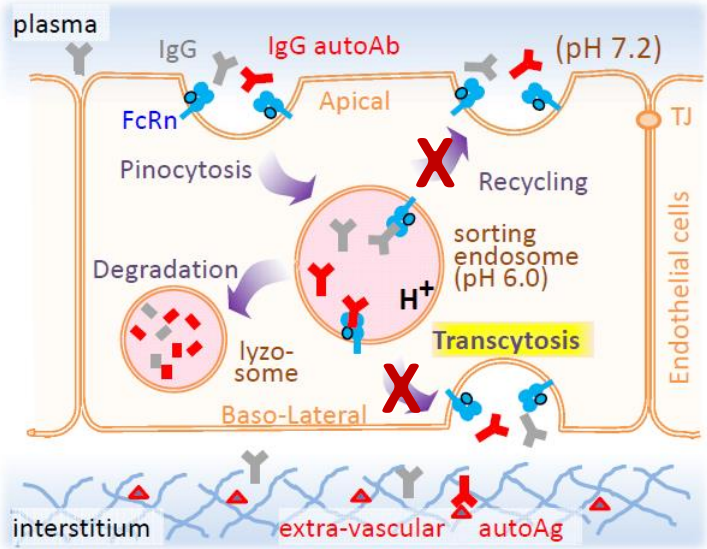
- 혈액에서 분리한 면역글로불린을 대량으로 정맥주사하여 자가항체를 희석시켜 증세를 완화시키는 방법
- 단점: 고비용, 제한적 효과, 부작용 (뇌수막염, 급성신부전, 쇼크)

HL161의 작용기전: 항체로 항체를 다스린다, 以夷制夷

FcRn Blocking →

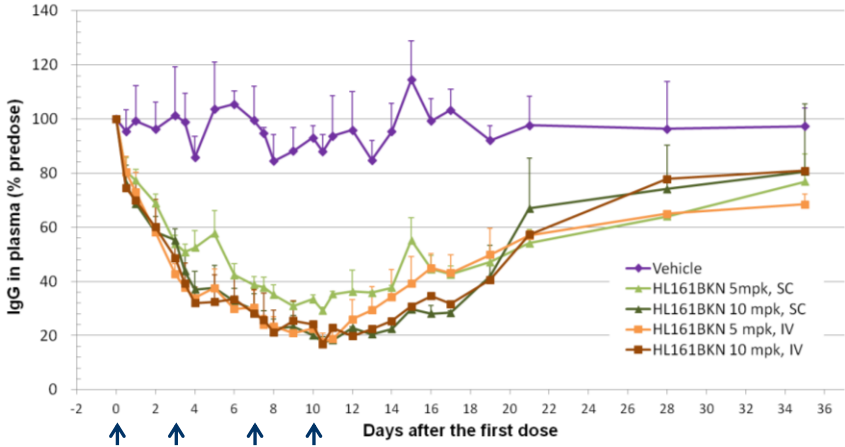
1) IgG Recycling 억제 → IgG Catabolism 증가

2) Transcytosis 억제 → 자가항체 조직확산 억제



Dr. Borza, D.B..

원숭이에서 HL161에 의한 혈액 내 IgG 농도 변화

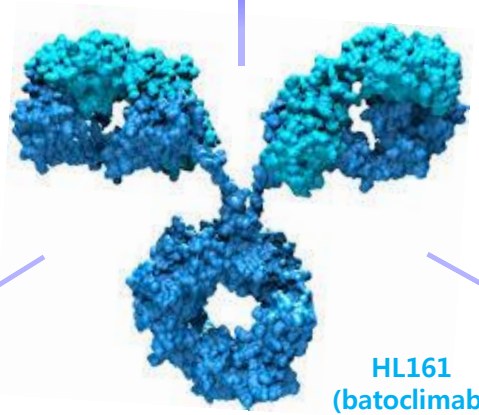


HL161: First- & Best-in-Class Anti-FcRn mAb

SC injection formulation
Fast and minimally invasive
at-home administration
Convenient fixed dosing regimen

Fully human IgG1
with the highest homology to
human germline sequence
(HC 92% / LC 98%)
Low risk of immunogenicity

Highly potent and clinically meaningful IgG reduction
63~78% after 4 weekly SC doses



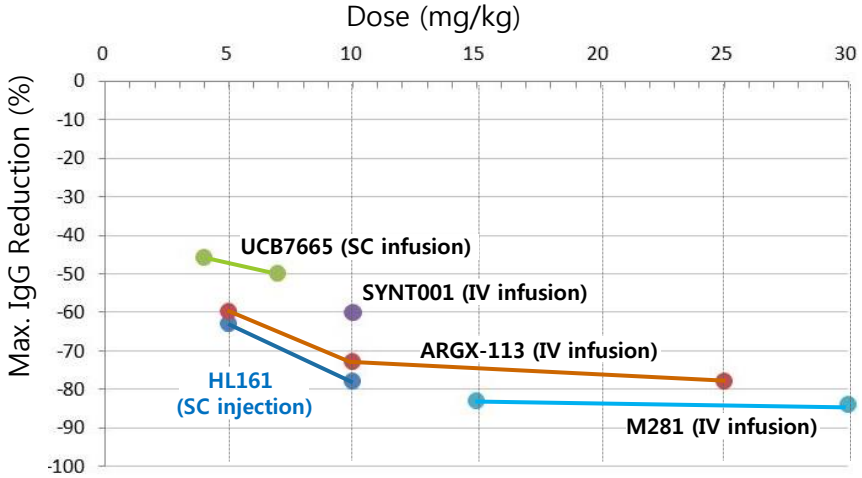
HL161
(batoclimab)

Fc-engineered to eliminate effector function
Low potential for unintended immune responses

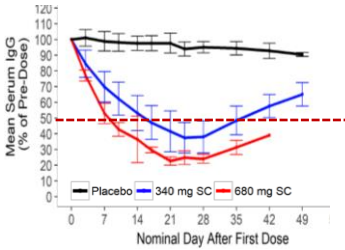
Superior safety profile
Lowest ADA response
Less headaches/GI adverse events than competitors

Strong global alliances
to leverage clinical data sharing in multiple indications

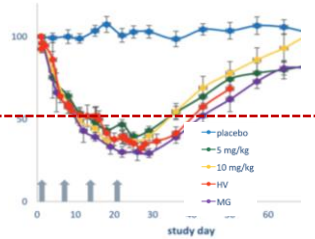
Competitive Landscape: IgG Reduction Profiles in Human



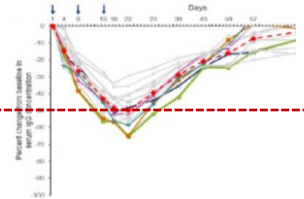
HL161
(P1 MAD cohorts)



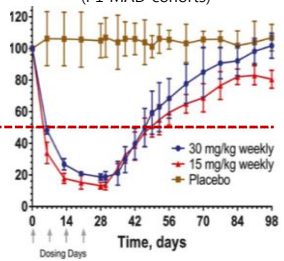
ARGX-113
(P1 MAD cohorts)



UCB7665
(P2 in ITP cohorts)



M281
(P1 MAD cohorts)



HL161: Designed for Convenient SC Injection

HL161

Subcutaneous Injection

<1 minute

Alternative Approaches

Subcutaneous Infusion

30-60 minutes

Intravenous Infusion

Potentially hours

HL161/IMVT-1401 글로벌 임상2상 현황 및 계획

HANALL BIOPHARMA 한올바이오파마 | 주

Graves' Ophthalmopathy, GO (그레이브스 안병증)

- **First- & Best-in-class in GO**
  → GO 적응증에 최초로 개발되는 신약,
  미국 내 환자수 약 2만 명,
  현재까지 GO에 허가된 의약품 없음

- **Phase 2a (ASCEND-GO1) Study**
  (ClinicalTrials.gov Id.: **NCT03922321**)
  - Actual Study Start Date: Apr. 22, 2019
  - Est. Primary Completion Date: Dec. 2019
  - Est. Study Completion Date: Mar. 2020

- **Phase 2b (ASCEND-GO2) Study**
  (ClinicalTrials.gov Id.: **NCT03938545**)
  - Est. Study Start Date: May 2019
  - Est. Primary Completion Date: Jun. 2020
  - Est. Study Completion Date: Sep. 2020

Myasthenia Gravis, MG (중증근무력증)

- **Best-in-class in MG**
  → 피하주사(SC injection) 제품으로 가장
  먼저 임상2상 진입
  (경쟁사는 IV infusion 또는 SC infusion)

- **High unmet medical need**
  → 환자들은 증상 개선 뿐만 아니라
  삶의 질을 높일 수 있는 치료제 원함,
  미국 내 환자수 약 6만명

- **Phase 2a (ASCEND-MG) Study**
  (ClinicalTrials.gov Id.: **NCT03863080**)
  - Actual Study Start Date: May 21, 2019
  - Est. Primary Completion Date: Dec. 2019
  - Est. Study Completion Date: Feb. 2020

Warm Autoimmune Hemolytic Anemia, WAIHA (용혈성 빈혈)

Neuromyelitis Optica (시신경 척수염)

Idiopathic Thrombocytopenia Purpura, ITP (특발성혈소판감소증)

New first entry indication XXXX

Market Potential of Anti-FcRn Therapeutics

Myasthenia Gravis (MG)	**Graves' Ophthalmopathy (GO)**	**Warm Autoimmune Hemolytic Anemia (WAIHA)**
Neuromyelitis Optica (NMO)	Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP)	Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP)
Guillain-Barré Syndrome (GBS)	Pemphigus Vulgaris (PV)	PLA2R+ Membranous Nephropathy

Additional IgG-mediated autoimmune diseases

"We think **the market opportunity for anti-FcRn therapies is substantial** and believe it could be **as large as ~$20 billion** for a select group of orphan indications where IVIg/PLEX are already used.
We think our ~$20 billion market opportunity for the anti-FcRn class **could be conservative** since our analysis is not exhaustive for all IgG mediated autoimmune diseases."

- Stifel Industry Update, Sep. 13, 2018 -

한올의 면역질환 프로그램

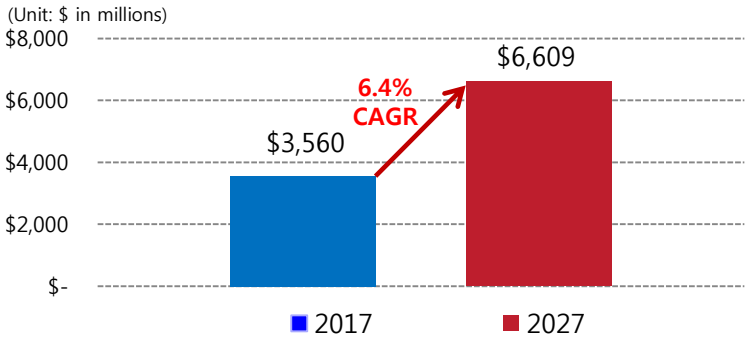
- ✓ HL161 자가면역질환 항체신약
- ✓ **HL036 안구건조증 바이오신약**
- ✓ HL189 비감염성 포도막염 바이오신약

Tanfanercept
TNF-neutralizing peptide molecule

안구건조증 (Dry Eye Disease)

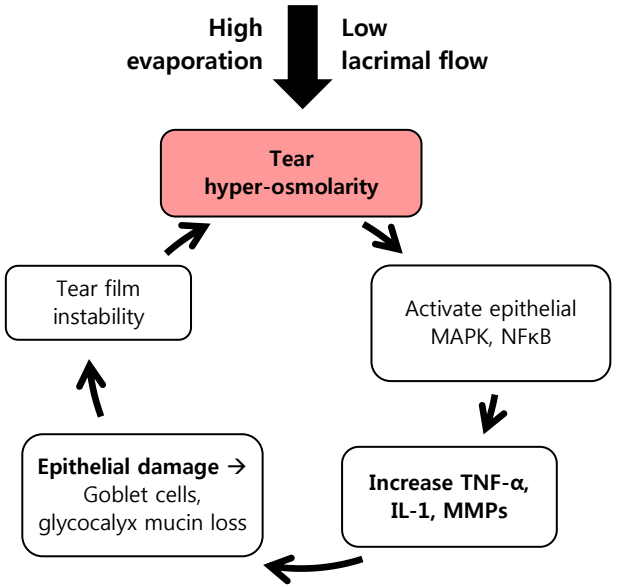
- **정의:** 눈물이 부족하거나 과도하게 증발하여 눈물 구성성분의 균형이 깨지고 삼투압이 증가하여 안구 표면이 손상되고 눈이 시리고 자극감, 이물감, 건조감 같은 자극증상을 느끼게 되는 눈의 질환
- **유병률:** 인구의 5~6%가 영향 받고, 0.4~0.5%가 DED로 진단됨, 폐경기 이후 여성 유병율은 7.8%
- **원인:** 노화, 여성호르몬 감소, 관절염이나 쇼그렌 증후군과 같은 동반질환, 부교감신경 차단제, 항히스타민제, 베타차단제, 수면제, 피임약 등과 같은 약물복용, 갑상선 질환, 만성결막염, 환경적 요인 등

Global market for dry eye disease treatment



(Source) Future Market Insights 2017

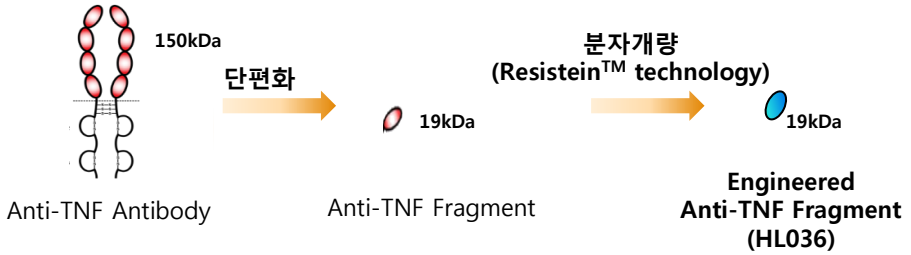
건성안 (Dry eye disease)
(Keratoconjunctivitis sicca, KCS)



HL036 점안액 (Anti-TNF 바이오신약)

- **HL036 개요**
  - **국소투여에 최적화된 Anti-TNF 단백질**
  - **HL036의 특징**
    1) TNF 중화능력 260배 증가
    2) 크기축소로 분자밀도 8배 증가
    3) 탁월한 조직분포/잔류 능력
    4) 대장균을 이용한 저가 생산
  - 점안액으로 투여시 안구건조증과 황반변성, 포도막염 동물모델 실험에서 효력 확인

HL036 분자개량 과정



- **Target 질환**

  안구건조증, 포도막염, 황반변성, 당뇨병성망막증 등

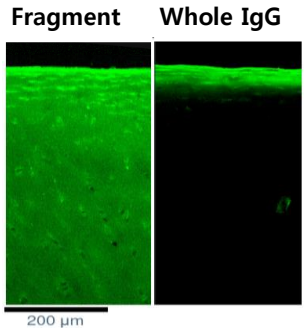
VELOS study

*Velos (Greek: Βέλος) is a Greek word meaning **"arrow".***

VELOS-1:
A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Masked and Placebo-Controlled Study Evaluating the **E**fficacy of Two Concentrations (0.10%, 0.25%) of H**L**036 **O**phthalmic **S**olution Compared to Placebo in Subjects With Dry Eye

VELOS-2:
A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double–Masked and Placebo–Controlled Study Evaluating the **E**fficacy and Safety of 0.25% H**L**036 **O**phthalmic **S**olution Compared to Placebo in Subjects with Dry Eye

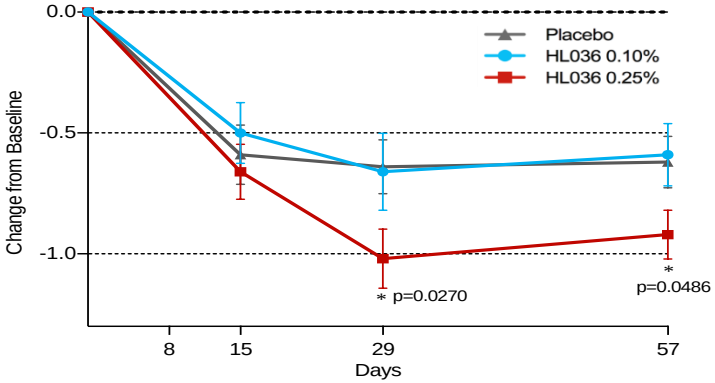
분자크기에 따른 조직분포율 차이



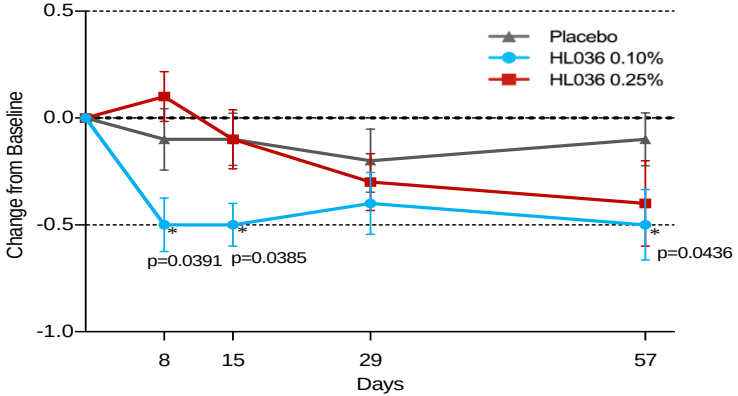
임상2상(VELOS-1 study)에서 Sign/Symptom 모두 유의성 확인

ICSS, Inferior Corneal Staining Score
ODS, Ocular Discomfort Score

[Sign: 의사가 측정하는 객관적 지표]
ICSS Change in CAE (Pre-to-Post CAE)



[Symptom: 환자가 느끼는 주관적 지표]
Ocular Discomfort Score (Pre-CAE)

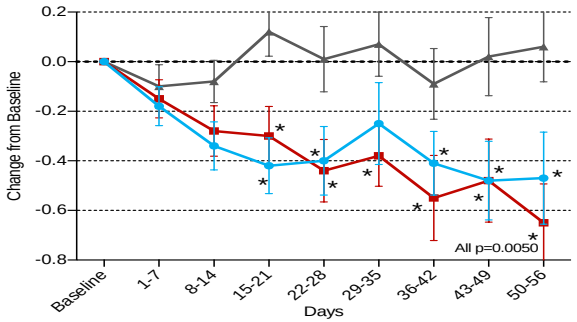


✓ **건조환경에서 각막을 보호하는(각막 손상을 억제하는) 임상적 효과**를 확인하는 ICSS 변화량 지표에서 HL036 0.25% 점안액은 투약 4주부터 유의적인 효과를 보임

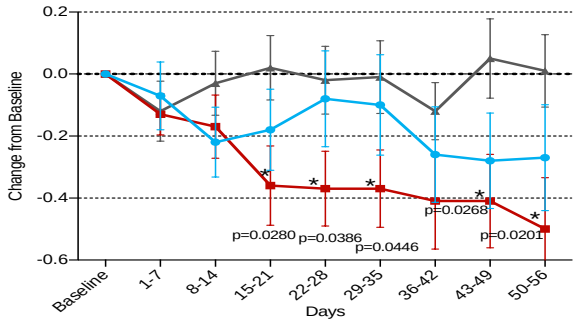
✓ **환자가 느끼는 건성안 증후(symptom)**를 측정하는 ODS 지표에서 HL036 0.10% 점안액은 투약 1주 후 부터 유의적인 효과를 보임. HL036 0.25% 점안액은 8주 시점에 증후 개선 효과가 보임.

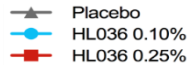
환경변화에 민감한 환자에서 더욱 뚜렷한 Symptom 개선

타는 느낌 (Burning)

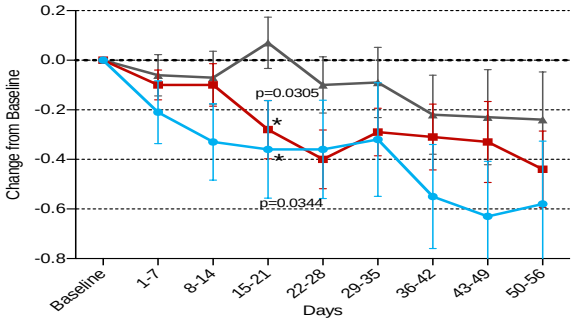


찌르는 느낌 (Stinging)

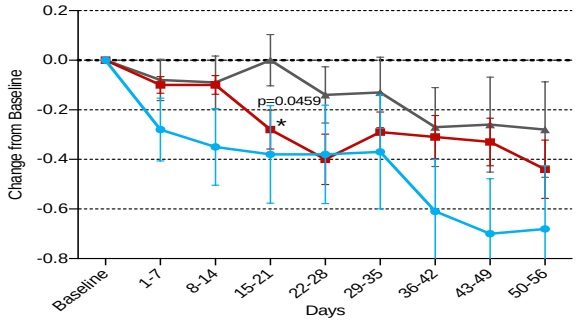




건조감 (Dryness)



가장 불편한 증세 (Worst symptom)



임상2상(VELOS-1 Study)에서 확인된 HL036의 차별점

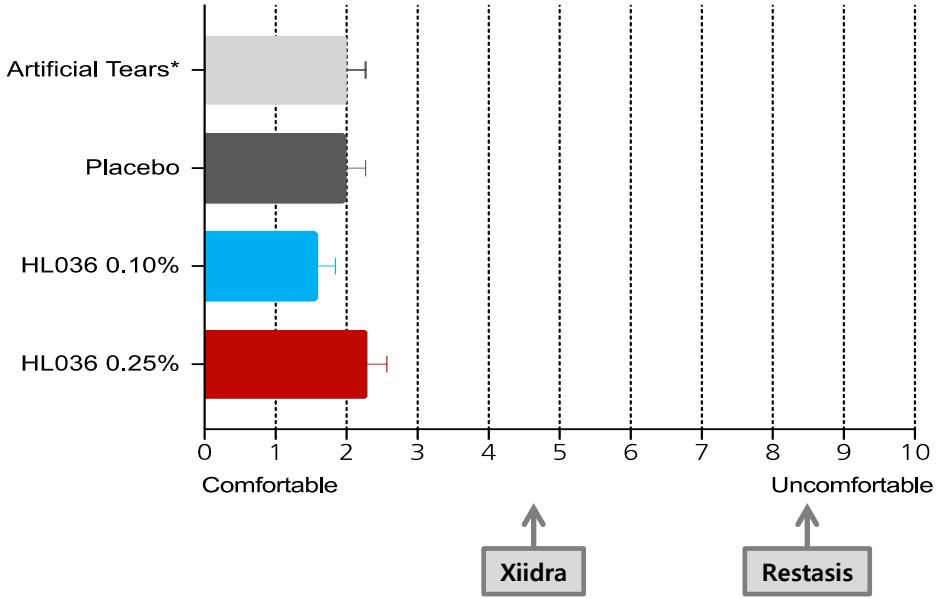
■ 기존 치료제 대비 HL036의 장점

- **높은 임상적 효과**
  - → 임상2상 결과, **객관적 증후(Sign)과 주관적 증세(Symptom) 모두에서** 유의적인 개선
  - → 유사한 프로토콜로 시험했던 경쟁품 임상2상 결과와 비교하여 **월등한 효과임**

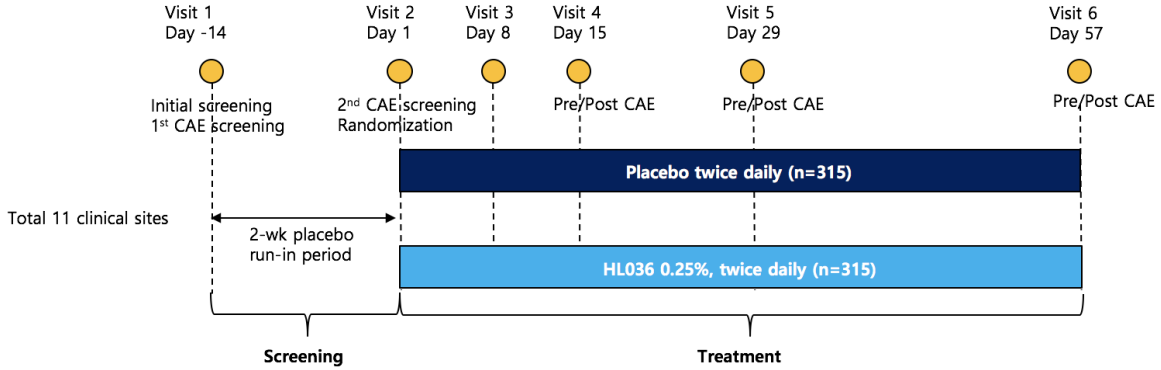
- **빠른 약효 발현**
  - → HL036은 **1일 2회 8주 점안** 투약에서 효과 확인
  - → [참고] Restasis 표준용법은 1일 2회 42주 점안
    Xiidra 표준용법은 1일 2회 12주 점안

- **편안하고 이물감 없는 투약 편이성**
  - → HL036은 점안 시 환자가 느끼는 불편감이 경쟁품 대비 월등히 낮음 (인공눈물과 비슷한 수준)

Drop Comfort Scale (DCS): 점안 시 불편감 측정 지표



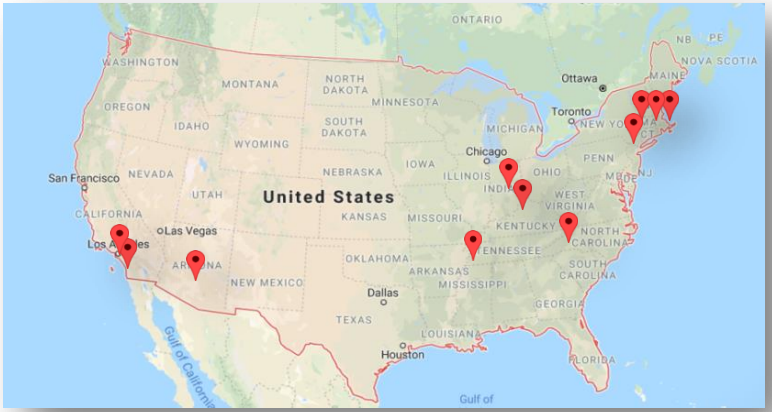
HL036 점안액 안구건조증 임상3상(VELOS-2 study) 진행사항



● VELOS-2 시험 개요

- 안구건조증 환자 대상 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 다기관 임상시험
- Study group: 1) HL036 2.5mg/ml, 1일 2회 8주간 점안 (315명)
  2) Placebo, 1일 2회 8주간 점안 (315명)
- Objectives: 위약 대비 0.25% HL036 점안액의 안전성 및 효능 비교
- Duration: 10주 (2주 스크리닝 + 8주 투약)
- Primary endpoints: [Sign] Inferior corneal staining score (ICSS)
  [Symptom] Ocular discomfort score (ODS)
- Mar. 2019 - 첫 환자 투약(FPFV), Dec. 2019 - Top-line 결과 도출

→ 331 patients (52.5%) randomized (as of July)

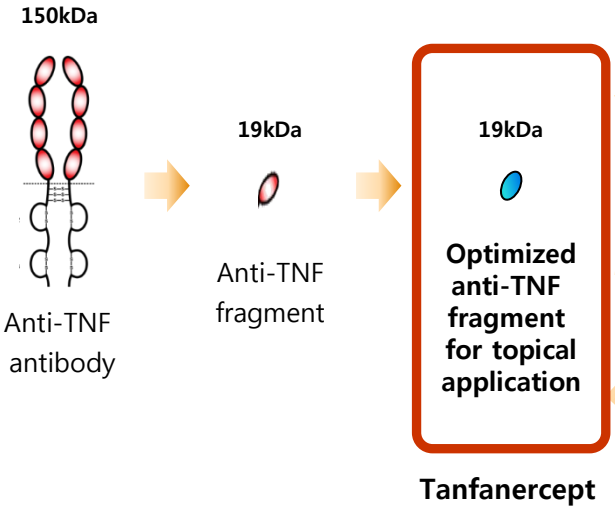


한올의 면역질환 프로그램

- ✓ HL161 자가면역질환 항체신약
- ✓ HL036 안구건조증 바이오신약
- ✓ **HL189 비감염성 포도막염 바이오신약**

Tanfanercept
TNF-neutralizing peptide molecule

Tanfanercept 제품다양화 및 적응증 확대 계획



HL036, 점안제 (대웅제약 공동개발 중)

➢ 안구전면부 질환: 안구건조증, 결막염

- 2018 3Q, 미국 임상2상 완료
- 2018 4Q, 미국 임상3상 IND 제출
- 2019 1Q, 미국 임상3상 착수

HL189, IVT 주사제

➢ 안구후면부 질환: 포도막염, 황반변성

- 2019 3Q, PK 및 비임상 독성시험 완료
- 2019 4Q, 임상1상 IND 제출

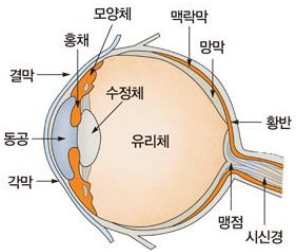
HL190, 고농도 특수점안제

➢ 안구후면부 질환: 포도막염, 황반변성, 당뇨망막증

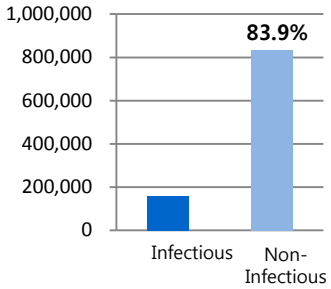
- 2019 2Q, 고농도 흡수촉진 점안제제 개발
- 2020 1Q, PK 및 비임상 독성시험 완료
- 2020 2Q, 임상1상 IND 제출

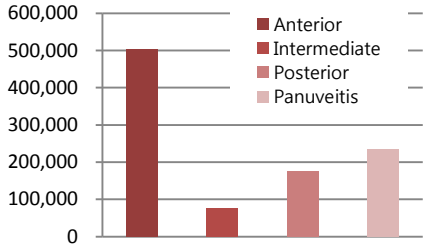
비감염성 포도막염 (Non-Infectious Uveitis)

- **포도막은 홍채, 모양체, 맥락막으로 구성**된 막으로 공막과 망막 사이의 포도껍질 형태 막임
- 포도막에는 혈관이 분포하여 눈에 영양을 공급기 때문에 이곳에 염증이 생기면 주변 망막, 공막은 물론 수정체, 각막 등 눈의 중요 부분 손상으로 시력저하, 실명까지도 초래할 수 있음. **(미국의 경우 실명원인의 10~20%는 포도막염)**
- 병인에 따라 세균 등 감염성 물질에 의한 감염성과 **자가면역 등의 원인에 의한 비감염성 포도막염**으로 구분
- **기존 치료제 및 한계점**
  - **스테로이드(국소/전신) 또는 면역억제제:** moderate-to-severe 환자에서 치료 효과 낮고 장기간 사용시 부작용이 심함
  - **Humira (Anti-TNF antibody):** 효과 대비 높은 비용, 고용량 전신투여에 따른 systemic side effect, 잦은 주사에 의한 환자 불편



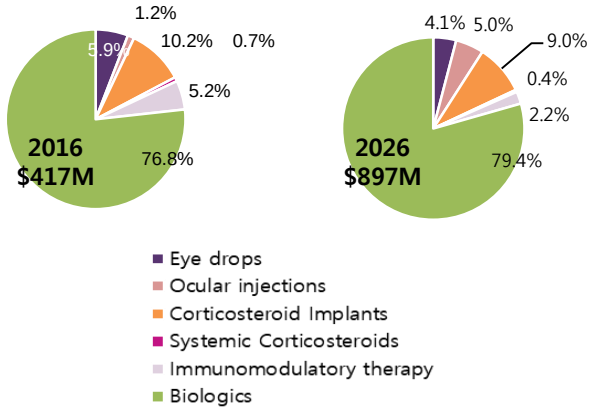
- **포도막염 유병률 (주요 7개국 환자수)**





Ref.) Global Data 2017: Opportunity Analyzer: Uveitis

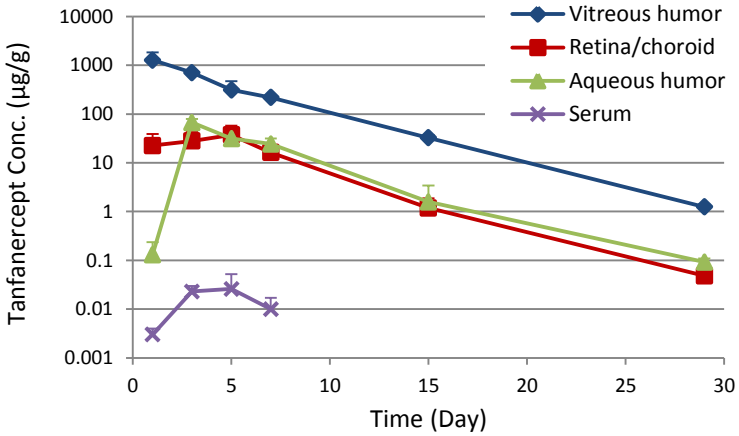
- **포도막염 시장 규모**



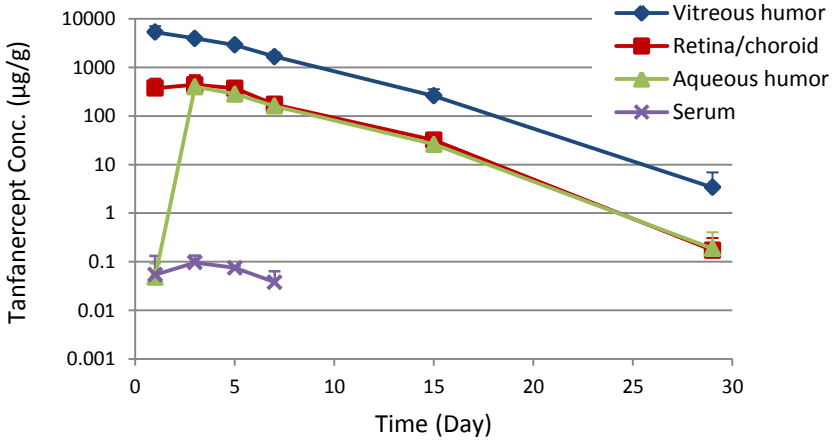
Rabbit에서 IVT Injection에 의한 Ocular PK Study

- ✓ **Efficient ocular distribution** (vitreous humor, retina, choroid, aqueous humor)
- ✓ **Long retention in ocular compartment**
  : Similar PK to Fab fragment (such as Lucentis) → Potentially less frequent dose (≥ every 8wk)
- ✓ **Very low systemic exposure**

Tanfanercept (1.5mg/eye)



Tanfanercept (7.5mg/eye)



Upcoming 2019 Milestones

Date	Event	Partners
Mar. 2019	**HL036 VELOS-2 study (안구건조증 미국 임상3상) 개시**	HANALL BIOPHARMA
Apr. 2019	ARVO[1] 2019 Annual Meeting에서 HL036 미국 임상2상 결과 발표	HANALL BIOPHARMA
May 2019	AAN[2] 2019 Annual Meeting에서 HL161/RVT-1401 임상1상 결과 발표	IMMUNOVANT
Q2 2019	**HL161/RVT-1401, MG/GO 글로벌 임상2상 개시**	IMMUNOVANT
Q3 2019	**HL036/HBM9036 안구건조증 중국 임상2상 Top-line 결과 도출**	HARBOUR BIOMED
Q4 2019	HL161/RVT-1401, WAIHA 글로벌 임상2상 개시	IMMUNOVANT
Q4 2019	**HL161/HBM9161, MG/NMO/ITP 중국 임상2상 개시**	HARBOUR BIOMED
Q4 2019	**HL036 안구건조증 미국 임상3상 (VELOS-2 study) Top-line 결과 도출**	HANALL BIOPHARMA

[1]ARVO, The Association for Research in Vision and Ophthalmology; [2]AAN, American Academy of Neurology

IR Contact

한올바이오파마 경영기획팀
장준석 과장
Tel) 02-2204-1901
E-mail) jangjunseok@hanall.co.kr

이 종목의 더 많은 IR정보 확인하기

IR GO 주주와 기업을 연결하고 응원합니다.