



TPD²: 이중 정밀 표적 단백질 분해 접근법

Dual-Precision Targeted Protein Degradation
DAC (Degradar-Antibody Conjugates)

일시: 2024년 11월

본 프레젠테이션에는 오름테라퓨틱(Orum Therapeutics, Inc., 이하 '오름')의 현재 기대와 믿음에 기반한 장래 예측이 포함되어 있습니다. 본 프레젠테이션은 사용 가능한 항체의 잠재적 범위와 관련된 내용을 포함하나 이에 국한되지 않으며 예상에 따른 내용도 포함되어 있습니다. 오름의 제품 및 기술에 대한 잠재적 시장, 제품 후보의 치료 잠재력 및 상업적 가능성, 다중 플랫폼 개발 및 확장, 임상시험용 신약 신청 가능성 및 오름의 파이프라인에 대한 기대, 임상시험 설계 및 임상과 비임상 연구 결과, 특허 보호, 예상 지출 및 향후 적절한 자금 조달의 가능성 등은 장래에 대한 예측 사항입니다. 이러한 장래에 대한 예측은 발표일 현재 경영진의 기대와 가정을 기반으로 하나 많은 위험과 불확실성에 영향을 받으므로, 실제 결과는 이러한 예측과 다를 수 있습니다. 여기서의 위험과 불확실성에는 코로나19 팬데믹과 같이 예측 불가능하며 급변하는 재난을 포함하나 이에만 국한되지는 않으며 연구 및 개발 활동의 성공 여부에 대한 불확실성, 안전 문제나 부정적인 결과를 포함한 임상시험 관련 위험, 대체 요법과의 경쟁, 지적 재산 침해 위험, 제품 후보의 상용화 실패 위험, 자금 조달 위험, 핵심 직원의 채용 및 유지 실패 위험, 시장 및 경제 상황의 변동, 의료 개혁 및 가격과 관련된 위험 등을 모두 포함합니다. 본 프레젠테이션의 장래 예측은 발표일 현재를 기준으로 한 것이며, 오름은 이러한 내용을 추후에 업데이트하거나 수정할 의무가 없으므로 투자자께서는 본 프레젠테이션에 포함된 장래 예측에 지나치게 의존하지 않도록 주의하시기 바랍니다. 또한 본 프레젠테이션의 내용 중에는 오름의 비공개 정보가 포함되어 있으므로, 반드시 기밀로 유지하여 주시기 바랍니다.

Contents



ORUM
THERAPEUTICS

I. 회사 개요

II. 기술 플랫폼 및 파이프라인

- 신약 개발 현황 - ADC와 TPD
- 오름의 DAC (Degradable-Antibody Conjugates) 접근법 TPD²
 - TPD²-GSPT1 플랫폼
 - TPD²-PROTA_b 플랫폼

III. 핵심역량 및 사업모델

ADC와 TPD의 융합 플랫폼(DAC, Degradable-Antibody Conjugates)을 통한 혁신 항암제 중심의 연구 개발

회사	오름테라퓨틱(주)
대표자	이승주
사무실 소재지 (인력)	본 사: 대전광역시 유성구 문지로 218-25 1층, 2층 (21명) 자회사: 1050 Waltham St, Suite 101, Lexington, MA, USA (21명)
설립일	2016.08.17
사업분야	ADC와 TPD의 융합을 통한 항암제 중심 신약개발
주요 재무실적 및 현황 (2023년, 별도)	매출액: 1,354 억원 영업이익: 979 억원 보유현금: 1,241 억원 (2023년말 기준)
임직원 수 (24' 9월 기준)	42명 (미국 보스톤 자회사 포함, 연구인력 61%)



대전과 보스턴, 두개의 연구소가 시차를 뛰어넘어
프로젝트 기반으로 활발한 협력





세계 최초로 ADC(항체약물접합체)와 TPD(단백질 분해제)를 융합하여 임상 진입한 바이오텍



오름의 DAC 미국 FDA IND 2건 통과 (ORM-5029, ORM-6151)



혁신적 기술을 탑재한 DAC관련 플랫폼 독자적 개발 (GSPT1, PROTA6 등)



글로벌 제약사에 기술이전 총 2건을 완료 - BMS와 Vertex



벤처 펀딩 및 기술이전 계약을 통해 약 **2,800억원** 확보



글로벌 바이오텍 도약을 위한 상장 절차 진행

Contents



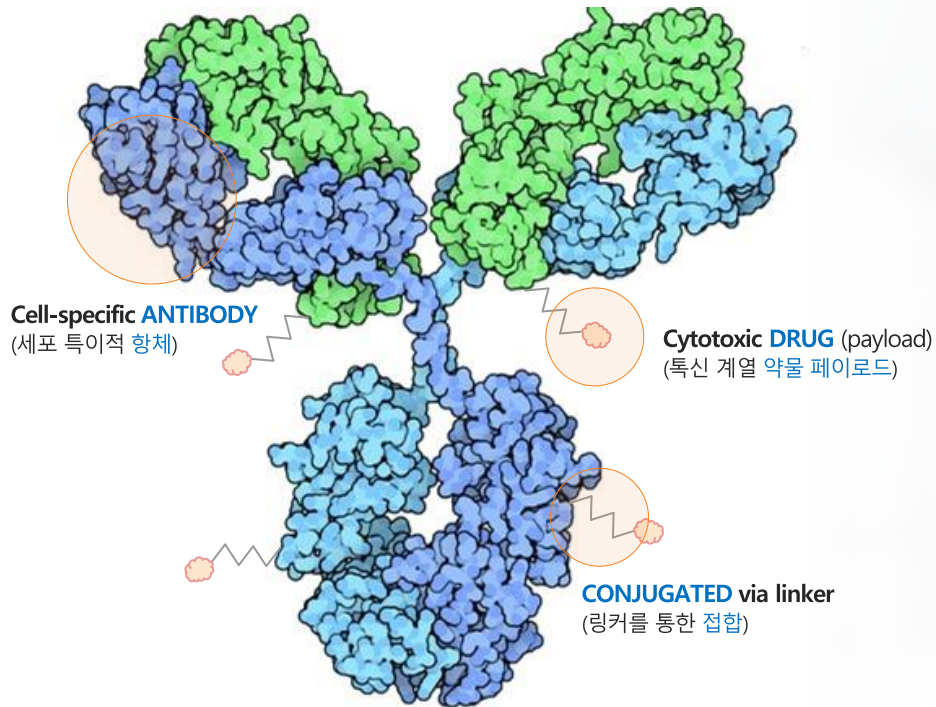
ORUM
THERAPEUTICS

I. 회사 개요

II. 기술 플랫폼 및 파이프라인

- 신약 개발 현황 - ADC와 TPD
- 오름의 DAC (Degradable-Antibody Conjugates) 접근법 - TPD²
 - TPD²-GSPT1 플랫폼
 - TPD²-PROTA_b 플랫폼

III. 핵심역량 및 사업모델



✓ Antibody-Drug Conjugates (항체-약물 접합체)

특정한 세포에 원하는 약물을 전달하는 플랫폼

🎯 드론처럼 국소적으로 약물 전달 가능

🎯 암세포를 죽이는 강력한 독신 우주 페이로드

🎯 기존 치료제보다 더 효과적이고 안전한 차세대 항암제

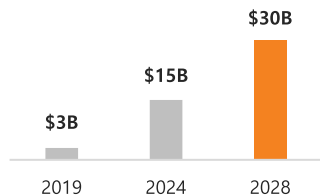
ADC가 특신 기반 항암제를 대체하고 있음

ADC는 기존 표준요법 항암제들에 보이는 내성의 **대안 치료를 넘어서 표준요법 치료제로 자리 잡을 수 있을 만큼 빠르게 발전 중**

연평균 약 **25%** 성장

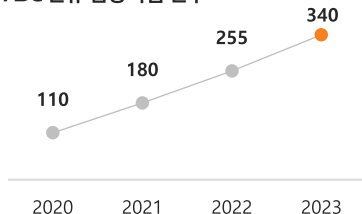
2028년 기준 **\$30B** 수준의 시장 형성 예상

ADC 시장 성장 전망



출처: Evaluate

ADC 신규 임상시험 건수

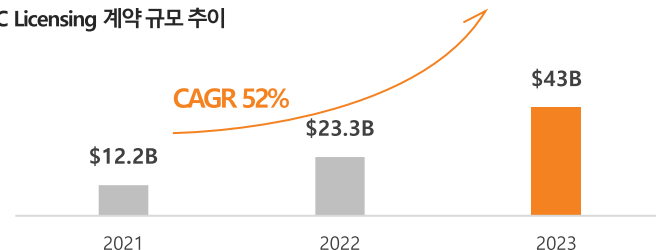


출처: Beacon

2023 바이오시장 속 글로벌 제약사 관심사,

제약 라이선싱 규모의 **30%**가 ADC 관련 계약

ADC Licensing 계약규모 추이



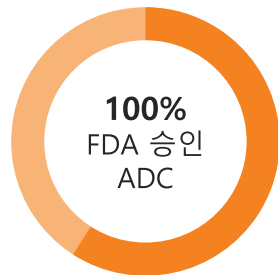
출처: Dealforma

2023년 이후
글로벌 제약사
ADC 기술이전
계약 현황

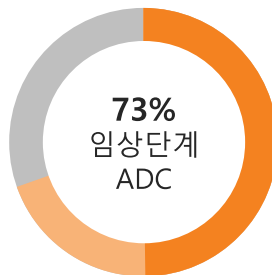


✓ 튜블린 저해제 또는 DNA 손상제 계열의 독신 계열 페이로드 사용 비율

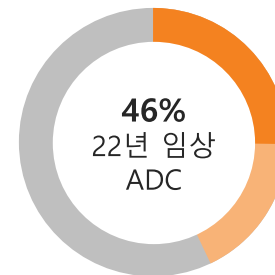
- **Tubulin inhibitor (58%)**
Adcetris, Kadcyla, Polivy, Padcev, Blenrep, Tivdak, Elahere
- **DNA damaging agent (42%)**
Mylotarg, Besponsa, Enhertu, Trodelvy, Zynlonta



- **Tubulin inhibitor (51%)**
- **DNA damaging agent (22%)**
- **Others (27%)**



- **Tubulin inhibitor (25%)**
- **DNA damaging agent (21%)**
- **Others (54%)**

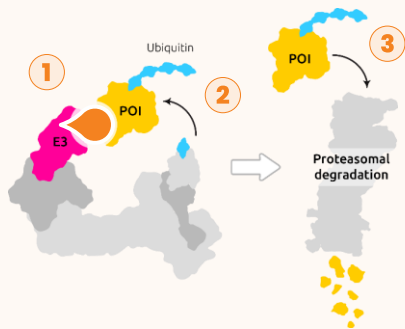


🕒 한정된 기전의 페이로드에 대한 선천적/후천적 내성 한계를 극복하고 종양 표적에 더 적합한 새로운 페이로드 개발 필요

🕒 최근 ADC에 사용되는 페이로드의 다양성이 증가하고 있음 (예: Targeted Protein Degradation)

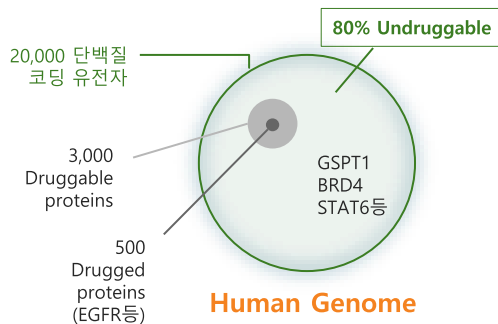
TPD(표적단백질분해제) – 단백질 분해제는 1:N으로 표적 제거 (일반 합성신약은 1:1로 저해)

표적단백질 분해 작용기전



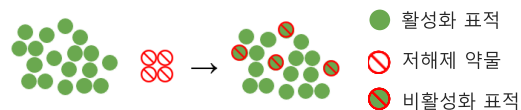
- 1 E3 라이게이즈와 표적단백질(POI) 간의 물리적 결합 유도
- 2 표적단백질의 유비퀴틴화 유도
- 3 유비퀴틴 표지된 단백질의 분해

Undruggable target 에 대한 약물 개발 가능



- ☉ 표적 저해제로 접근 불가능한 (Undruggable) 표적 단백질을 분해하여 개발 가능한 약물
→ 표적 범위를 획기적으로 넓힐 수 있음

촉매 기반의 우수한 효능



기존 약물 1개는 표적 1개만 비활성화



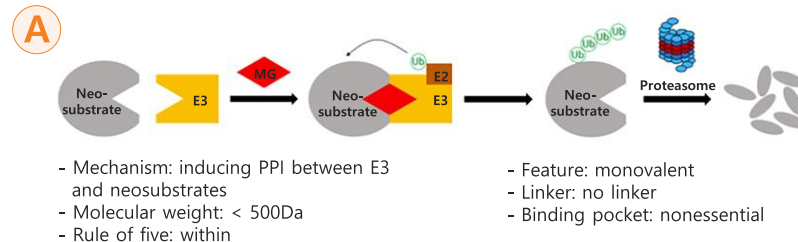
분해제 약물 1개는 표적 다수를 연속적으로 제거

- ☉ 한 분자가 반복적으로 반응에 참여하는 촉매와 같은 역할로 저해제 기반 약물 대비
→ 1. 우수한 효능 2. 적은 용량 투여

TPD 중 대표적인 종류는 분자접착(MG) 분해제와 이중기능성 분자분해제

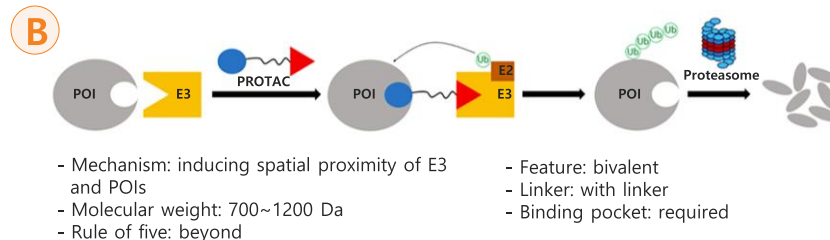
✓ A 분자접착 (Molecular Glue, MG) 분해제

- ☉ 표적 단백질과 E3 리가제 사이의 단백질-단백질 상호작용을 유도하여 표적의 유비퀴틴화 및 분해를 유도하는 저분자 물질
- ☉ 분자 접착제에는 PROTAC[®]과 달리 뚜렷한 링커 영역이 없음



✓ B 이중기능성 분자분해제 (Heterobifunctional molecule degrader)

- ☉ 대표 : Proteolysis-Targeting Chimeras (PROTAC[®])
- ☉ 표적 단백질을 E3 리가제에 근접하게 하여 표적의 유비퀴틴화 및 후속 프로테아좀 분해를 유도하는 방식으로 작동



Source: Novel approaches to targeted protein degradation technologies in drug discovery. Yu Xue a, Andrew A Bolinger a, Jia Zhou a,*

TPD 약물의 정상 조직과 질병 조직 간의 선택성 부족 - 독성 위험성 높음



조직선택성 부족

대부분 경구용으로 개발되어
정상 조직에도 침투 가능



짧은 반감기

경구용 약물의 특징



낮은 세포 침투율

일부 PROTAC 등은 세포 안으로
투과하게 디자인 하는 것이 까다로움

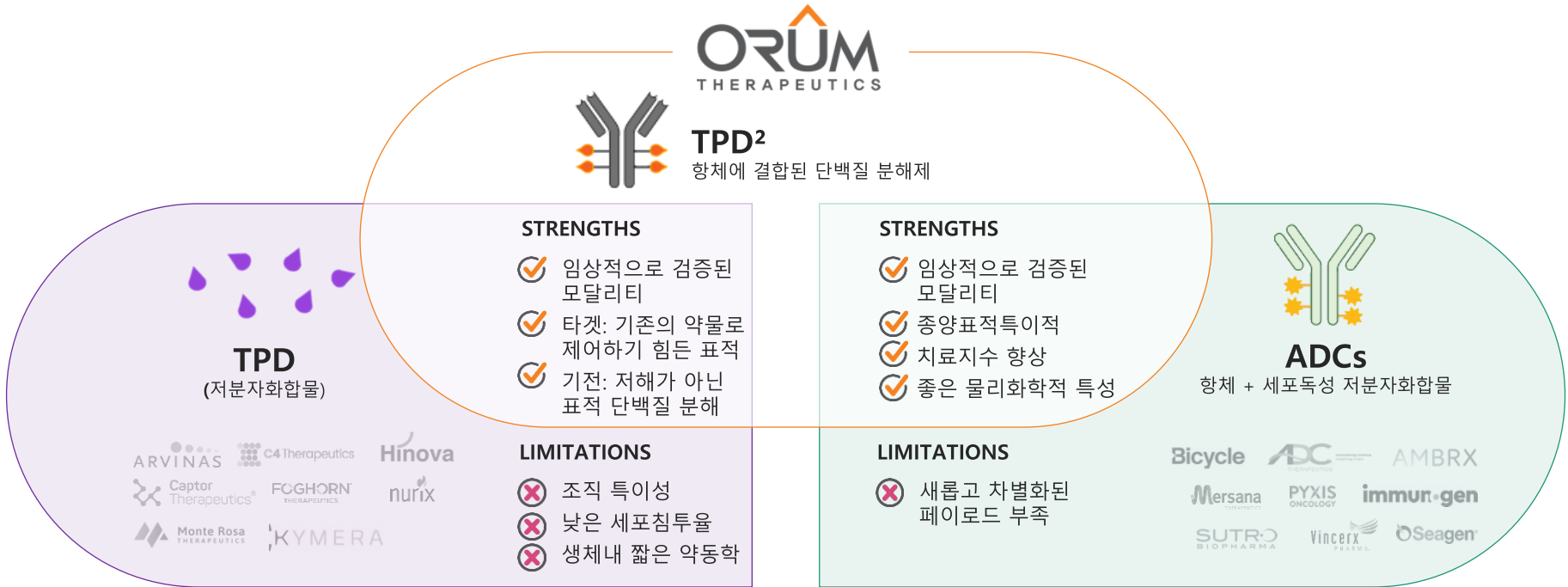


ADC와 TPD의 한계를 극복한

오름의 DAC 접근법 - TPD²

- TPD²-GSPT1 플랫폼
 - TPD²-PROTAb 플랫폼
-

항체약물접합체 (ADC)와 단백질 표적분해 (TPD) 기술의 장점을 융합한 차세대 플랫폼

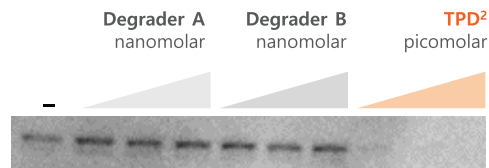


경쟁사 기술들과 차별화된 오름의 "이중 정밀성" 접근법

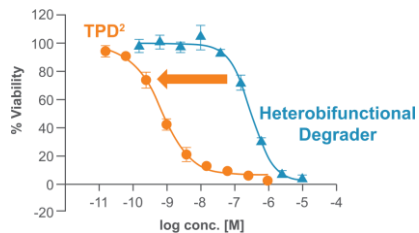
경구용 TPD 대비 개선된 효능, 약동학 및 안전성 프로파일

효능 개선

☉ 분자접착제 (Molecular Glue)



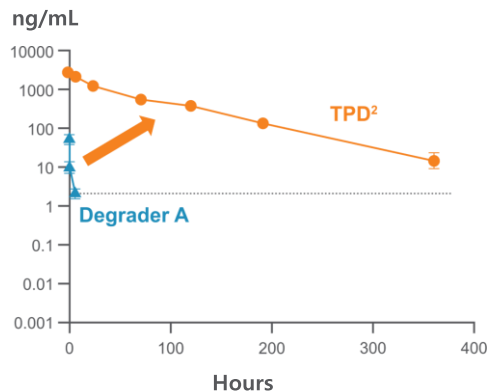
☉ PROTAC[®] (Heterobifunctional)



표적항체를 이용한 효능 증대

우수한 약동학 프로파일

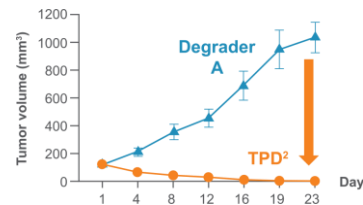
☉ 혈중 반감기 개선



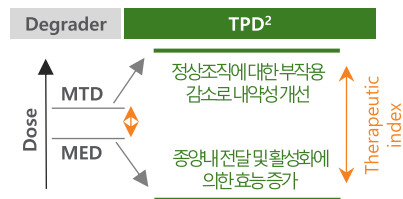
약물노출시간 100배 이상 증가

안전성 및 약물치료지수 개선

☉ 종양억제능 개선



☉ 안전성 개선

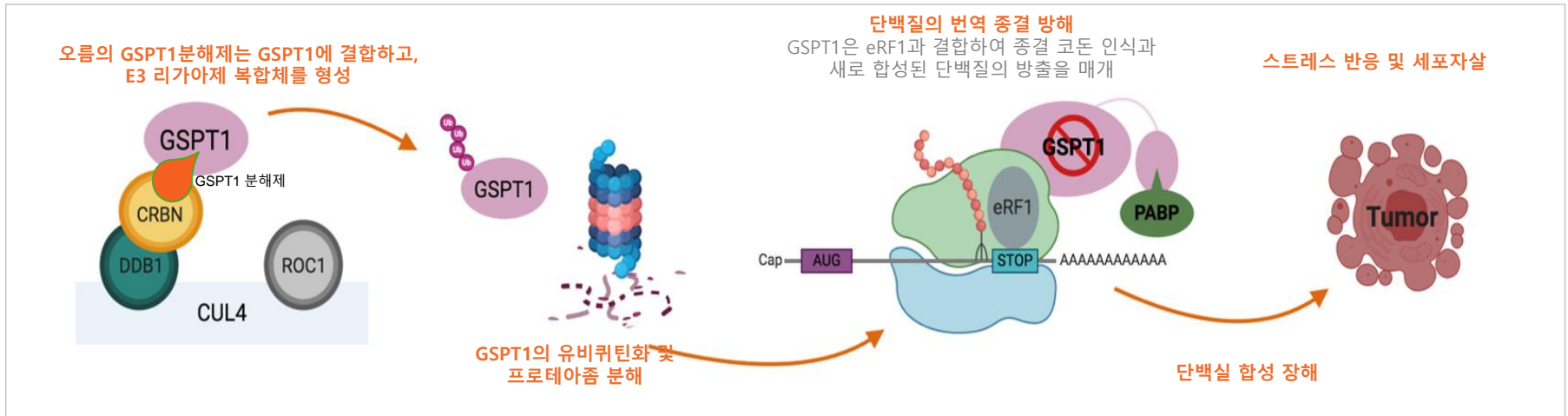


최대허용용량(MTD)을 높이고, 최소유효용량 (MED)를 낮추어, 약물치료지수(TI) 확대

단백질 번역종결인자 GSPT1은 단백질 생합성 과정의 구성요소로서 세포 생존에 필수적

GSPT1 분해하는 분자접착 분해제 → 정상적인 단백질 합성과정 저해 → 소포체 스트레스 증가 → 세포 사멸(apoptosis)

GSPT1 분해제의 세포독성 기작

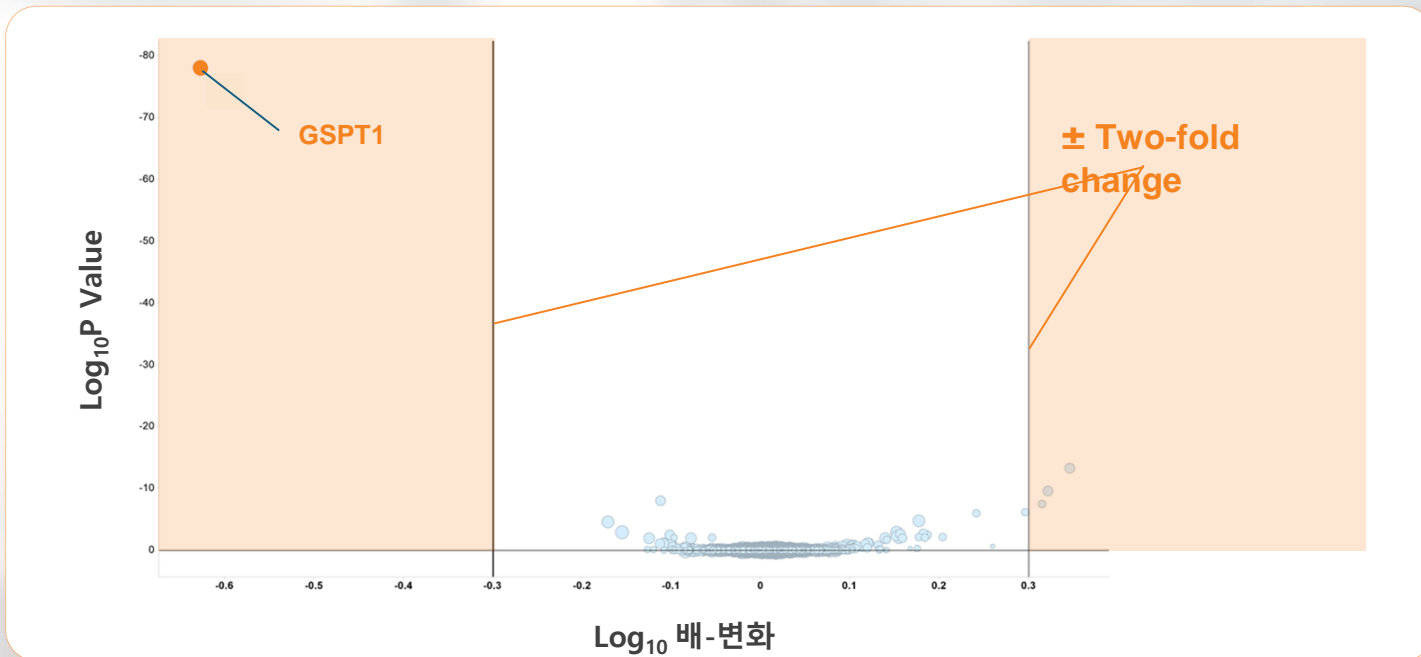


* (EHA 2020 #EP598)

TPD₂ GSPT1 플랫폼은 독자적인 GSPT1 분해제를 종양 세포에 특이적으로 전달

오름 GSPT1 분해제 페이로드의 주요 분해 타겟인 표적 단백질 GSPT1

세포 용해물에서 검출된 약 6,500개의 단백질로 구성된 전체 프로테오¹에서 당사의 페이로드는 높은 정밀도로 표적 단백질을 강력하게 하향 조절함



🎯 BT-474 세포에 50nM 농도의 SMol006을 18시간 동안 처리

SMol006

GSPT1 결합 부위
(독점 화학 기술)



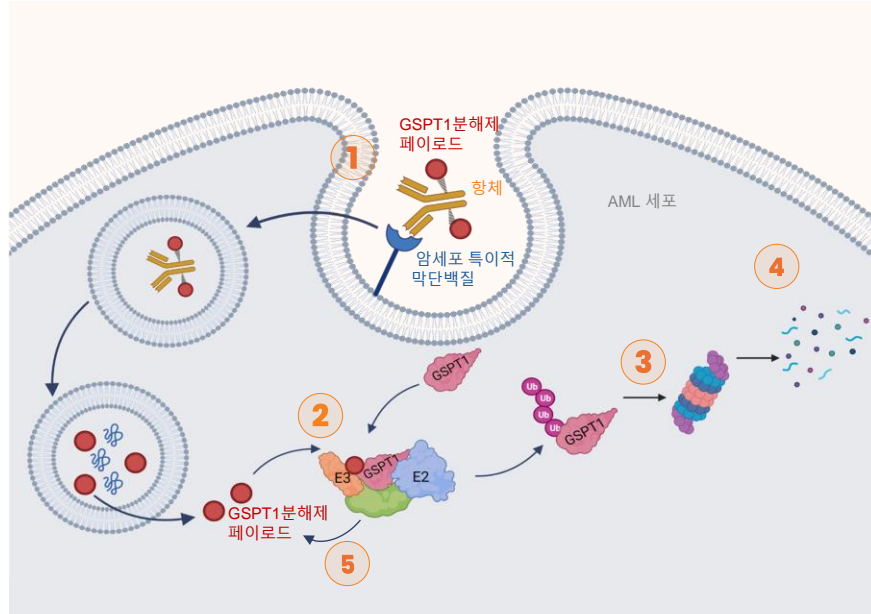
1. 프로테오 (Proteome): 특정 시점에 생물체, 세포, 조직 또는 시스템에서 발현되는 모든 단백질의 집합을 의미

종양 특이적 표적 접근법, 안전성 및 효능 개선 가능성

✓ 효과적인 약물 전달로 향상된 효능

✓ 획기적으로 개선된 체내 약물 반감기

✓ 안전성 향상으로 인한 넓은 치료지수



- 1 **약물 전달**
세포 표면 수용체 결합 및 내재화를 통한 페이로드 전달
- 2 **타겟 단백질(GSPT1)의유비퀴틴화 촉진**
세포 내 페이로드의 GSPT1, E3(CRBN)의 동시 결합 및 GSPT1 유비퀴틴화 촉진
- 3 **타겟 단백질 분해**
프로테오솜에 의한 유비퀴틴 표지 GSPT1 분해
- 4 **세포사멸 유도**
지속적인GSPT1 분해로 인한ER스트레스 형성 및 이로 인한세포사멸
- 5 **촉매제로 작용**
GSPT1 분해제는 '재활용'되어 작용 메커니즘을 일으킴

☑ “Multiple shots on goal” 임상 단계에 준비된 고형 및 혈액암 파이프라인 자산

☑ GSPT1 저해제 최초로 다양한 고형암 적응증에 대한 잠재적 가능성

A central circle labeled "혈액암" (Hematological Cancers) contains the following cancer types: NHL, ALL, MM, AML, DLBCL, and CLL.

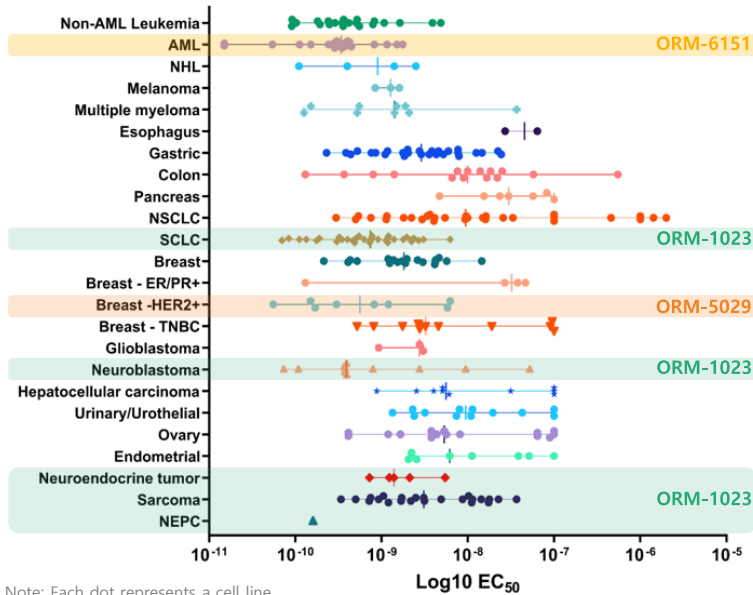
- ▲ GSPT1 표적 치료제의 혈액암 치료 효과 입증
- ▲ AML 표지자로서의 검증된 CD33
- ▼ 혈액암 시장 내 상대적으로 작은 규모

A central circle labeled "고형암" (Solid Tumors) contains the following cancer types: Neuroblastoma, Breast, Sarcoma, SCLC, NSCLC, Colon, and Ovarian.

- ▲ 고형암 분야의 미충족 의료 수요
- ▲ GSPT1 표적 고형암 치료제의 시장 선점 가능성
- ▼ 접근 방식의 혁신성과 검증 중

20종 이상 암종, 250개 이상 암세포주 스크리닝

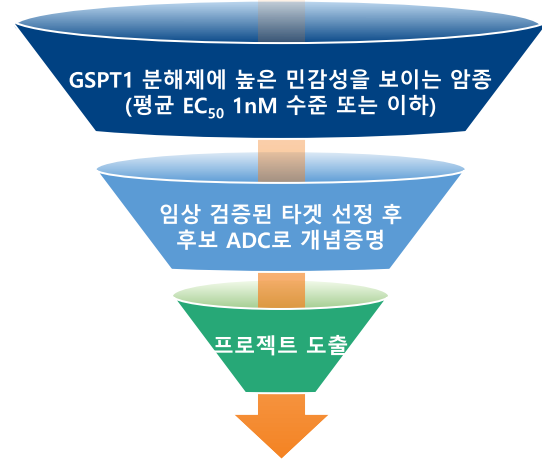
→ GSPT1 분해제에 민감한 암종 선별



Note: Each dot represents a cell line.

적응증 별 후보 파이프라인 도출 과정

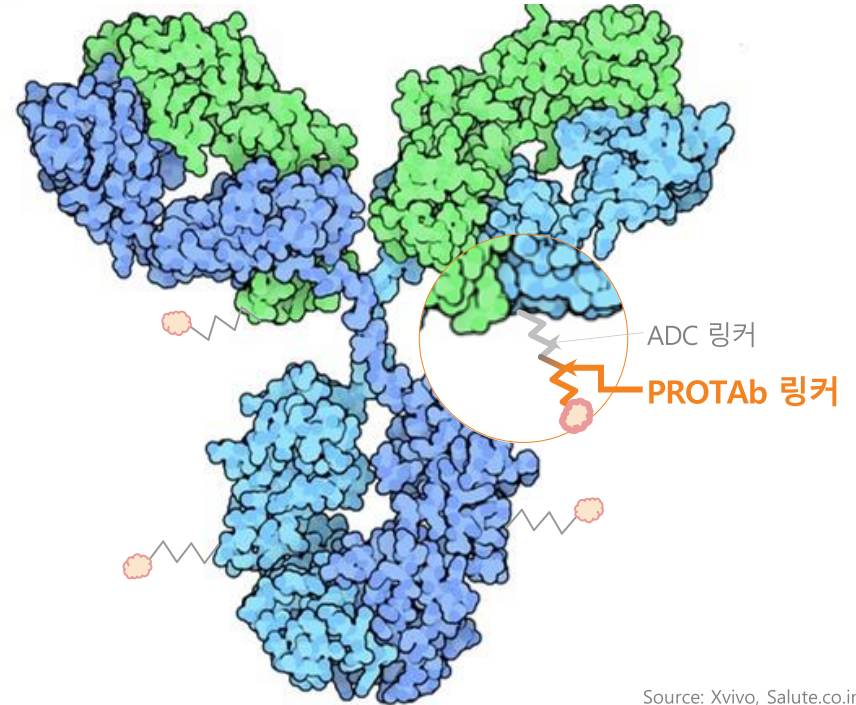
세포주대상 민감성 분석 결과



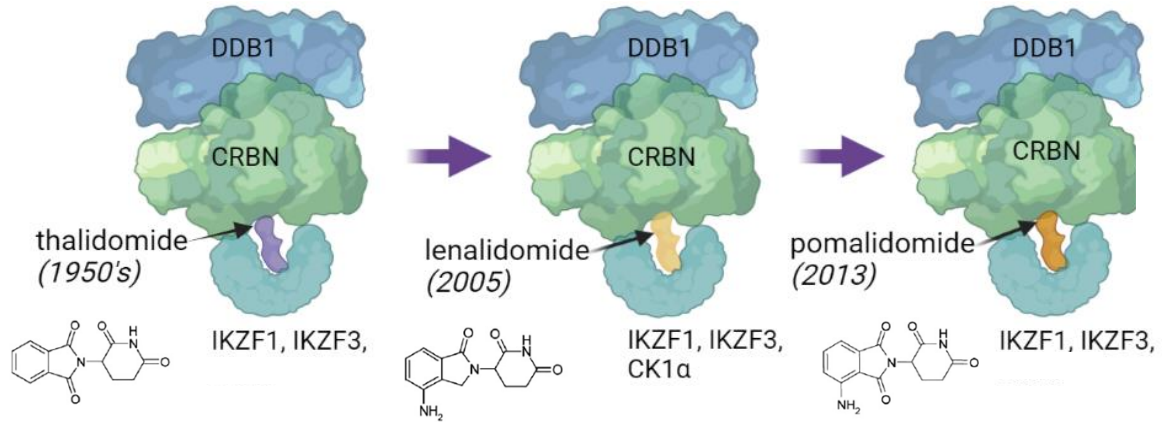
ORM-6151/BMS-986497 (CD33)
 ORM-5029 (HER2)
 ORM-1023 (타겟 비공개)

CRBN 기반 분자접착제의 **글루타리미드 고리(glutarimide ring)**를 활용하여, **화학 구조 변경 없이** 항체에 안정적으로 접합할 수 있는 다양한 **ADC링커에 연결 가능한 DAC 전용 링커 플랫폼**

항체에 의한 표적 세포 전달 및 세포 내 트리거링 시, 링커는 빠른 가수분해를 통해 활성화 형태의 분해제를 방출. PROTA^b은 다양한 조건부 방출 트리거를 활용하여 **PROTA^b 분자의 접합성 및 약물 특성을 향상**



Source: Xvivo, Salute.co.in



탈로미드(Thalomid) + 제네릭

레블리미드 (Revlimid)

포말리스트(Pomalyst)

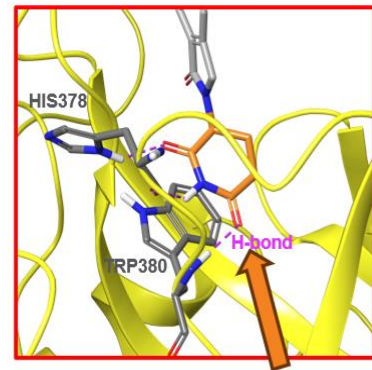
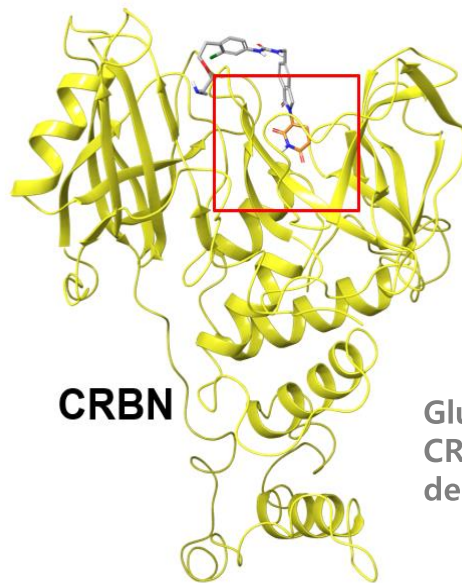
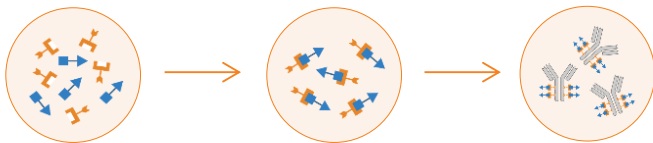
허가된 적응증	다발성골수종	MM, MDS, MCL, FL, MZL	다발성골수종, 카포시육종
2021년 매출규모	제네릭	128억 달러	33억 달러

TPD² PROTA^b – CRBN 기반 DAC 전용 링커 기술:

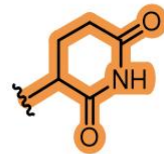
- ⌚ 화학적 안정성
- ⌚ 단백질 분해 시 신속한 제거로 온전한 페이로드 방출
- ⌚ 다양한 ADC 링커를 통한 조건부 릴리스 트리거
- ⌚ 다양한 접합 방법과 호환됨
- ⌚ 모든 CRBN 기반 분해제에 효과적 - 대부분 TPD는 CRBN기반

Step 1:
CRBN 기반 TPD를
링커 접합

Step 2:
링커-페이로드의
향체 접합



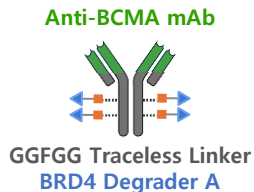
Glutarimide of
CRBN-based
degraders



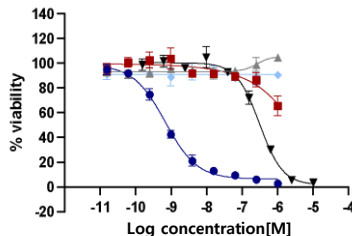
Note: Structure of SMol006 molecular glue binding to CRBN E3 ligase

PROTAbs A, 저분자 대비 효능 향상

PROTAbs A



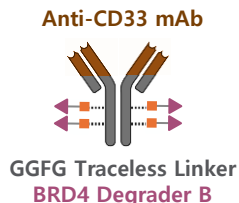
MM Cells



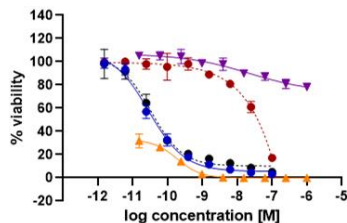
- BCMA-BRD4 PROTAbs A
- IgG-degrader A (non-cell binding control)
- Anti-BCMA antibody (naked antibody)
- BRD4 degrader A (naked degrader)
- Formulation buffer

항원 선택적 전달 및 표적 단백질 분해를 보인 PROTAbs B

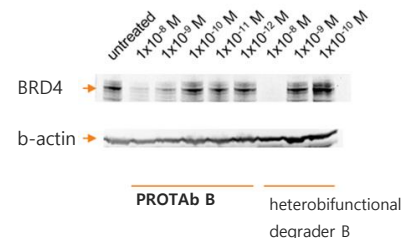
PROTAbs B

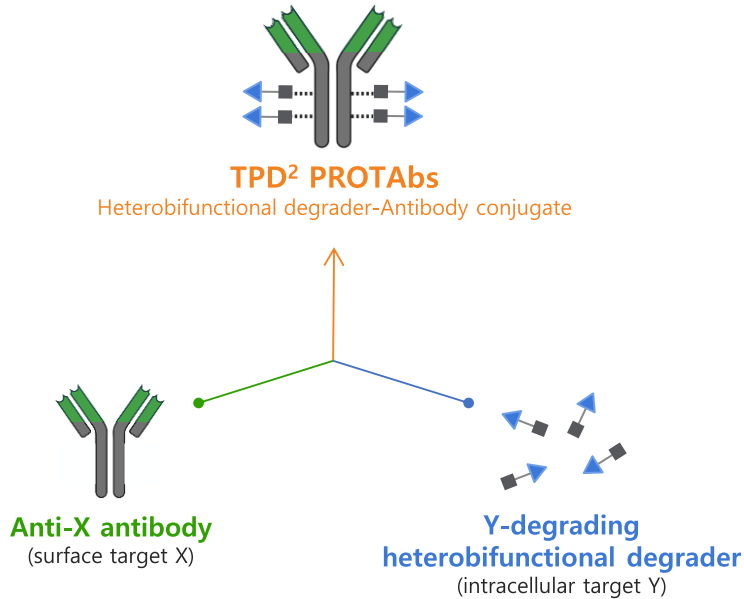


AML Cells



- CD33-BRD4 PROTAbs B
- Conjugate blocked w/ excess CD33 Ab
- Conjugate blocked w/ excess non-binding Ab
- BRD4 degrader B (naked degrader)
- CD33 antibody (naked antibody)





✓ TPD² PROTAb에 의한 PROTAC의 한계 극복

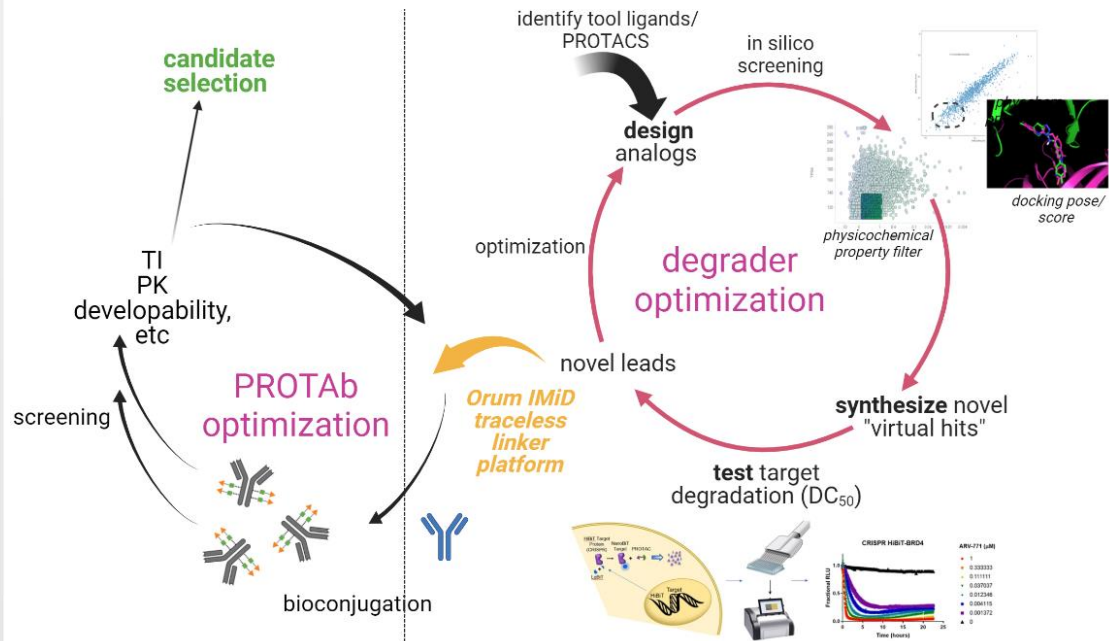
- ☉ 항체에 의한 세포 특이적 약물전달
- ☉ 분해제의 안정성 증가 및 약물노출시간 증가
- ☉ 항체 기반의 흡수를 통한 효율적인 세포내 표적 단백질로의 전달
- ☉ 후크 효과 감소
- ☉ 정맥주사 투여를 통한 효율적 생체이용률

✓ TPD² PROTAb의 조합 효과

- ☉ 항체와 분해 표적 단백질의 조합
- ☉ 다양한 적응증에서의 약물 효과 최대화
- ☉ 중양 및 비중양 적응증에서 모두 적용 가능

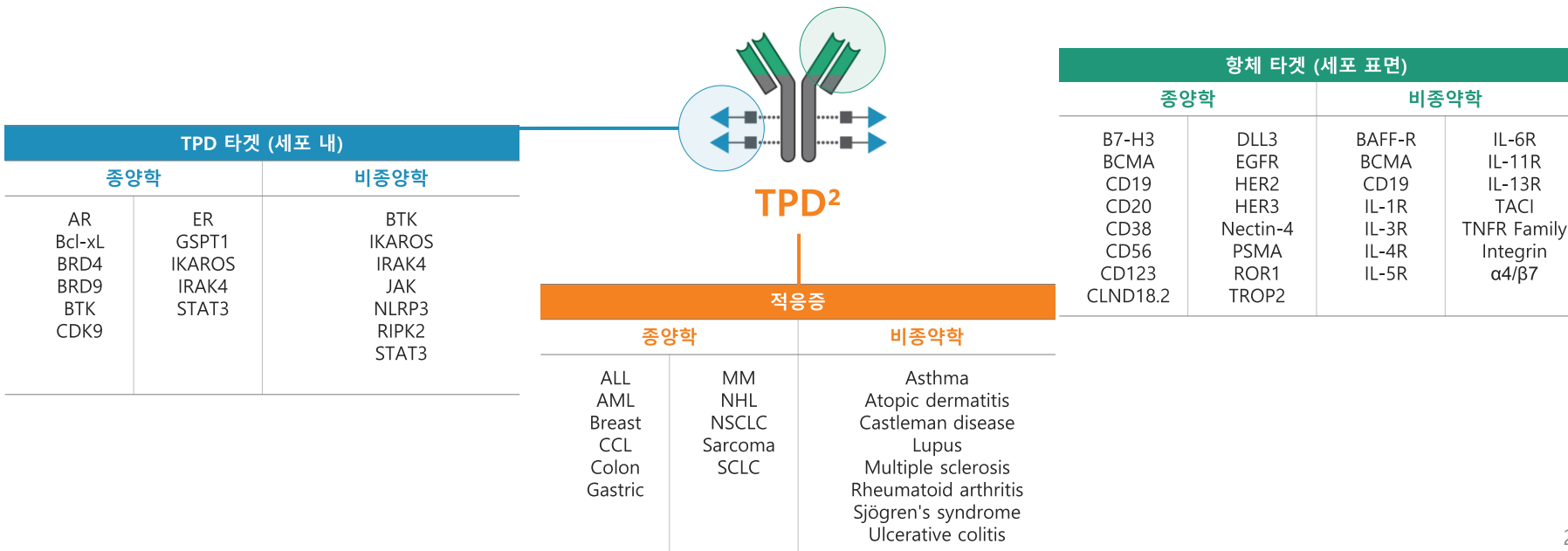
개발 후보물질의 타겟 프로필을 설정함

- 디자인 목표를 달성하기 위한 후보를 디자인하고 생성



모듈형 플랫폼 기술에 의한 다양한 표적 치료법 개발

- ☑ 당사의 플랫폼 기술은 항체, 링커, 분해제의 조합에 의해 잠재적으로 수많은 적응증에 적용 가능
- ☑ 또한, 항체 및 페이로드 자체 개발능력은 각각의 적응증에 적합한 맞춤형 구성 요소 개발 및 확장성 높음





당사의 연구개발과 기술 범위의 확장을 위한 파트너십



- ④ 혈액암 및 분자 접착 분해제 분야의 선두주자인 BMS가 ORM-6151 (현재 BMS-986497) 인수
- ④ 기술이전으로 BMS는 해당 프로그램의 임상을 모두 수행
- ④ 임상 1상: 2024년 6월 시작 (NCT06419634)
- ④ AML과 HR-MDS 치료에 기여할 것으로 예상
- ④ 계약: 1억 달러 선불 지급, 잔여 마일스톤은 8천만 달러



- ④ Vertex는 중증질환과 유전질환을 위한 혁신적인 약물을 개발하는 선도적인 기업
- ④ 당사와의 라이선스 및 옵션계약을 바탕으로 TPD² DAC 기술을 활용해 유전자 편집 치료제의 전처치제 연구
- ④ 오름의 TPD² 기술을 사용해 개발된 DAC에 대해 전세계 독점 라이선스를 취득할 옵션 행사 가능
- ④ 계약 1,500만 달러 선금 지급, 최고 3개 타겟에 대해 각각 최대 3억 1,000만 달러의 추가 옵션, 마일스톤 및 로열티 수령 가능

Contents



ORUM
THERAPEUTICS

I. 회사 개요

II. 기술 플랫폼 및 파이프라인

- 신약 개발 현황 - ADC와 TPD
- 오름의 DAC (Degradable-Antibody Conjugates) 접근법 - TPD²
 - TPD²-GSPT1 플랫폼
 - TPD²-PROTAb 플랫폼

III. 핵심역량 및 사업모델

ADC와 TPD를 융합한 Degradable-Antibody Conjugates(DAC)을 선도하는 기업

- ✔ 멀티 플랫폼을 통해 새로운 작용기전의 페이로드로 항체 약물 결합체(ADC)를 다양화 (ADC페이로드는 대부분 DNA 손상제 혹은 튜블린 저해제)
- ✔ 단백질분해 페이로드의 높은 효능과 ADC의 정밀성을 결합한 TPD² 접근법
- ✔ 기존 TPD 대비 우수한 효능, 약동학 및 안전성 프로파일
- ✔ 미국 FDA IND(임상계획승인) 2건 통과, 2건 계약 실적 보유 - 에셋딜 및 플랫폼딜
- ✔ 검증된 표적과 확립된 개발 경로를 갖춘 적응증에서 상당한 시장 기회 제공
- ✔ 글로벌 신약개발사 경력의 임직원 구성



ORUM
THERAPEUTICS

A world where no patients suffer from diseases caused
by undruggable targets