



 **HLB BIO GROUP**

IR Book

 에이치엘비(주)

2019.05

TOGETHER for better care better wellness

Disclaimer

본 자료는 에이치엘비 주식회사 (이하 “회사”)에 관한 일반적인 정보 제공 목적으로만 작성된 참고 자료입니다. 본 자료는 자본시장과 금융투자업에 관한 법률상 증권의 매수 또는 인수에 대한 청약의 권유를 구성하지 아니하며, 본 자료의 어떠한 부분도 본 자료와 관련된 어떠한 계약, 약정 또는 투자결정의 근거가 되거나 그와 관련하여 신뢰될 수 없습니다.

회사는 본 자료에 기재된 정보에 대해서 별도의 독립적인 확인 과정을 거치지 아니하였습니다. 본 자료에 포함된 정보나 의견의 공정성, 정확성 또는 완결성과 관련해서는 어떠한 진술 및/또는 보장도 제공되지 아니하며, 본 자료에 포함된 정보나 의견의 공정성, 정확성 또는 완결성에 관하여 신뢰를 하여서도 아니 됩니다. 본 자료에 포함 된 정보는 본 자료 제공 당시의 상황에 기초하여 해석되어야 하며, 본 자료 제공 이후의 변화를 반영하도록 업데이트 되지 않을 것입니다.

회사 및 계열회사, 그 임직원 및 자문사 등 회사와 관련된 어떠한 자도 고의 또는 과실 여부를 불문하고 본 자료 및/또는 그 기재내용을 이용함으로써 인하여 발생하거나 기타 본 자료와 관련하여 발생하는 어떠한 손해에 대해서도 민사·형사 및 행정상의 책임을 일체 부담하지 아니합니다.

본 자료는 장래에 관한 회사의 예측을 반영하는 정보(이하 “예측정보”)를 포함하고 있습니다.

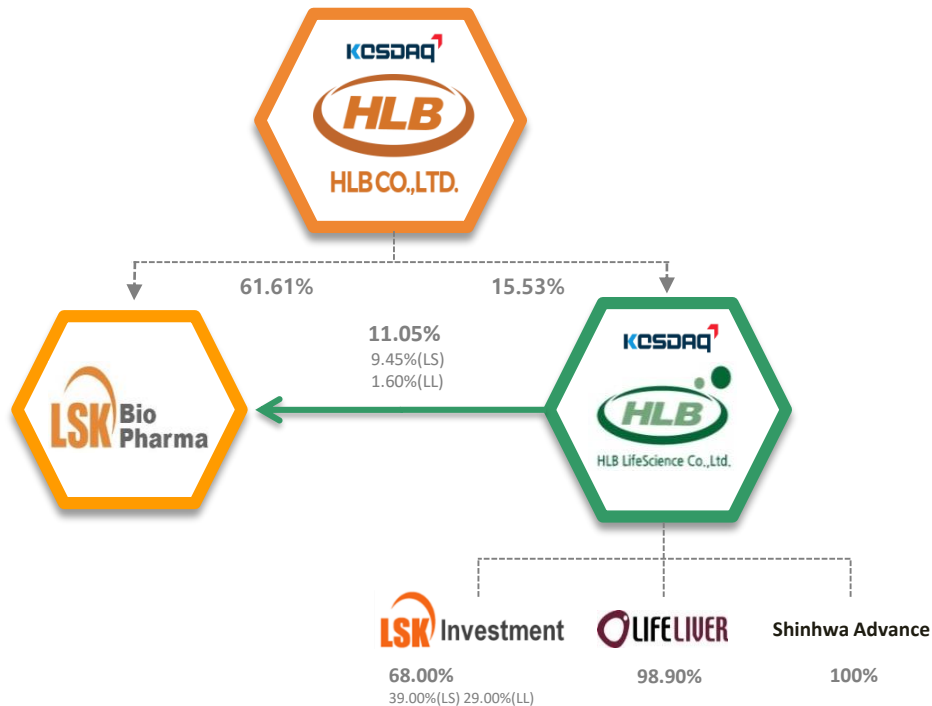
이러한 예측정보는 회사가 통제할 수 없는 미래에 관한 가정들에 근거한 것으로서 관련 예측정보에 의하여 예정된 바와 다른 결과가 초래될 위험 및 불확실성이 있습니다. 회사는 예측정보와 관련하여 본 자료 제공 이후에 발생하는 새로운 변경사항을 업데이트할 의무를 부담하지 않습니다. 본 자료의 전부 또는 일부는 어떠한 방식으로든 분리되거나, 재생산되거나, 재분배되어서는 아니 되며, 본 자료에 포함된 정보는 공지의 사실이 되기 전에는 기밀로 취급되어야 합니다.

본 자료를 제공받음으로써 귀사(하)는 전술한 제한사항에 구속됨에 동의하는 것으로 간주되며, 추후 본 자료를 회사에 반환하는 경우에도 전술한 제한사항에 따른 구속은 그대로 유지됩니다.

○ 기업개요

회 사 명	에이치엘비(주)
설 립 일	1985.10.18 (1996.07.27 상장)
대 표 이 사	김 하 용, 김 성 철 (각자대표)
자 본 금	약 196 억 원 (2018.12.31 기준)
자 본 총 계	약 1,837억 원 (2018.12.31 기준)
임 직 원	61명 (2018.12.31 기준)
사 업 영 역	· 바이오 의료기기사업 · 복합소재사업 (선박사업부, 파이프사업부)
본 사	울산광역시 울주군 온산읍 당월로 216-53
웹 사 이 트	http://www.hlbkorea.com

○ Business Portfolio

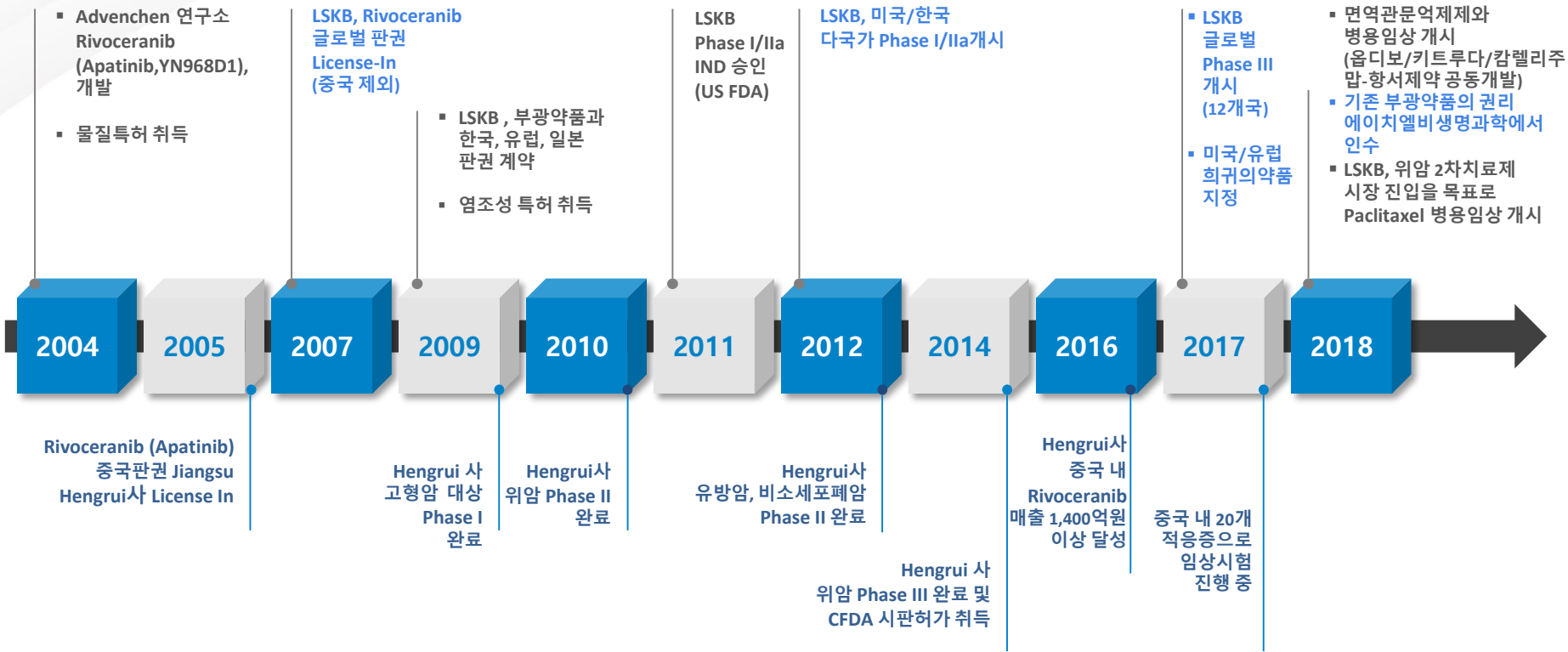


* LS: HLB LifeScience Co., Ltd. * LL: Lifeliver Co., Ltd.

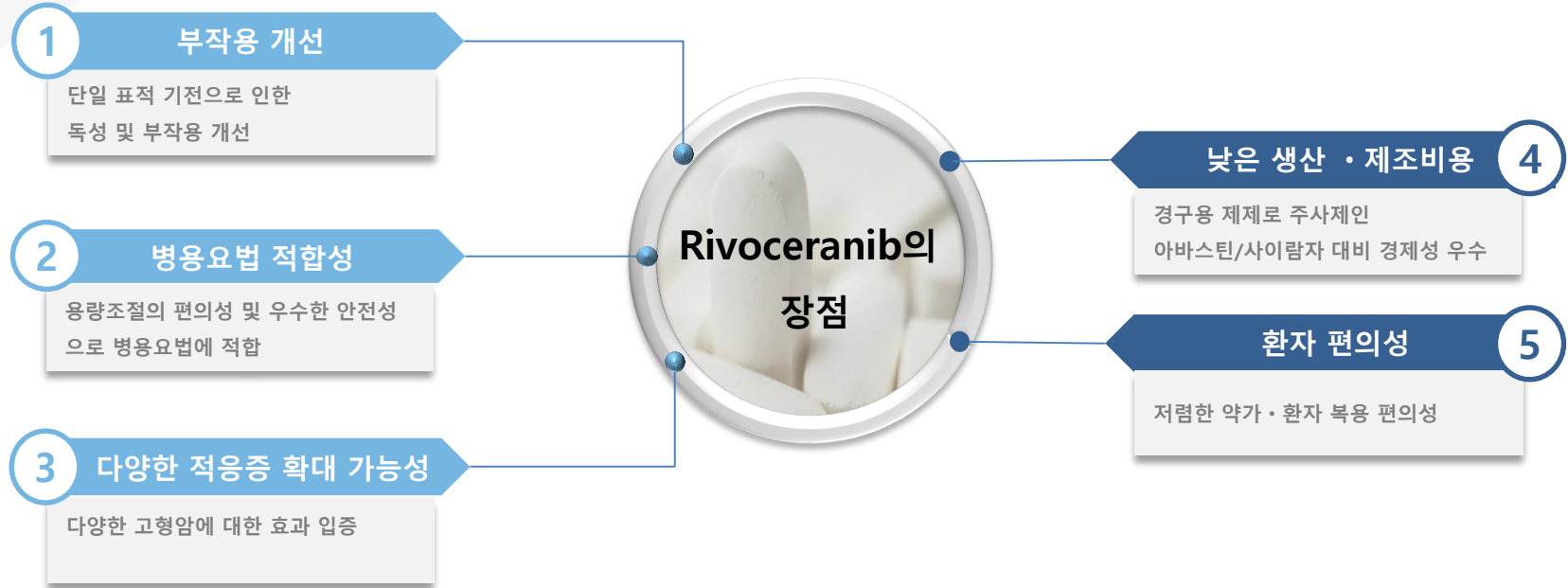


RIVOCERANIB FRANCHISE

01. Rivoceranib 개발 연혁



02. 경쟁 약물 대비 장점



Multi target Oral TKI(다중 표적 경구용 타이로신키나제 억제제) 대비 장점

아바스틴/사이람자 대비 장점

Advanced Gastric Cancer

1차 치료제

5-FU + Cisplatin
Capecitabine + Cisplatin
Capecitabine + Oxaliplatin
S-1 + Cisplatin

5-FU + Leukovorin + Oxaliplatin
5-FU + Leukovorin + Irinotecan

Docetaxel + Cisplatin
Epirubicin + Cisplatin + 5-FU

Trastuzumab + Chemo

2차 치료제

Docetaxel
Paclitaxel

Irinotecan

Ramucirumab

Ramucirumab + Paclitaxel

3차 치료제

Nivolumab(Opdivo)
(Japan, Taiwan, Korea)

mOS: 5.26 vs 4.14
mPFS: 1.61 vs 1.45

TAS-102 (Lonsurf)
(US, EU, CA, UK, JP)

mOS: 5.7 vs 3.6
mPFS: 2.0 vs 1.8

Rivoceranib
(Complete Global Phase 3)

China data
mOS: 6.5 vs 4.7
mPFS: 2.6 vs 1.8

- Pembrolizumab (MSI-H/dMMR or express PD-L1): 2017

Small molecule로 경제성 및 복용 편의성 확보

○ 주요 위암 치료제 임상 3상 시험 결과 비교

주요 지표	Rivoceranib VS Placebo (중국)		Ramucirumab(Cyramza) VS Placebo (단독)		Nivolumab(Opdivo) VS Placebo (단독)	
	850mg qd n=181명	Placebo n=92명	8mg/kg n=238명	Placebo n=117명	3mg/kg n=268명	Placebo n=131명
OS	6.5 개월	4.7 개월	5.2 개월	3.8 개월	5.26 개월	4.14 개월
PFS	2.6 개월	1.8 개월	2.1 개월	1.3 개월	1.61 개월	1.45 개월
DCR	42.05%	8.79%	49%	23.07%	40.3%	25%

- OS (Overall Survival): 전체생존율, PFS (Progress-Free Survival): 무진행생존율, DCR (Disease Control Rate): 질병조절율
- 참조: 각 3상 임상결과 논문

○ 위암 치료제 현황

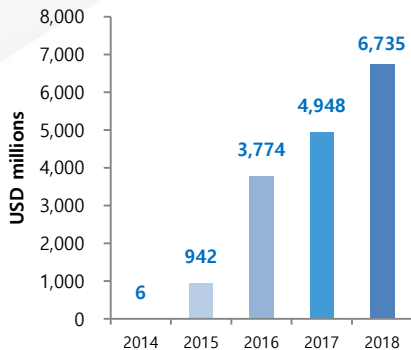
약물명	허가국가	Target	제형	월 약가*	복용기준	Developer	2018년 매출**
Nivolumab (Opdivo)	한국, 일본, 대만	PD-1	주사제	1,013,858 엔 (약 1,042만원)	3mg/kg, 2주 1회 복용 (60kg 기준)	Ono / BMS	6,735M USD
Pembrolizumab (Keytruda)	미국, 일본, 한국 등	PD-1	주사제	821,082 엔 (약 844만원)	200mg, 3주 1회 복용 (60kg 기준)	MSD	7,171M USD
Ramucirumab (Cyramza)	미국, 일본, 한국 등	VEGFR-2	주사제	710,900 엔 (약 730만원)	8mg/kg, 2주 1회 복용 (60kg 기준)	Eli-Lilly	821M USD
Apatinib (Aitan)	중국	VEGFR-2	경구제	약 356만원 (중국, 보험급여 이후 190만원)	850mg/일	LSKB, Hengrui	260M USD

* 2018 Drug in Japan

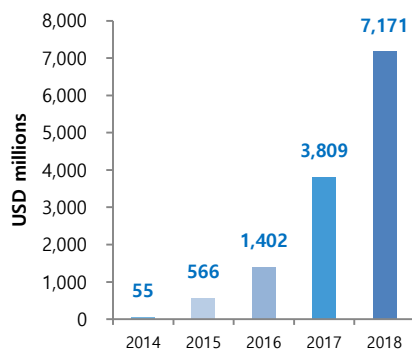
** 해당 회사 Full year financial report 2018

03. Rivoceranib 시장 분석(3) – 주요 경쟁약물 매출 현황

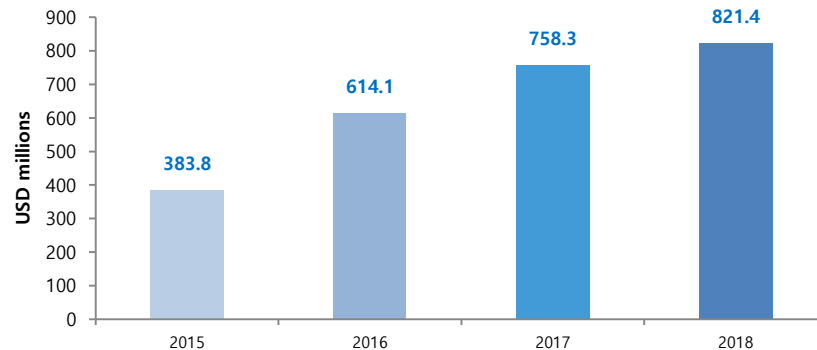
○ 옴디보 매출 현황



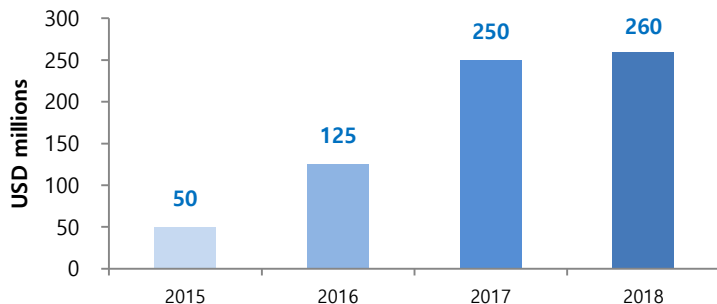
○ 키트루다 매출 현황



○ 사이람자 매출 현황



○ 리보세라닙(중국) 매출 현황



○ 사이람자 국가별 매출

구분	2018	2017	2016	2015
미 국	291.5 M USD (3,207억 원)	278.8 M USD (3,130억 원)	270.1 M USD (3,023억 원)	277.7 M USD (3,090억 원)
유 럽	136.6 M USD (1,503억 원)	114.1 M USD (1,300억 원)	96.9 M USD (1,080억 원)	48.7 M USD (540억 원)
일 본	337.5 M USD (3,713억 원)	329.9 M USD (3,700억 원)	231.8 M USD (2,580억 원)	57.0 M USD (635억 원)
그 외	55.8 M USD (613억 원)	35.6 M USD (400억 원)	15.2 M USD (170억 원)	0.4 M USD (5억 원)

참조: 해당 회사 Full year financial report 2018

위암 2nd 4.5B USD, 대장암 3rd 2.6B USD, 간암 1st 11.6B USD



^aGlobal Data Gastric Cancer 2015 Report

^bGlobal Data Colorectal Cancer 2016 Report

^cDefined Health Apatinib Assessment 2016

^dUS expected price

표적항암제 허가 품목 중 위암 3차 치료제 & 저분자 표적항암제는 Rivoceranib 유일

0 주요 고형암 허가 현황

적응증	약물명		
	1 st line	2 nd line	3 rd line
Gastric cancer	Trastuzumab (Herceptin®)	Ramucirumab (Cyramza®) Nivolumab (Opdivo®)	Apatinib (Aitan®, China) Nivolumab (Opdivo®, Japan) Pembrolizumab (Keytruda® PD-L1+ pt only)
CRC	Bevacizumab (Avastin®), Cetuximab (Erbix®) Panitumumab (Vectibix®)	Ramucirumab (Cyramza®), + FOLFIRI ziv-aflibercept (Zaltrap®) + FOLFIRI	Regorafenib (Stivarga®), Lonsurf® Nivolumab (Opdivo®, Japan) Pembrolizumab (Keytruda®, PD-L1+ pt only)
HCC	Sorafenib (Nexavar®) Lenvima (Lenvatinib®)	Regorafenib (Stivarga®) Nivolumab (Opdivo®) Ramucirumab(Cyramza)	
Lung cancer	Erlotinib (Tarceva®), Afatinib dimaleate (Gilotrif®), Bevacizumab (Avastin®), Gefitinib (Iressa®) Pembrolizumab (Keytruda®, PD-L1+)	Ramucirumab (Cyramza®), Nivolumab (Opdivo®), Crizotinib (Xalkori®), Pembrolizumab (Keytruda®, PD-L1+ pt only)	Ceritinib (LDK378/Zykadia®)
Kidney cancer	Temsirolimus (Torisel®), Sunitinib (Sutent®) Bevacizumab (Avastin®), Sorafenib (Nexavar®) Pazopanib (Votrient®), Axitinib (Inlyta®) Nivolumab (Opdivo®)	Everolimus (Afinitor®)	

- 표적항암제 허가 품목 중 위암 3차치료로서 저분자 물질은 Rivoceranib 유일, I/O 로는 Nivolumab (Opdivo®)과 Pembrolizumab (Keytruda®) 승인
- 대장암 표적항암제 중 3차 치료제 Regorafenib (Stivarga®), TAS-102 (Lonsurf®), Nivolumab (Opdivo®), Pembrolizumab (Keytruda®) 승인
- 표적항암제 중 간암 1차 치료제 승인: Sorafenib (Nexavar®), Lenvima (Lenvatinib®) / 간암 2차 치료제 승인 (2017): Regorafenib (Stivarga®), Nivolumab (Opdivo®)

2018 Rivoceranib 중국 매출 약 2,900억원 기록

○ 주요 신생혈관억제제 현황

Name	Avastin	Cyramza	Rivoceranib (Apatinib)	Nexavar	Sutent	Votrient	Caprelsa	Inlyta	Stivarga
Candidate	Bevacizumab	Ramucirumab	Apatinib	Sorafenib	Sunitinib	Pazopanib	Vandetanib	Axitinib	Regorafenib
Targets	VEGF-A	VEGFR-2	VEGFR-2	VEGFR PDGFR c-Raf	VEGFR PDFGR RET flt3	C-kit FGFR PDGFR VEGFR	VEGFR EGFR RET	VEGFR PDGFR c-kit	VEGFR TIE2 FGFR PDGFR
Indications	CRC NSCLC Glioblastoma RCC Ovarian Cervical	Gastric NSCLC CRC	Gastric Potential for CRC, HCC, NSCLC	HCC RCC Thyroid	GIST RCC pNET	RCC STS	Thyroid	RCC	GIST CRC HCC
Company	Roche	Eli Lilly	LSKB Hengrui(China)	Bayer	Pfizer	Novartis	Sanofi (Genzyme)	Pfizer	Bayer
Sales (원)	7조 5,000억 (2018)	9,000억 (2018)	2,900억 (중국, 2018)	9,250억 (2018)	1조 1,150억 (2018)	9,110억 (2018)	510억 (2014)	3,280억 (2018)	4,100억 (2018)

- 1CNH=166.40W (2018년 평균 환율 기준, 서울외국환중개), 1\$=1,100.30W (2018년 평균 환율 기준, 서울외국환중개), 1€=1,298.63W (2018년 평균 환율 기준, 서울외국환중개)
- 각 사 사업보고서

04. 주요 신생혈관억제제 분석(3) - 부작용 분석

AE	Rivoceranib	Regorafenib*	Sorafenib	Sunitinib*
Hypertension	< 30%	20-50%	15-30%	20-50%
Fatigue	< 10%	15-30%	< 15%	< 15%
Nausea	< 10%	< 10%	< 10%	10-20%
Diarrhea	< 10%	20-40%	30-50%	> 40%
Stomatitis	< 10%	15-30%	> 20%	> 40%
Rash	< 10%	15-30%	15-30%	< 15%
HFS	< 30%	> 40%	20-60%	20-40%
Hepatotoxicity	< 10%	< 20%	< 20%	20-40%
Neutropenia	< 30%	< 20%	< 20%	> 40%
Thrombocytopenia	< 20%	< 20%	< 20%	> 40%

Ref: Gougis *et al.* "Clinical pharmacology of anti-angiogenic drugs in oncology", Critical Reviews in Oncology/Hematology
Apatinib Phase 3, Journal of Clinical Oncology by American Society of Clinical Oncology 2016

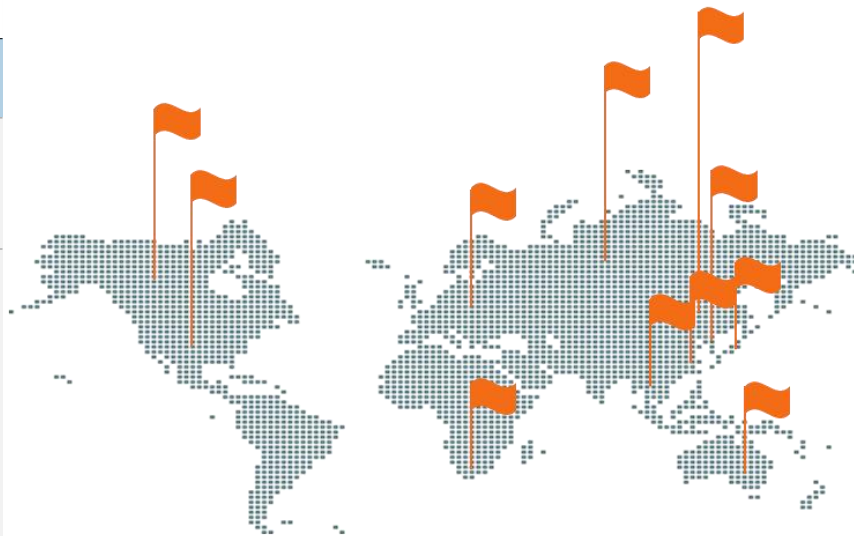
*Black-box warning

특허권 존속기간 연장제도 적용, 주요국가 특허권 보장

“미국/일본/한국 2034년, 유럽 2033년”

○ Rivoceranib 주요 특허

특허 유형	제출일	국가명	상태
<p>물질 특허 (Composition of Matter)</p>	2004.02.06	<ul style="list-style-type: none"> • 미국 • 유럽 • 일본 • 대한민국 • 캐나다 	등록 완료
<p>염조성물 특허 (Salt Formulation)</p>	2009.11.06	<ul style="list-style-type: none"> • 미국 • 유럽 • 일본 • 대한민국 • 캐나다 • 러시아 • 오스트레일리아 • 베트남 • 남아프리카공화국 • 홍콩 • 대만 • 브라질 • 멕시코 	등록 완료



2018년

2019년

환자등록 완료

10.30

임상 3상 시험 종료

상반기 예정

신약 허가 신청서 (NDA) 제출

하반기

4분기

상반기

하반기

- 시험 기관: 전 세계 12개 국가, 96개 기관
- 모집 환자: 459명 대상 (460명 모집 완료, 2018.10.30)
- 적응 증: 진행성, 전이성 위암 (3차 치료)
- **Topline data 발표 : 2019년 5월 예정**
- 달성 목표:

1) Primary:

전체 생존률 (Overall Survival: OS)

2) Secondary:

무진행 생존률 (Progression Free Survival: PFS)

삶의 질 (Quality of Life) 개선 (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22, EQ-5D-5L)

07. Rivoceranib life cycle management plan(1)

First Indication



Proof of Concept



Orphan Market



Large Market



New Market



08. Rivoceranib 추가 적응증 개발 현황 - 리보세라닙 + 캄렐리주맙(SHR-1210)

▶ 리보세라닙 + 캄렐리주맙(SHR-1210)¹⁾

리보세라닙 + 캄렐리주맙 병용 임상 1상²⁾

- ◆ 간암 및 위암 환자 총 43명 대상
 - 임상 1a - 15명 (용량 탐색)
 - 임상 1b - 28명 (유효성 및 안전성 탐색)
- ◆ 유효성 및 안전성
 - 객관적 반응율 (ORR) 30.8%
 - 질병 조절율 (DCR) 84.6%
 - 간암 환자 16명중 8명 부분 관해 (PR) 50.0%
 - 약물 관련 부작용 관리 가능 수준

리보세라닙 + 캄렐리주맙 병용 임상 3상

다국가
(International)

다기관
(Multi-Center)

오픈라벨
(Open-label)

- ◆ 진행성, 전이성 1차 간암 환자 대상
- ◆ 넥사바(Sorafenib) 대조 (간암, 1차치료제)

진행현황

- 2019. 4. 9. 미국 FDA 임상 3상 시험 개시 승인

¹⁾ 리보세라닙의 중국 판권을 보유한 '항서제약' (Hengrui Pharmaceuticals) 에서 개발중인 면역관문억제 항암제

²⁾ Xu et al, Anti-PD-1 Antibody SHR-1210 combined with Apatinib for advanced hepatocellular carcinoma, gastric or esophagogastric Junction Cancer: An open-label, dose escalation and expansion study, American Association for Cancer Research, 2015

09. 글로벌 상업화 전략

임상시료 사용허가, CMC (Chemistry Manufacturing and Control)

- **현 진행 업체**
 - 원료의약품 (Drug Substance)
Patheon-Thermo Fisher, Germany
 - 완제의약품 (Drug Product)
Patheon-Thermo Fisher, Canada
 - 2차 포장 (Secondary Packaging)
Bellwyck Packaging Solutions,
Canada

- **제조업체 후보기업**
 - 원료의약품 (Drug Substance)
 - ST Pharm, KR
 - Patheon, Austria
 - 완제의약품 (Drug Product)
 - Patheon-Thermo Fisher, Canada
 - Catalent, USA
 - R-Pharma, Germany



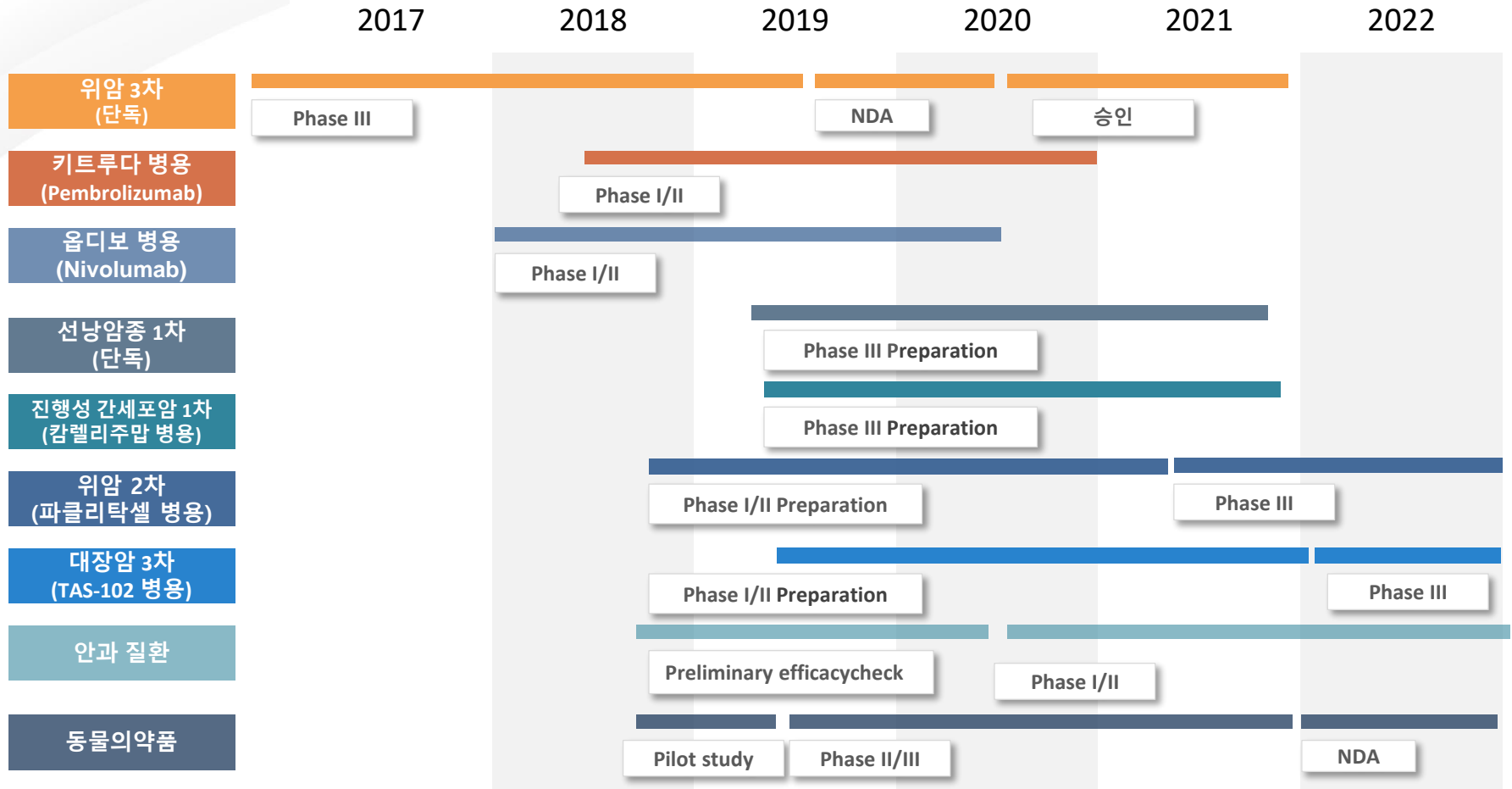
마케팅 & 판매

- **국가별, 대륙별 맞춤 전략**
 - Direct Sales: 미국
 - Direct Sales or Co-marketing: 유럽
 - Sub-License: 일본
 - Distributorship: 한국 및 그 외 국가

- **지역별 맞춤 전략은 지속적으로 논의 중**

- **기존 지역별 마케팅 전략과 병행하여 결정 예정**

10. Rivoceranib life cycle management plan





HLB BIO GROUP

South Korea

Seven Venture Valley Bldg. #1 15,
Pangyo-ro 228 beon-gil, Bundang-gu,
Seongnam-si, Gyeonggi-do, Korea

South San Francisco, U.S.

400 Oyster Point Blvd, Suite 226
South San Francisco, CA 94080
U.S.A.

Salt Lake City, U.S.

2825 E Cottonwood Pkwy, Suit 180
Salt Lake City, Utah 84121
U.S.A.

www.hlbkorea.com / www.hlb-ls.com / lskbiopharma.com / www.hlb-bio.com

TEL (02) 3453-4414 FAX (070) 4757-4757 / TEL (801) 303-7440 FAX (801) 303-7455 / TEL (070) 4652-4856 FAX (031) 701-8579

Appendix

1. Rivoceranib 임상 1/2a 시험 design 및 결과
2. Rivoceranib 추가 적응증 개발 현황



01. Rivoceranib 임상1/2a 시험 design 및 결과(1)

28일 * 2주기 이후 항암효과 있는 경우 → 지속 복용

○임상 시험 개요

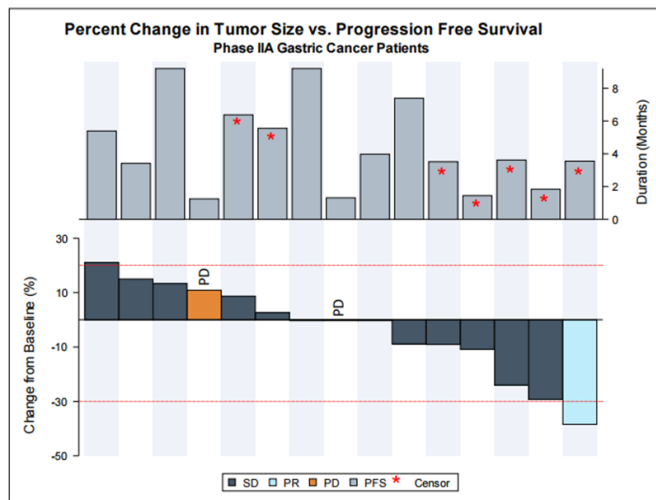
달성 목표	<p>Phase I 이전 표준치료에 실패한 고형암 피험자에서 28일 * 2주기의 안전성과 내약성 평가</p> <p>Phase IIa Phase I 에서 확정된 하루 최대 내약 용량 (MTD) 또는 700mg의 용량에서 안전성과 효능 평가</p>
적응증	비소세포폐암 (NSCSC), 대장암 (CRC), 신장암 (RCC) 위암 (GC), 간암 (HCC), 중피종 (Mesothelioma)
시험약	리보세라닙
시험기관	미국: 헨츠만 암센터 한국: 서울아산병원
환자모집	55명 (임상 1상 25명 / 임상 2a상 30명)

○임상 시험 설계

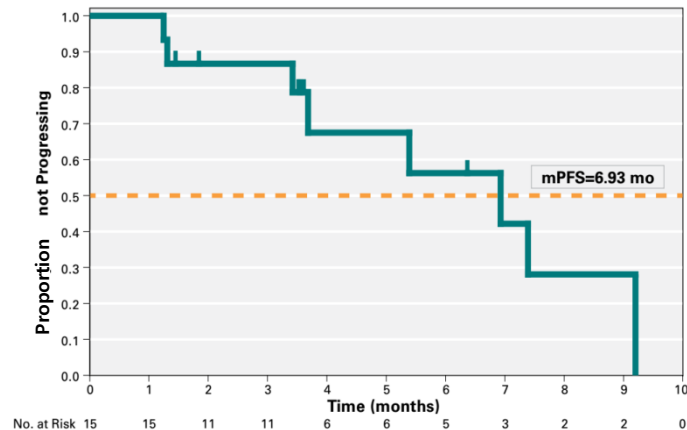
1단계 (Phase I)				2단계 (Phase IIa)					
<ul style="list-style-type: none"> Rivoceranib의 약동학과 안전성 시험 Rivoceranib 용량: 80, 200, 400, 600, 700mg 				<ul style="list-style-type: none"> Rivoceranib의 안전성과 유효성 시험 1단계 최대용량 : 700mg (1단계 용량제한독성이 나타나지 않을 경우) 					
단일 용량 (7일)		8일 - 63일		28일 * 2주기, 매일 복용					
약동학과 안전성 검사		56일 동안 매일 복용							
Phase I	항 목	환자수	%	Phase IIa	항 목	환자수	%		
	전체 환자	25			전체 환자	30			
	성	남	15		60	성	남	21	70
		여	10		40		여	9	30
인종	백인	18	72	인종	백인	7	23		
	아시아인	7	18		아시아인	23	77		

15명의 위암 환자 대상 총 87%의 질병조절을 확인

○ 위암 환자 결과



Dose	환자수		2-Cycle Response Rate		
	Enrolled	Evaluable	PR	SD	PD
700 mg	15명	15명	1명	12명	2명



- 15명의 위암 환자 대상 (용량: 700mg)
- 뛰어난 항암 효과 mPFS=6.93 개월
(95% 신뢰구간, 3.68-9.20 개월)
- 모든 시험 참여 환자는 위암 말기 환자로 구성
 - 3rd line (3차 치료) 환자 = 9 명
 - 4th line (4차 치료) 환자 = 4 명
 - 5th line (5차 치료) 환자 = 2 명
- 2명의 환자는 기존에 신생혈관억제제 투약 이력 보유 환자
 - 소라페닙(Sorafenib; Nexavar)
 - 베바시주맙(Bevacizumab; Avastin)

▶ 리보세라닙 + 옵디보

- ◆ '오픈라벨' 형태로 고형암 환자 총 38명 대상으로 진행되는 임상 1상
 - 서든캘리포니아 암센터 (Cancer Center of Southern California)
- ◆ 리보세라닙 + 옵디보 병용 안전성 및 유효성 확인
 - 2017.12 첫 환자등록 완료
 - 2019.03 ASCO-SITC 에서 중간결과 발표



중간결과

고형암 환자들 중 이미 옵디보 치료를 받았던 환자들에게서 높은 질병 조절율 (DCR: 84.6%) 확인
 → 면역 항암제에 효능이 없는 환자들에게 좋은 치료 옵션 제시 가능

Summary of Tumor Response

Parameter	RIV + NIV		
	Part 1 (n=8)	Part 2 (n=5)	Overall (n=13)
BOR, n (%)			
CR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PR	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (7.7)
SD	6 (75.0)	4 (80.0)	10 (76.9)
PD	1 (12.5)	1 (20.0)	2 (15.4)
DCR, n (%)	7 (87.5)	4 (80.0)	11 (84.6)

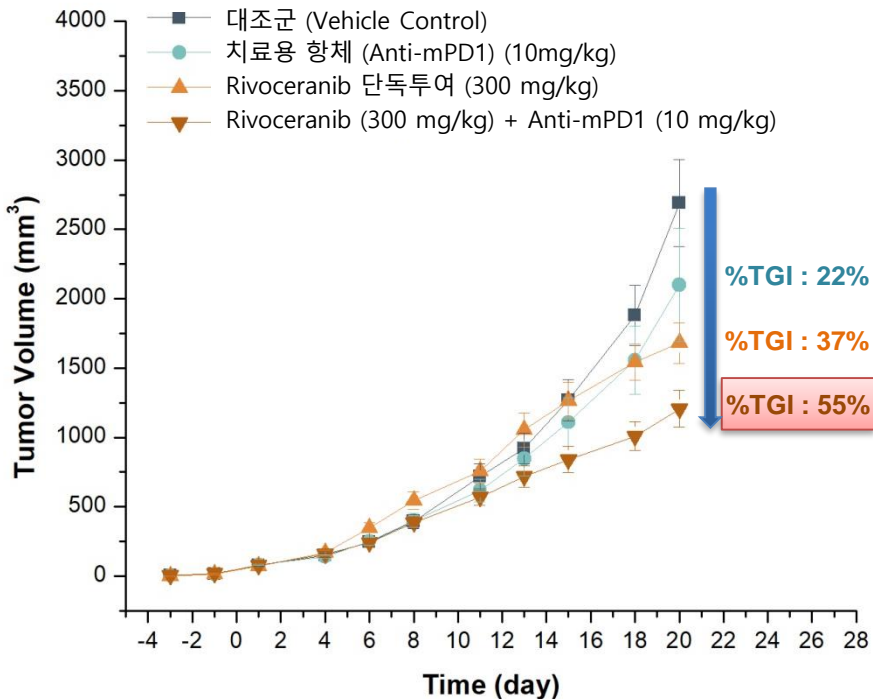
BOR, best overall response; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progress disease; DCR, disease control rate; NIV, nivolumab; RIV, rivoceranib;

▶ 리보세라닙 + 키트루다

- ◆ '오픈라벨' 형태로 진행되는 임상 1/2a상
 - 헌츠만 암센터(Huntsman Cancer Institute)
- ◆ 아래 3가지 유형의 고형암 환자 총 119명 대상으로 진행
 - 요로상피세포암 (Urothelial Carcinoma)
 - MSI-H 또는 dMMR 바이오마커를 가진 전이성 고형암
 - 전이성 위암 (Gastric or GEJ adenocarcinoma)
- ◆ 키트루다(Pembrolizumab)의 용법을 기준으로, 리보세라닙의 안전성 및 병용 투여 용량 확정
 - 2018.6 임상시험신청 (IND) 승인 및 개시
 - 2018.8 첫 환자등록 완료



높은 종양성장 억제율 확인



○ AACR 발표 결과

AACR American Association
for Cancer Research*

- **2018 미국암연구학회 연례학술대회 (AACR) 포스터발표**
 - 항PD-1 제제 단독투여군 비교, 2배 이상 종양 성장억제 확인
- **복용 기준**
 - 종양 크기 60-80 mm³
(종양세포 접종 1주일 후)
 - 3주간 복용 이후 1주간 관찰
- **복용 그룹 (n=10)**
 - 대조군 (Vehicle control (PO, QD))
 - Rivoceranib 단독투여 (PO, QD): 300 mg/kg
 - 치료용 항체 Anti-mPD1 단독 (IP, BIW): 10 mg/kg
 - **Rivoceranib (300 mg/kg) + Anti-mPD1 (10 mg/kg)**

* TGI (Tumor Growth Inhibition): 종양의 성장 억제