

# HL036 안구건조증 치료제 글로벌 임상 개발 전략

Clinical Development Strategies of HL036 Ophthalmic Solution for the Dry Eye Disease



한올바이오파마 | 주  
한올



## 주의문 (Disclaimer)

본 자료는 기관투자자와 일반투자자들을 대상으로 실시하는 당사의 IR 프리젠테이션을 통한 정보 제공의 목적으로 한올바이오파마(주)에 의해 작성되었으며, 이의 복사, 반출 또는 타인에 대한 재배포는 금지됩니다. 본 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.

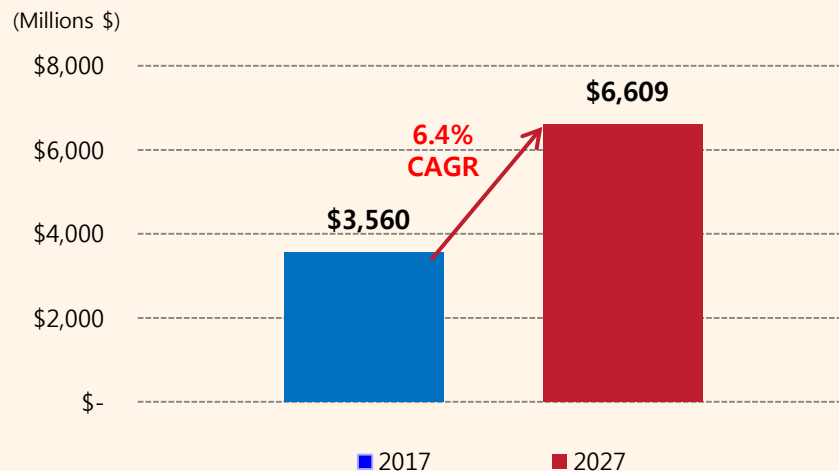
본 자료의 활용으로 인해 발생하는 손실에 대하여 당사나 당사의 대리인들은 과실이나 기타의 경우 포함하여 어떠한 책임도 부담하지 않음을 알려드립니다. 본 자료는 주식의 모집 또는 매매 및 청약에 위한 권유의 목적으로 구성되지 않았으며, 자료의 어느 부분도 관련 계약 및 약정 또는 투자 결정을 위한 기초 또는 근거가 될 수 없음을 알려드립니다.

- **Definition:** "Dry eye is a multifactorial disease of the ocular surface characterized by a loss of homeostasis of the tear film, and accompanied by ocular symptoms, in which tear film instability and hyperosmolarity, ocular surface inflammation and damage, and neurosensory abnormalities play etiological roles." (DEWS II (2017))
- **Prevalence:** 인구의 5~6%가 영향 받고, 0.4~0.5%가 DED로 진단됨, 폐경기 이후 여성 유병률은 7.8%
- **원인:** 노화, 여성호르몬 감소, 관절염이나 쇼그렌 증후군과 같은 동반 질환, 부교감신경 차단제, 항히스타민제, 베타차단제, 수면제, 피임약 등과 같은 약물복용, 갑상선 질환, 만성결막염, 환경적 요인 등



<http://www.sarahknowseyes.com/>

## Global market for dry eye disease treatment



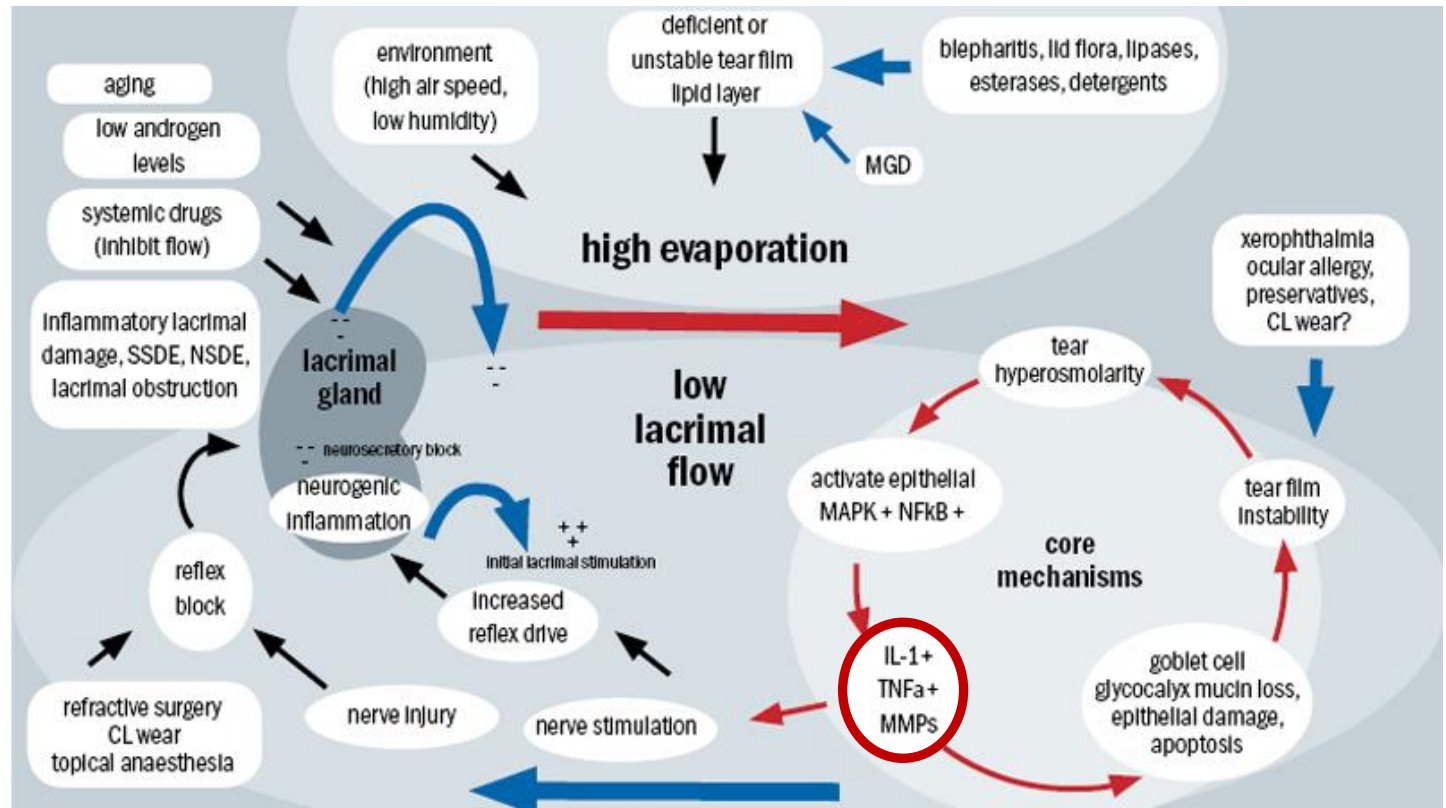
(Source : Future Market Insights 2017)

- 전세계 시장 중 북미시장이 \$2.5 Bn에 달해 70%를 차지하고 있으며 시장성장률도 연평균 6.7%로 예상
- FDA허가 안구건조증 치료제
  - Restasis (Allergan) - Sales: \$1.3 billion (2018)
  - Xiidra (Shire) - '16년 허가, \$388 million (2018)
- 미국 FDA에서 승인된 안구건조증 치료제는 단 3개뿐이며, 치료효과가 만족스럽지 못한 상황
- 약효가 개선된 새로운 치료제에 대한 needs 높음

# Main Mechanisms of Dry Eye Disease (DED)

## The Vicious Cycle of DED

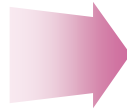
- ① High evaporation or Low lacrimal flow
- ② Tear hyperosmolarity
- ③ Activation of epithelial MAPK/NFκB
- ④ Proinflammatory cytokines (IL-1, IL-6, TNF)
- ⑤ Epithelial damage and apoptosis → mucin loss
- ⑥ Tear film instability



# Tanfanercept, A Designed Anti-TNF Molecule for Topical Use

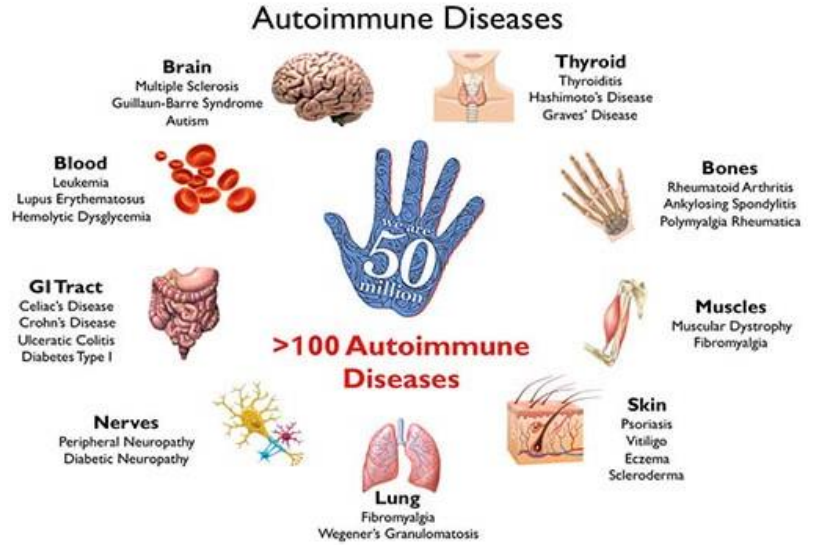
## ■ Tanfanercept : 국소투여에 최적화된 Anti-TNF 단백질

- ✓ 크기 축소로 분자밀도 8배 증가
- ✓ TNF 중화능력 260배 증가
- ✓ 탁월한 조직분포/잔류 능력
- ✓ 대장균을 이용한 저가 생산



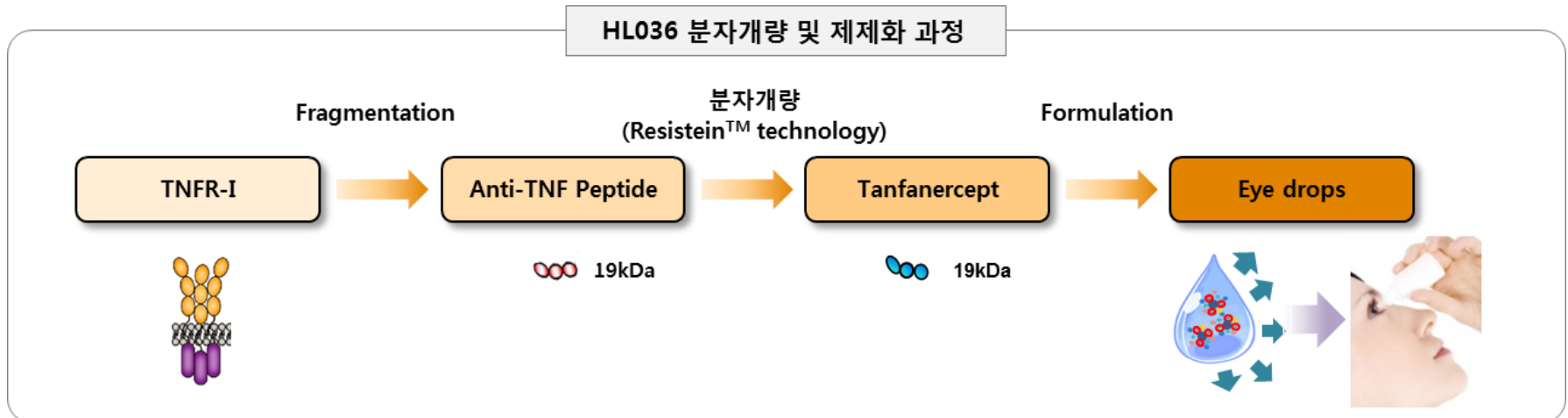
염증성 안구질환용 점안액

- 안구건조증
- 비감염성 포도막염



<https://microbenotes.com/autoimmune-disease/>

### HL036 분자개량 및 제제화 과정



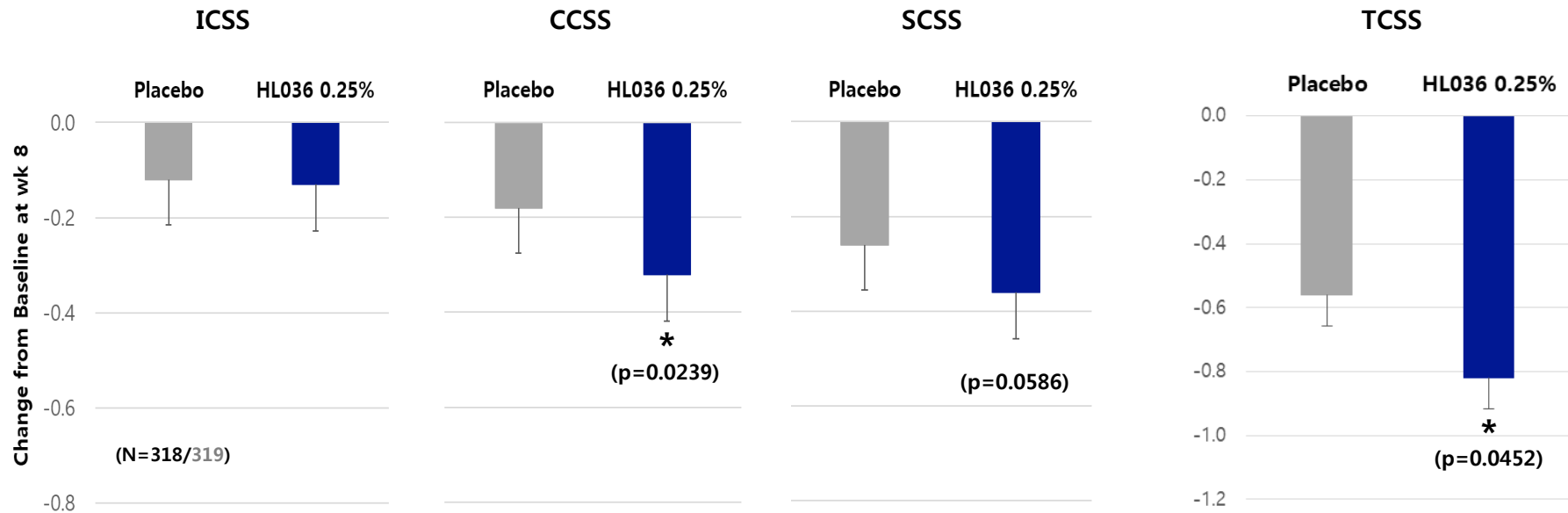
# Clinical Development of HL036 Ophthalmic Solution for DED

	-	VELOS-1	VELOS-2	VELOS-3a*	VELOS-3b*
<b>Stage</b>	<b>Phase 1</b>	<b>Phase 2</b>	<b>Phase 3-1</b>	Phase 3-2a	Phase 3-2b
<b>Purpose</b>	Safety and Tolerability	Efficacy in Sign & Symptom	Efficacy in Sign & Symptom	Efficacy in Sign	Efficacy in Symptom
<b>Country</b>	South Korea	US	US	US	
<b>Timeline</b>	Completed in 2016	Completed in 2018	Completed in 2020	Planning to initiate in 2021	
<b>Subjects</b>	Healthy volunteers	Mild-to-Moderate Sign & Symptom Patients	Mild-to-Moderate Sign & Symptom Patients	Moderate-to-Severe Sign Patients	Moderate-to-Severe Symptom Patients
<b>Groups</b>	HL036 0.05%, n=8 HL036 0.5%, n=8 Placebo, n=4	HL036 0.1%, n=50 HL036 0.25%, n=50 Placebo, n=50	HL036 0.25%, n=318 Placebo, n=319	HL036 0.25%, n=XX Placebo, n=XX	HL036 0.25%, n=XX Placebo, n=XX
<b>Treatment</b>	BID for a day	BID for 2-week Screening and 8-week Treatment		Same as left	
<b>Primary Endpoints</b>	Ocular examinations, Systemic examinations	$\Delta$ ICSS for sign $\Delta$ ODS for symptom	$\Delta$ ICSS, CAE for sign $\Delta$ ODS for symptom	$\Delta$ CCSS for sign $\Delta$ EDS for symptom	$\Delta$ EDS for symptom $\Delta$ CCSS for sign
<b>Secondary Endpoints</b>	HL036 PK in serum	$\Delta$ CCSS, $\Delta$ SCSS, $\Delta$ TCSS, Conjunctival redness, Schirmer's test, TFBUT, $\Delta$ EDS, $\Delta$ OSDI, $\Delta$ OD&4S	$\Delta$ ICSS, $\Delta$ CCSS, $\Delta$ SCSS, $\Delta$ TCSS, Conjunctival redness, Schirmer's test, TFBUT, $\Delta$ EDS, $\Delta$ OSDI, OD&4S	$\Delta$ ICSS, $\Delta$ SCSS, $\Delta$ TCSS, Conjunctival redness, Schirmer's test, TFBUT, $\Delta$ ODS, $\Delta$ OSDI, OD&4S	

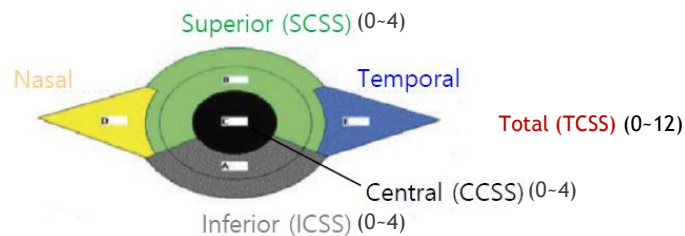
\* Tentative plan

# Sign Improvement observed in VELOS-2 Study

## ➤ Change of Corneal Staining Score (CSS) from Baseline at Week 8

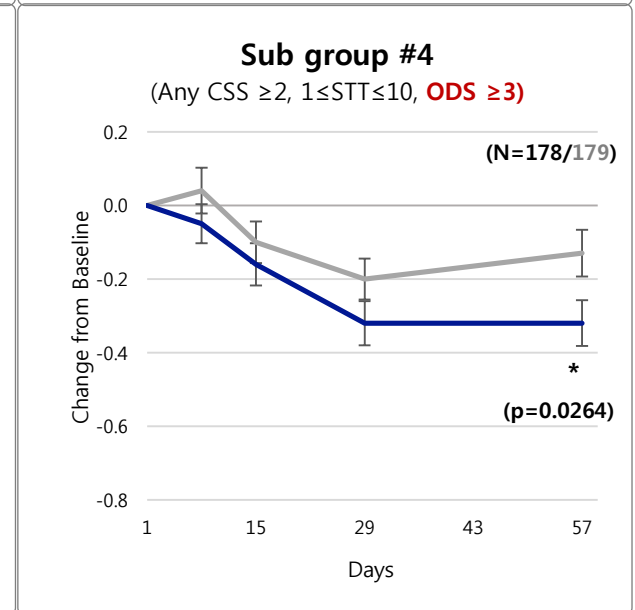
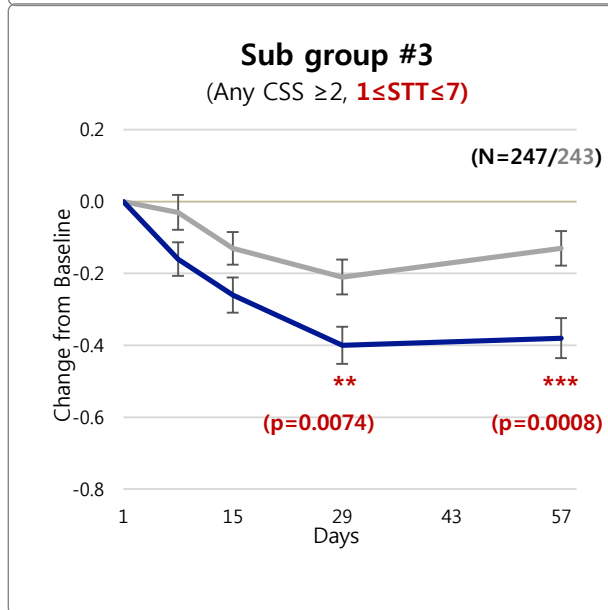
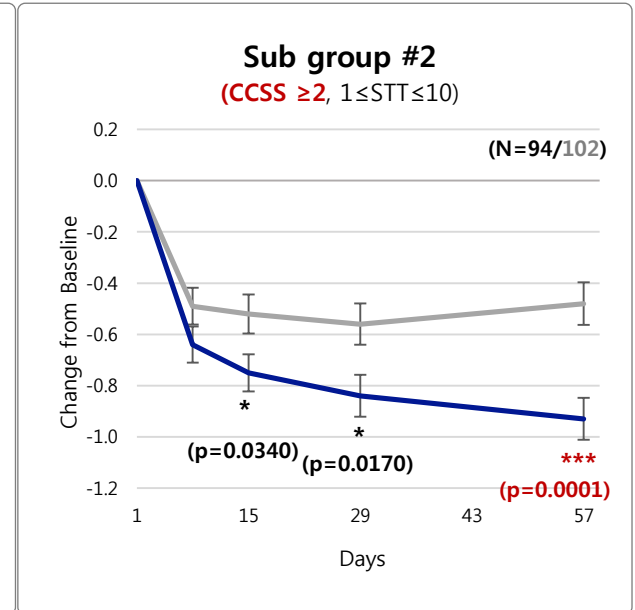
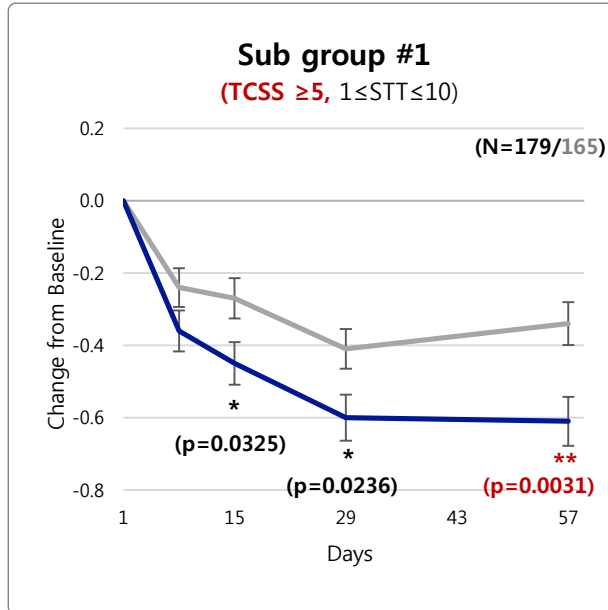
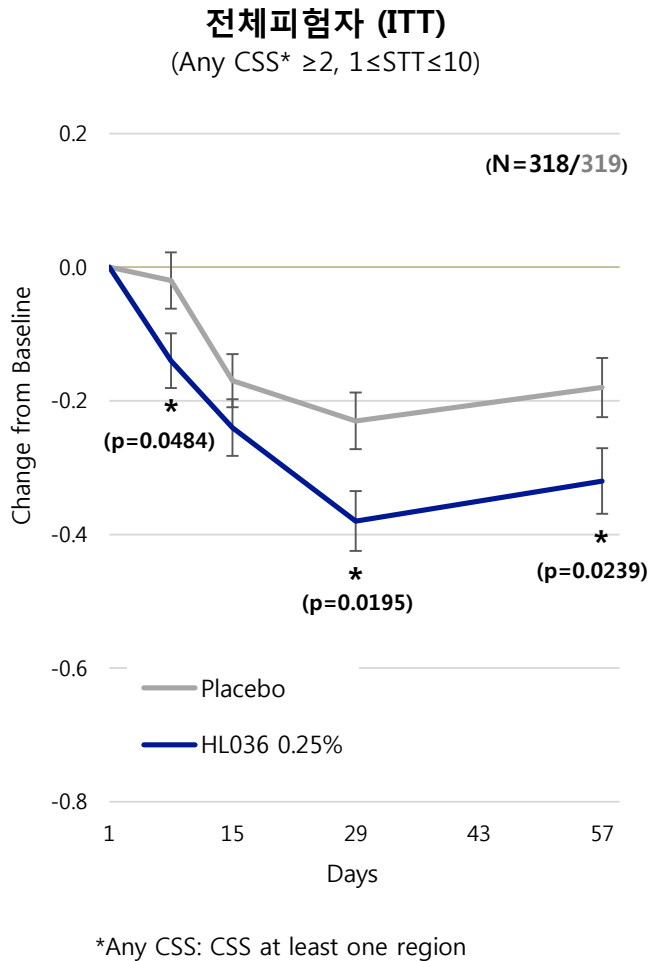


### Ora Calibra® Corneal Staining Score (CSS)



0	None	no staining
1	Trace	occasional
2	Mild	countable
3	Moderate	uncountable, but not confluent
4	Severe	confluent

# Subgroup Analysis in CCSS according to Baseline Severity



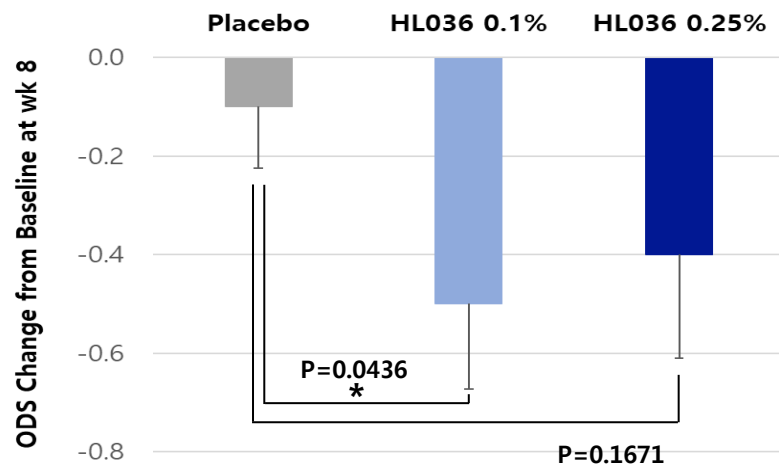


# Symptom Improvement observed in VELOS-1 and VELOS-2 Study

## 임상2상 (VELOS-1 Study)

(N=50/50/50)

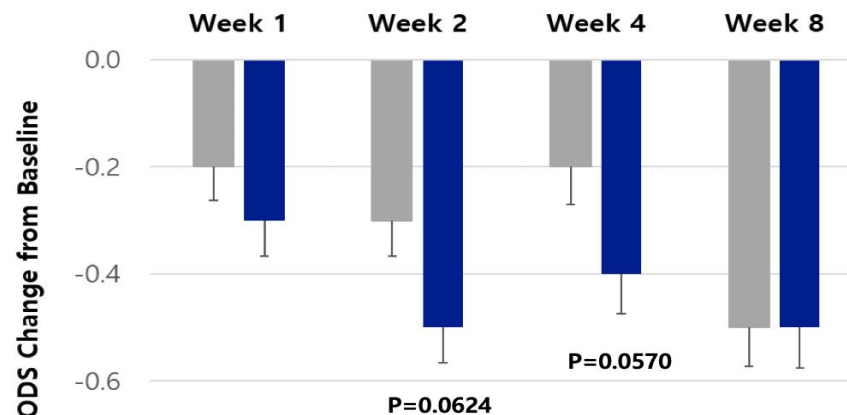
### Ocular Discomfort Score (ODS) at week 8



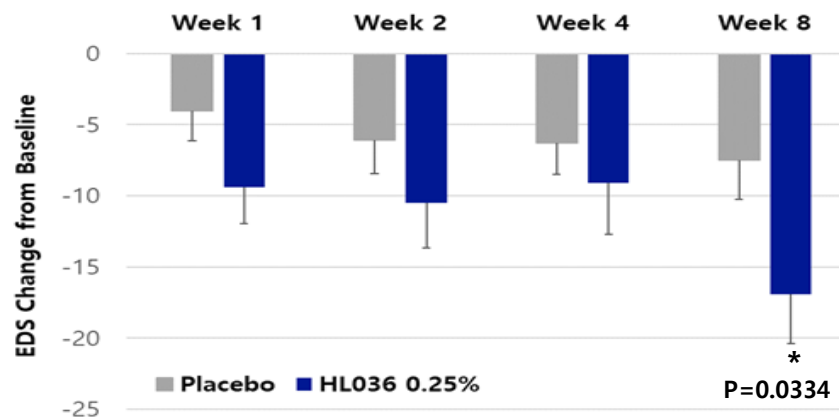
## 임상3상 (VELOS-2 Study)

(N=319/318)

### Ocular Discomfort Score (ODS), ITT



### Eye Dryness Score (EDS), Subgroup



## Dry Eye Disease

- **Heterogeneous patient populations:**
  - different pathologies mixed (aqueous deficiency vs. high evaporative)
- **Lack of correlation of signs and symptoms**
- **Control interventions** having a strong placebo effects

## Tanfanercept

- **Fast and sustained sign improvement in central cornea**
- **More treatment effects on more severe patients**
- **Favorable drop comfort score** comparable to artificial tear

## Clinical Operational Challenge

- The devil is in the detail (**art of CRO management**)
- Pros and cons of using **various diagnostics and monitoring tests**
- Study design/methodology **tailored to Tanfanercept and its MOA**

- **Separate studies** of respective sign and symptom primary end point
- **Central corneal staining score (CCSS)** as our primary sign end point
- **More sensitive symptom measure** as primary symptom end point
- **Enriched patient populations with more treatment sensitive group**
  - More inflammatory pathology (less placebo effect)
  - Moderate-to-Severe baseline sign and symptoms
- Developing together **with key global experts**

# Next Clinical Development Plan (Tentative)

	-	VELOS-1	VELOS-2	VELOS-3a*	VELOS-3b*
<b>Stage</b>	<b>Phase 1</b>	<b>Phase 2</b>	<b>Phase 3-1</b>	<b>Phase 3-2a</b>	<b>Phase 3-2b</b>
<b>Purpose</b>	Safety and Tolerability	Efficacy in Sign & Symptom	Efficacy in Sign & Symptom	Efficacy in <b>Sign</b>	Efficacy in <b>Symptom</b>
<b>Country</b>	South Korea	US	US	US	
<b>Timeline</b>	Completed in 2016	Completed in 2018	Completed in 2020	Planning to <b>initiate in 2021</b>	
<b>Subjects</b>	Healthy volunteers	Mild-to-Moderate Sign & Symptom Patients	Mild-to-Moderate Sign & Symptom Patients	<b>Moderate-to-Severe Sign</b> Patients	<b>Moderate-to-Severe Symptom</b> Patients
<b>Groups</b>	HL036 0.05%, n=8 HL036 0.5%, n=8 Placebo, n=4	HL036 0.1%, n=50 HL036 0.25%, n=50 Placebo, n=50	HL036 0.25%, n=318 Placebo, n=319	HL036 0.25%, n=XX Placebo, n=XX	HL036 0.25%, n=XX Placebo, n=XX
<b>Treatment</b>	BID for a day	BID for 2-week Screening and 8-week Treatment			
<b>Primary Endpoints</b>	Ocular examinations, Systemic examinations	$\Delta$ ICSS for sign $\Delta$ ODS for symptom	$\Delta$ ICSS, CAE for sign $\Delta$ ODS for symptom	<b><math>\Delta</math>CCSS for sign</b> $\Delta$ EDS for symptom	<b><math>\Delta</math>EDS for symptom</b> $\Delta$ CCSS for sign
<b>Secondary Endpoints</b>	HL036 PK in serum	$\Delta$ CCSS, $\Delta$ SCSS, $\Delta$ TCSS, Conjunctival redness, Schirmer's test, TFBUT, $\Delta$ EDS, $\Delta$ OSSI, $\Delta$ OD&4S	$\Delta$ ICSS, $\Delta$ CCSS, $\Delta$ SCSS, $\Delta$ TCSS, Conjunctival redness, Schirmer's test, TFBUT, $\Delta$ EDS, $\Delta$ OSSI, OD&4S	$\Delta$ ICSS, $\Delta$ SCSS, $\Delta$ TCSS, Conjunctival redness, Schirmer's test, TFBUT, $\Delta$ ODS, $\Delta$ OSSI, OD&4S	

\* Tentative plan

