

World Class

혁신신약을 연구개발하는 세계 최고의 Bio Pharma
전 세계 환자의 건강증진에 기여하는 존경받는 기업

Global HANALL

Trust
Reliability

Explore
Innovation

한올바이오파마(주) IR: R&D 파이프라인 중심으로

HanAll IR Presentation, June 3 2019








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 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.

한올바이오파마 바이오신약 파이프라인

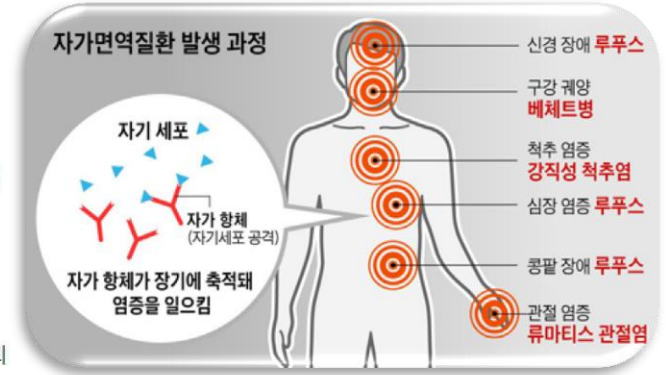
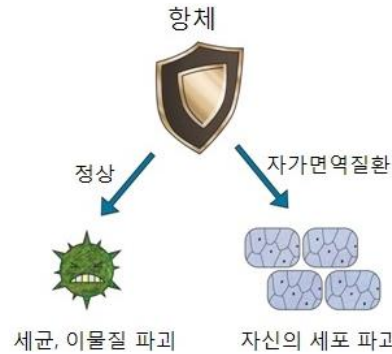
구분	제품	적응증	탐색	전임상	임상1	임상2	임상3	허가	파트너	
면역질환 프로그램	HL036	안구건조증	→							 
	HL161	자가면역질환	→							 
	HL189	비감염성 포도막염	→							
	HL190	황반변성	→							
항암제 프로그램	IM156	대사조절 항암제	→							
	HL186	면역항암항체 Combi. therapy	→							
	HL187	면역항암항체 Combi. therapy	→							

한올의 면역질환 프로그램

- ✓ HL161 자가면역질환 항체신약
- ✓ HL036 안구건조증 바이오신약

Batoclimab
Antibody-clearing antibody

- 세균, 바이러스 등 외부 침입자로부터 내 몸을 방어하는 항체와 면역세포가 역으로 자기 자신의 몸을 공격하는 병
- 항체가 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.



자가면역질환의 예

시신경척수염 (NMO)

- 항체가 시신경과 척수를 손상시켜 시력상실과 사지마비 유발



천포창 (Pemphigus vulgaris)

- 항체가 피부세포를 공격하여 피부가 벗겨지는 면역질환



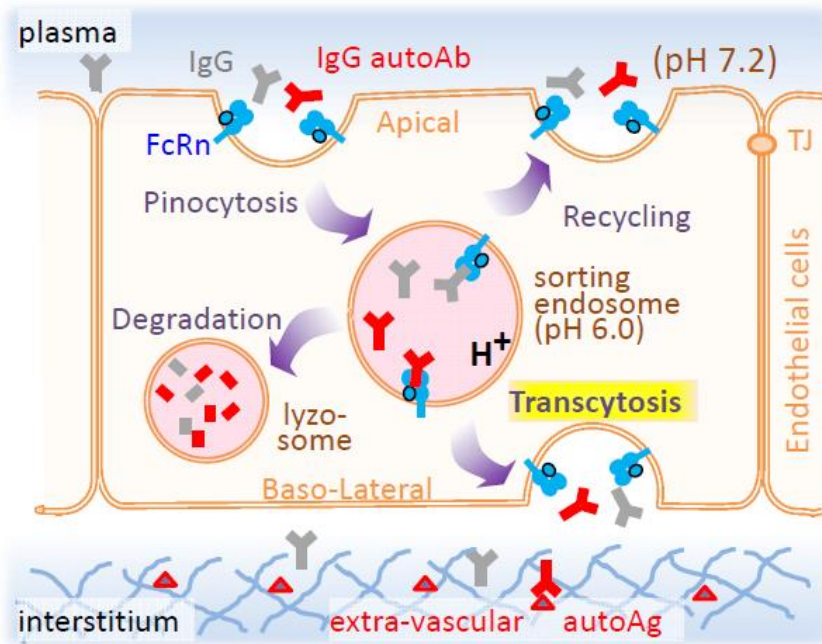
중증 근무력증 (Myasthenia gravis)

- 항체가 근육세포를 공격하여 근육수축의 장애를 초래하며, 횡격막 침범할 경우 생명을 위협하는 질환



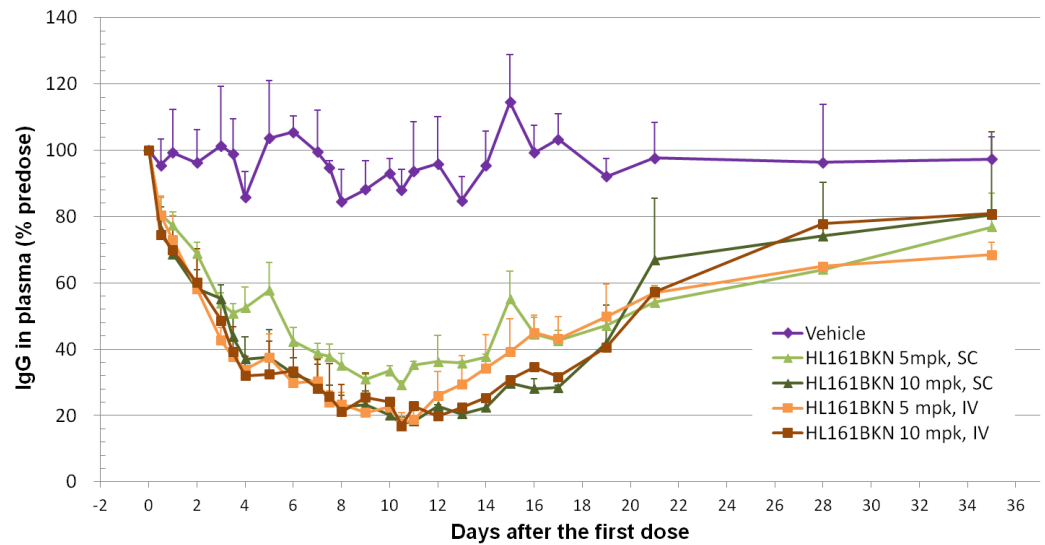
HL161의 MOA : 항체로 항체를 다스린다, 以夷制夷

FcRn Blocking → IgG catabolism 증가















Dr. Borza, D.B..

HL161 투약에 의한 원숭이 혈액 내 IgG 농도 변화



Competitive Landscape in Anti-FcRn Therapeutics^{a)}

Company	  				
Product (INN)	HL161/IMVT-1401 /HBM9161 (Batoclimab)	ARGX-113 (Efgartigimod)	UCB7665 (Rozanolixizumab)	SYNT001 (Orlanolimab)	M281
Modality (homology) ^{b)}	 Fully human IgG1 (92%/98%)	 Mutated Fc fragment (NR)	 Humanized IgG4 (87%/76%)	 Humanized IgG4 (79%/81%)	 Fully human IgG1 (91%/94%)
Administration route & dose	SC injection. 340mg(5mg/kg), QW	IV infusion, 10mg/kg, QW	SC infusion, 7mg/kg, QW	IV infusion, 10~30mg/kg, QW	IV infusion. 30~60mg/kg, Q2W
Adverse events	No significant AEs	No significant AEs	More frequent headache, ADA	More frequent headache, ADA	No significant AEs
Stage / Indication ^{c)}	P2 in MG/GO/XXX (US,CA,EU) P2 in MG/NMO/ITP (China)	P3 in MG, P2 in ITP/PV/CIDP	P2 in MG/ITP/CIDP	P2 in WAIHA/PV	P2 in MG/HDFN
Next-generation Program ^{d)}	[SC,QW → SC,Q2W] 340~680mg, SC injection, Q2W	[IV,QW → IV/SC,QW] 20mg/kg, IV loading, 2wk + 300mg SC, QW [IV,QW → SC,QW] SC injection applying ENHANZE tech. (licensed from Holozyme)		[IV,QW → SC,Q2W] SC,Q2W using Affibody-Albumod conjugate (licensed from Affibody)	

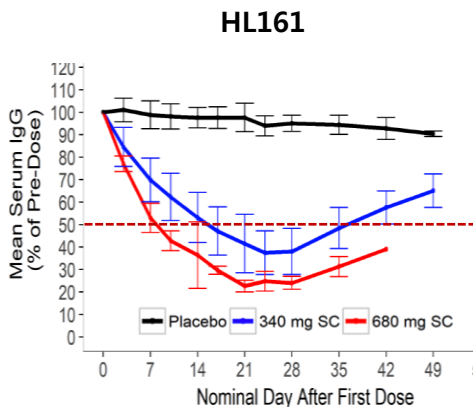
^{a)} All competitive assessments based on publicly available information (publications, company presentation, clinical trial registries, etc.)

^{b)} Based on the amino acid sequence comparison of variable domains with the human germline sequence (V_H %/V_L %)

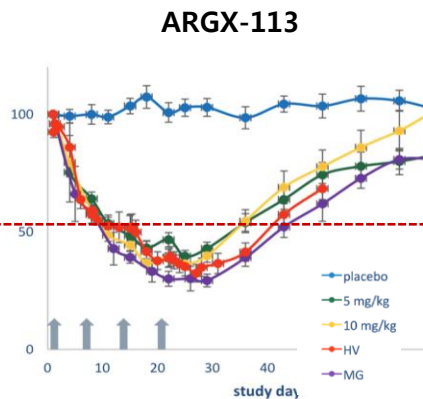
^{c)} Indication: MG, myasthenia gravis; GO, Grave's ophthalmopathy; NMO, neuromyelitis optica; ITP, idiopathic thrombocytopenic purpura; PV, pemphigus vulgaris; CIDP, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; WAIHA, warm autoimmune hemolytic anemia; HDFN, hemolytic disease of the fetus and newborn

^{d)} Gussed from publicly available information

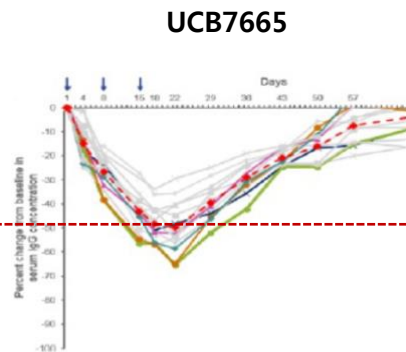
Competitive Landscape: IgG Reduction Profiles in Human



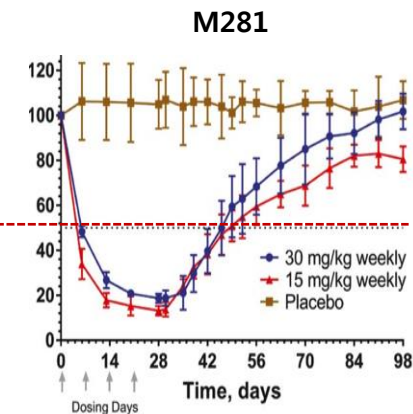
Ref.) P1 MAD cohorts



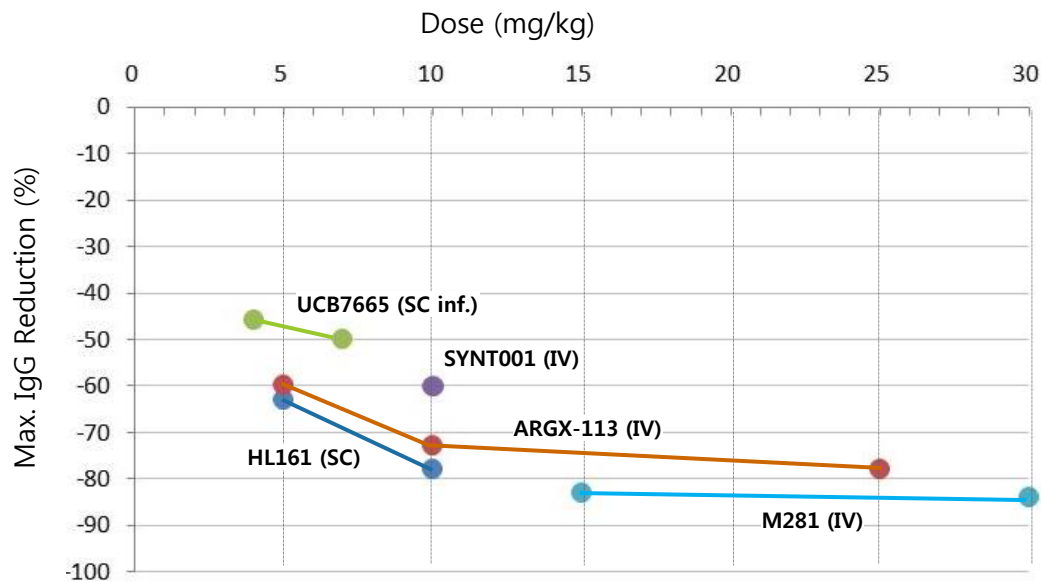
Ref.) P1 MAD, P2 in ITP/MG cohorts



Ref.) P2 in ITP cohorts



Ref.) P1 MAD cohorts



Graves' Ophthalmopathy, GO (그레이브스 안병증)

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

Third Indication, XXX (XXXXXXXX)



Market Potential of Anti-FcRn Therapeutics

“We think **the market opportunity for anti-FcRn therapeutics 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.”

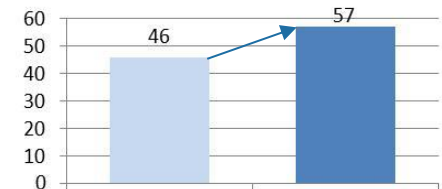
- Stifel Industry Update, Sep. 13, 2018 -

Indication	Subtype	Prevalence	Est. Share	Est. Price	Est. Sales in \$MM
Autoimmune Hemolytic Anemia	Hematology	4,125	15%	\$125,000	\$77,343,750
Bone Marrow Transplantation (BMT)	Hematology	20,000	15%	\$125,000	\$375,000,000
Bullous Pemphigoid	Neurology	4,620	15%	\$125,000	\$86,625,000
Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP)	Neurology	16,000	15%	\$125,000	\$300,000,000
Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)	Hematology	9,900	15%	\$125,000	\$185,625,000
Grave's Disease	Neurology	165,000	15%	\$125,000	\$3,093,750,000
Guillain-Barre Syndrome	Neurology	13,200	15%	\$125,000	\$247,500,000
Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP)	Hematology	72,000	40%	\$125,000	\$3,600,000,000
Kawasaki Disease (KD)	Hematology	4,000	15%	\$125,000	\$75,000,000
Lambert Eaton Syndrome	Neurology	3,500	15%	\$125,000	\$65,625,000
Multifocal Motor Neuropathy (MMN)	Neurology	6,500	15%	\$125,000	\$121,875,000
Myasthenia Gravis	Neurology	55,000	45%	\$125,000	\$3,093,750,000
Neuromyelitis Optica	Neurology	16,500	15%	\$125,000	\$309,375,000
Pemphigus Vulgaris/Foliaceus	Neurology	40,000	11%	\$125,000	\$525,000,000
Primary Immunodeficiency Diseases (PIDD)	Other	145,000	15%	\$125,000	\$2,718,750,000
Rheumatoid Arthritis	Other	200,000	15%	\$125,000	\$3,750,000,000
Sjogren's Syndrome	Hematology	16,000	15%	\$125,000	\$300,000,000
Total		791,345			\$18,925,218,750

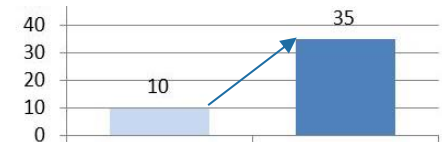
Source: Company information, journal articles, CDC and Stifel Research

Top 5 Biologic Targets in Sales (\$B)

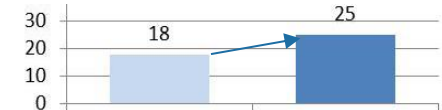
Anti-TNF
Humira, Enbrel
Remicade, Simponi
Biosimilars



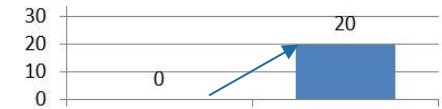
Anti-PD1/PD-L1
Opdivo, Keytruda
Tecentriq, Imfinzi



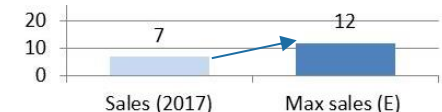
Anti-VEGF
Avastin, Lucentis
Eylea, Brolucizumab



Anti-FcRn
Hanall/Roivant, ArgenX
UCB, Alexion, Momenta

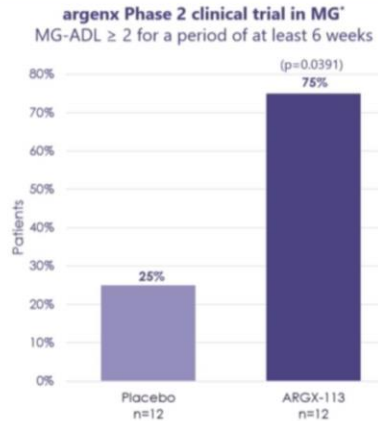


Anti-CD20
Rituximab
Ocrevus, Arzerra



Anti-FcRn 항체의 Valuation (ARGX-113 Case)

Clinical validation of anti-FcRn class



- argenx's anti-FcRn candidate ARGX-113 validates the anti-FcRn mechanism by demonstrating improvement in myasthenia gravis (MG) patients based on the MG Activities of Daily Living (MG-ADL) score
- 75% of patients treated with ARGX-113 had a clinically meaningful improvement in MG-ADL score for a period of at least 6 consecutive weeks versus 25% of patients on placebo (p=0.0391)

* argenx management call December 2017

FOR INTENDED AUDIENCE ONLY - NOT FOR REPRODUCTION



NASDAQ: ARGX

124.53 USD +0.070 (0.056%) ↑

폐장: 3월 28일 오후 4:34 GMT-4 · 면책조항
폐장 후 124.53 0.00 (0.00%)

Market cap: \$4.7B



Top 20 Most Valuable R&D Projects (Ranked by Net Present Value)

Rank	Product	Company	Phase (current)	Pharmacological Class	WW Product Sales (\$m) 2024		Today's NPV (\$m)
1.	VX-659 + Tezacaftor + Ivacaftor	Vertex Pharmaceuticals	Phase III	Cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) potentiator & corrector	3,485	New Entry	13,070
2.	Upadacitinib	AbbVie	Phase III	Janus kinase (JAK) 1 inhibitor	2,570		9,878
3.	Aducanumab	Biogen	Phase III	Anti-beta-amyloid (Abeta) MAb	2,245		8,414
4.	Brolucizumab	Novartis	Phase III	Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) antibody fragment (Fab)	1,800	New Entry	8,123
5.	GSK2857916	GlaxoSmithKline	Phase II	Anti-B-cell maturation antigen (BCMA) antibody-drug conjugate	1,367	New Entry	7,498
6.	Lanadelumab	Shire	Filed	Anti-plasma kallikrein MAb	1,569		7,476
7.	ARGX-113	argenx	Phase II	Anti-neonatal Fc receptor (FcRn) MAb	1,941	New Entry	6,496
8.	Semaglutide Oral	Novo Nordisk	Phase III	Glucagon-like peptide (GLP) 1 agonist	1,994	New Entry	6,452
9.	JCAR017	Celgene	Phase II	Anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy	1,154	New Entry	6,258
10.	BAF312	Novartis	Phase III	Sphingosine-1-phosphate (S1P) 1 & 5 modulator	1,541	New Entry	5,814

(Source) EvaluatePharma: World Preview 2018, Outlook to 2024 (June 2018)

한올의 면역질환 프로그램

- ✓ HL161 자가면역질환 항체신약
- ✓ HL036 안구건조증 바이오신약

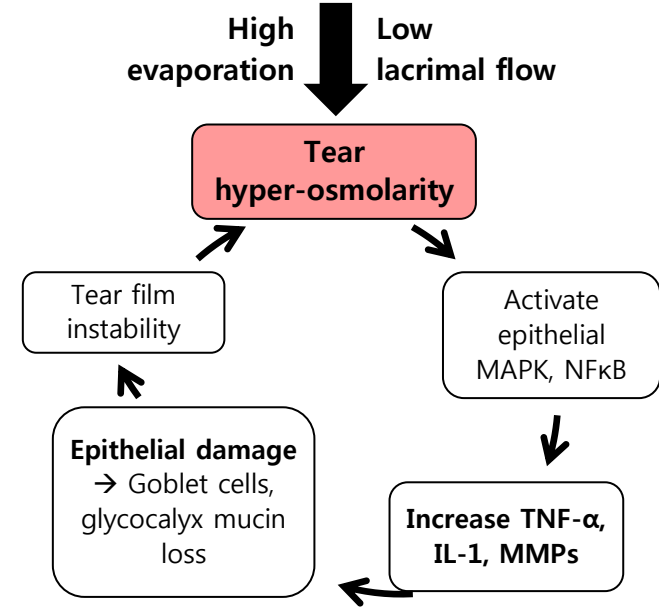
Tanfanercept

TNF-neutralizing peptide molecule

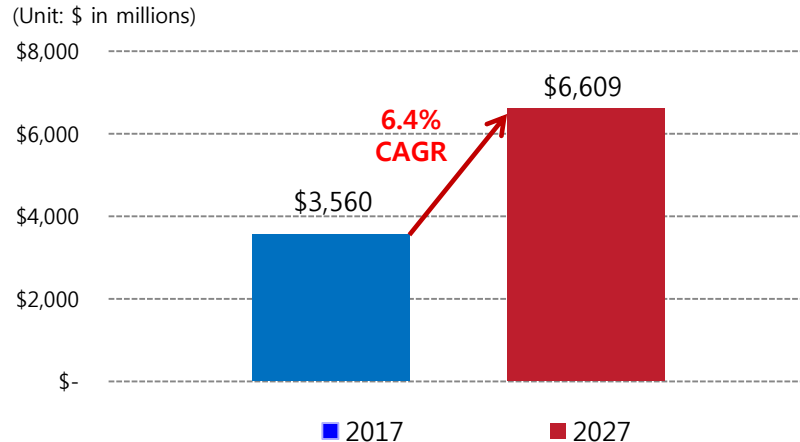
안구건조증 (Dry Eye Disease)

- **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 유병률은 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

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



Global market for dry eye disease treatment



(Source) Future Market Insights 2017

주요제품 매출 (\$ in million)

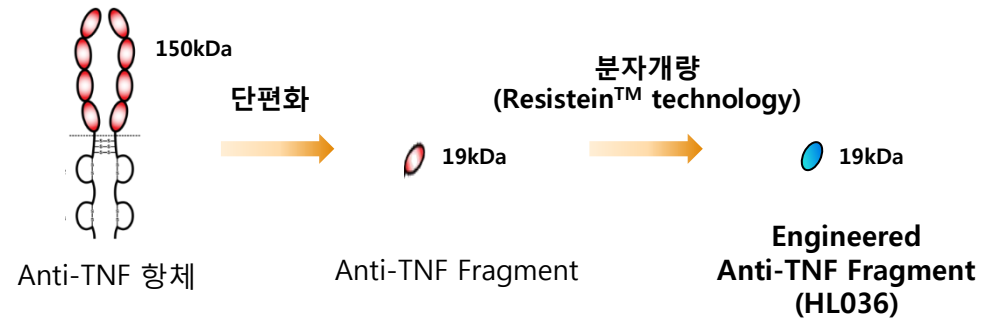
Product	2015	2016	2017	2018 (E)
Restasis (Allergan)	1,535	1,781	1,962	1,766
Xiidra (Shire)	-	110	441	660

(Source) IMS Global 2018

● HL036 개요

- 국소투여에 최적화된 Anti-TNF 단백질
- **HL036의 특징**
 - 1) 최적의 분자크기 (150→19kDa)
 - 2) TNF 중화능력 260배 증가
 - 3) 탁월한 조직분포/잔류 능력
 - 4) 대장균을 이용한 저가 생산
- 점안액으로 투여시 안구건조증과 황반변성, 포도막염 동물모델 실험에서 효력 확인

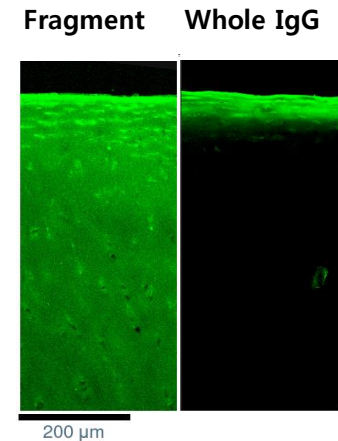
HL036 분자개량 과정



● Target질환

안구건조증, 포도막염, 황반변성, 당뇨병성망막증 등

분자크기에 따른 조직분포율 차이



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 Efficacy of Two Concentrations (0.10%, 0.25%) of HL036 Ophthalmic Solution Compared to Placebo in Subjects With Dry Eye

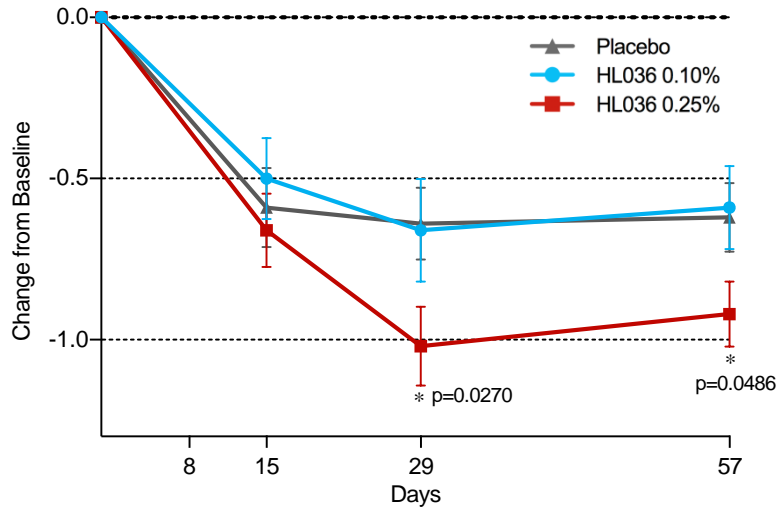
VELOS-2: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked and Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of 0.25% HL036 Ophthalmic Solution Compared to Placebo in Subjects with Dry Eye

[VELOS-1] Sign/Symptom 모두에서 유의성 확인

ICSS, Inferior Corneal Staining Score
ODS, Ocular Discomfort Score

[Sign: 의사가 측정하는 객관적 지표]

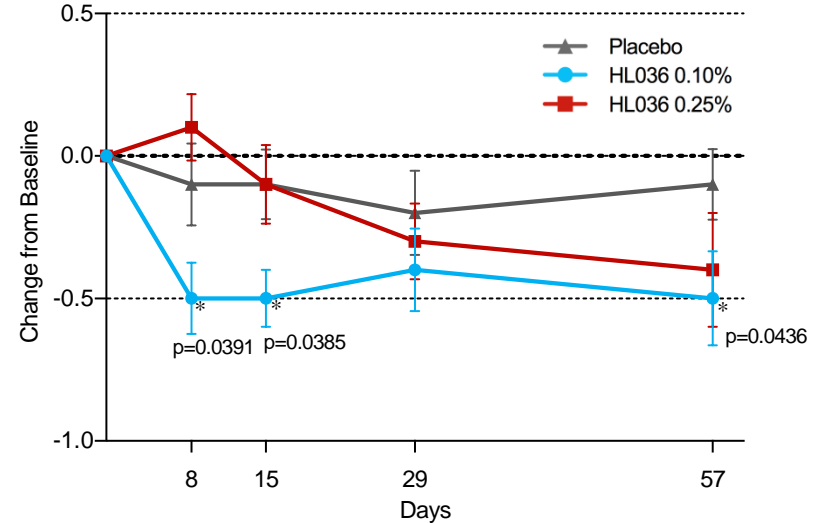
ICSS Change in CAE (Pre-to-Post CAE)



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

[Symptom: 환자가 느끼는 주관적 지표]

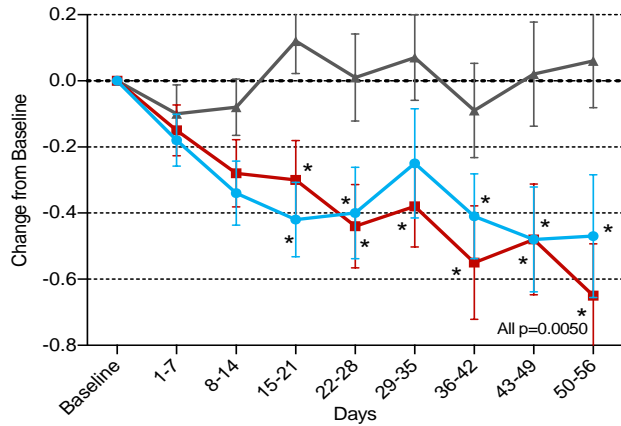
Ocular Discomfort Score (Pre-CAE)



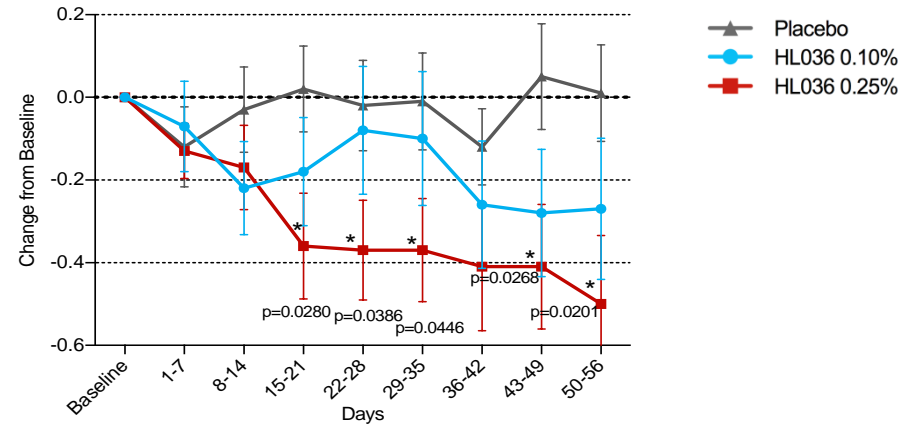
- ✓ 환자가 느끼는 건성안 증후(symptom)를 측정하는 ODS 지표에서 HL036 0.10% 점안액은 투약 1주 후부터 유의적인 효과를 보임. HL036 0.25% 점안액은 8주 시점에 증후 개선 효과가 보임.

[VELOS-1] 환경변화에 민감한 환자에서 더욱 뚜렷한 증후 개선

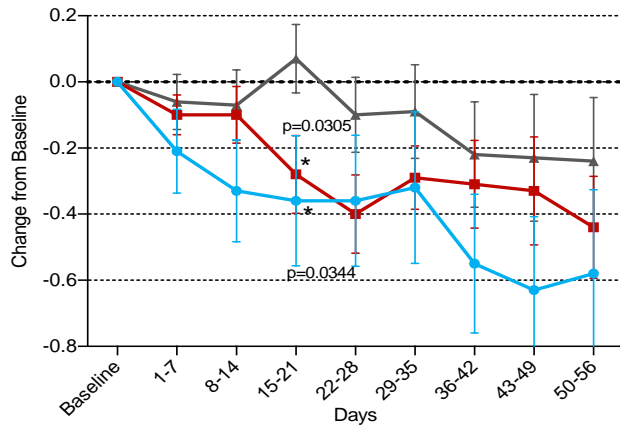
타는 느낌 (Burning)



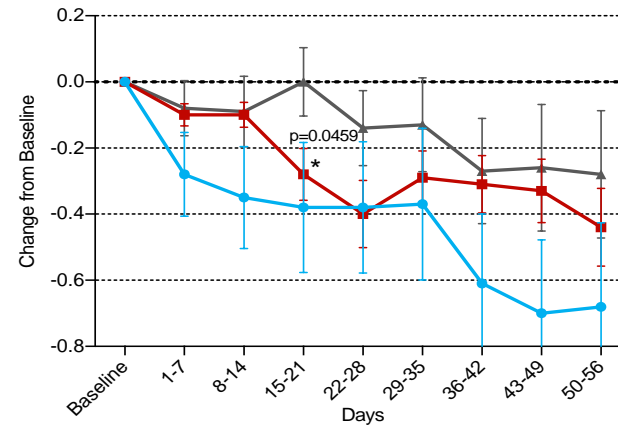
찌르는 느낌 (Stinging)



건조감 (Dryness)



가장 불편한 증세 (Worst symptom)



* CAE chamber 에서 20분 이내에 증후 변화가 나타나는 환자 Sub-group Analysis 결과
HL036 0.25% 점안액의 치료효과 및 유의성 가장 높음 (전체 환자의 약 40%)

■ 기존 치료제 대비 HL036의 장점

• 높은 임상적 효과

- 임상2상 결과, 객관적 증후(Sign)과 주관적 증세(Symptom) 모두에서 유의적인 개선효과 확인
- 유사한 프로토콜로 시험했던 경쟁품들의 임상2상 결과와 비교하여 월등한 효과임

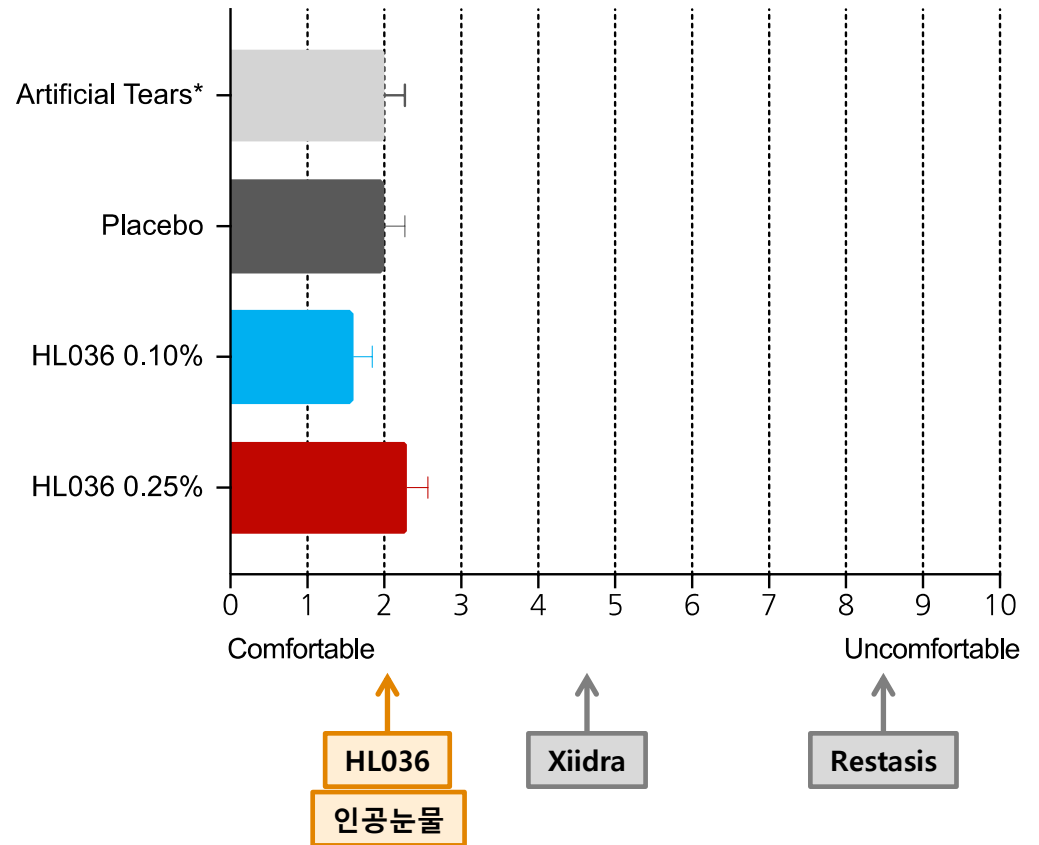
• 빠른 약효 발현

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

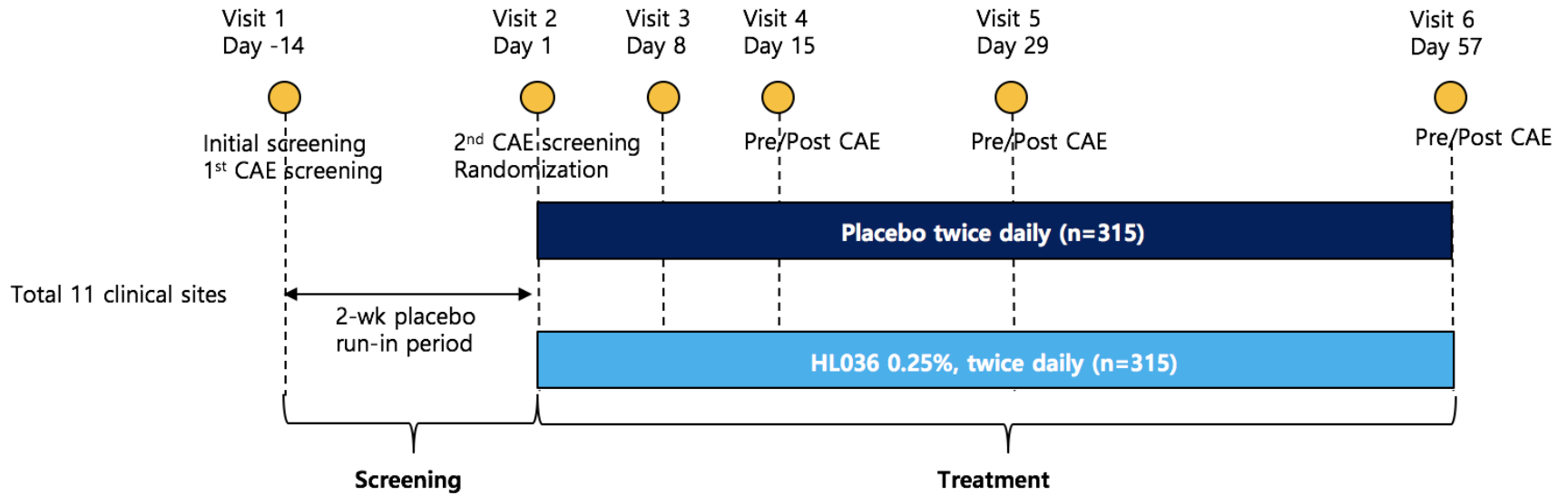
• 점안 시 불편감이 없음

- HL036은 점안 시 환자가 느끼는 불편감이 경쟁품 대비 월등히 낮음 (인공눈물과 비슷한 수준)

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



[VELOS-2] HL036 점안액의 안구건조증 임상3상 계획



● 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



Novartis가 Takeda(Shire)의 Xiidra를 53억불에 인수

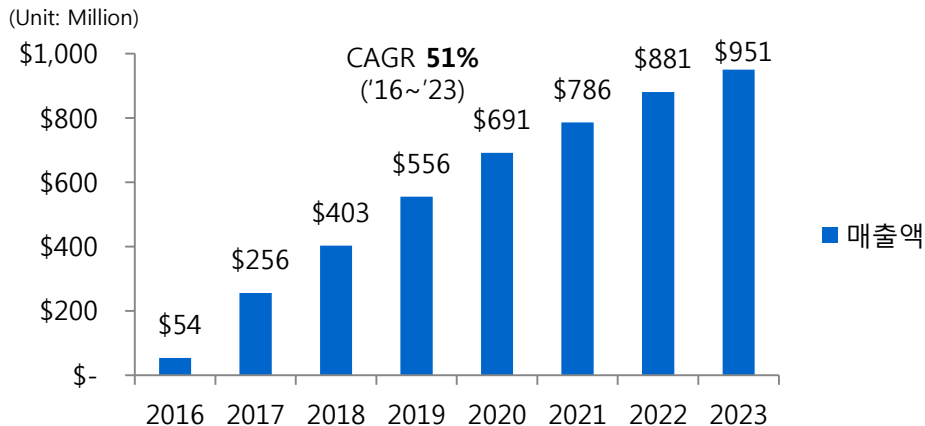
● Deal 개요 (May 09, 2019)

- Novartis가 Takeda(Shire)의 Xiidra 총 **\$5.3B**에 인수
(Upfront \$3.4B + Milestone \$1.9B)
- Xiidra, 안구건조증 FDA 허가 (2016년 8월)
- '18년 Sales : \$403M (약 4,800억원)

● Acquisition 의미

- 안구건조증 시장의 높은 성장성 전망 (Xiidra CAGR 51%)
- 안구건조증 질환 영역은 미충족 의료 수요 여전히 큼
- Dry eye 치료제에 대한 가치 평가 증가할 것
- 치료제가 제한적으로 효능과 안전성 높은 대체재 수요 높음

Xiidra 매출 추이 및 전망



Source: GlobalData 2018



NOVARTIS Our Company Our Focus

Novartis to acquire Xiidra[®], expanding front-of-eye portfolio and strengthening leadership in eye care

May 09, 2019


- Xiidra (lifitegrast ophthalmic solution) 5% fits strategically within industry-leading USD 4.6 billion Novartis ophthalmic pharmaceutical portfolio, laying groundwork for front-of-the-eye pipeline products currently in development[1]
- Xiidra is the first and only prescription treatment approved for both signs and symptoms of dry eye disease with a mechanism of action that targets inflammation[2]
- Xiidra achieved USD 0.4 billion of revenue in 2018 and is well positioned for blockbuster potential; closing expected in second half of 2019, subject to satisfaction of customary closing conditions, including regulatory approvals
- Deal terms include a USD 3.4 billion upfront payment with potential milestone payments of up to USD 1.9 billion

Upcoming 2019 Milestones

Date	Event	Partners
<input checked="" type="checkbox"/> Mar. 2019	HL036 VELOS-2 study (안구건조증 미국 임상3상) 개시	
<input checked="" type="checkbox"/> Apr. 2019	ARVO 2019 Annual Meeting에서 HL036 미국 임상2상 결과 발표	
<input checked="" type="checkbox"/> May 2019	AAN 2019 Annual Meeting에서 HL161/RVT-1401 임상1상 결과 발표	
<input checked="" type="checkbox"/> Q2 2019	HL161/RVT-1401, MG/GO 글로벌 임상2상 개시	
Q3 2019	HL036/HBM9036 안구건조증 중국 임상2상 Top-line 결과 도출	
Q4 2019	HL161/RVT-1401, 3번째 적응증 글로벌 임상2상 개시	
Q4 2019	HL161/HBM9161, 2개 적응증 중국 임상2상 개시	
Q4 2019	HL036 VELOS-2 study (안구건조증 미국 임상3상) Top-line 결과 도출	

ARVO, The Association for Research in Vision and Ophthalmology; AAN. American Academy of Neurology

Q&A



IR Contact

한올바이오파마 경영기획팀

장준석 과장

Tel) 02-2204-1901

E-mail) jangjunseok@hanall.co.kr