



DEVELOPMENT OF INNOVATIVE NEW DRUGS

Pursuit for improved quality of the life and patient happiness

2019. 08

Disclaimer

본 자료는 기관투자자와 일반투자자들을 대상으로 하는 기업설명회에서 실시되는 Presentation에서의 정보 제공을 목적으로 (주)지트리비앤티(이하 '회사')에 의해 작성되었으며 이의 반출, 복사 또는 타인에 대한 재배포는 금지됨을 알려드립니다.

본 자료의 열람은 위 제한 사항의 준수에 대한 동의로 간주될 것이며 제한 사항에 대한 위반은 '자본시장과 금융투자업에 관한 법률'에 대한 위반에 해당될 수 있음을 유념해주시기 바랍니다.

본 자료에 포함된 "예측정보"는 개별 확인 절차를 거치지 않은 정보들입니다. 이는 과거가 아닌 미래의 사건과 관계된 사항으로 회사의 향후 예상되는 경영현황 및 재무실적을 의미하고, 표현상으로는 '예상', '전망', '계획', '기대', '(E)' 등과 같은 단어를 포함합니다. 위 "예측정보"는 향후 경영환경의 변화 등에 따라 영향을 받으며, 본질적으로 불확실성을 내포하고 있는 바, 이러한 불확실성으로 인하여 실제 미래 실적은 "예측정보"에 기재되거나 암시된 내용과 중대한 차이가 발생할 수 있습니다.

또한, 향후 전망은 Presentation 실시일 현재를 기준으로 작성된 것이며 현재 시장상황과 회사의 경영방향 등을 고려한 것으로 향후 시장환경의 변화와 전략수정 등에 따라 변경될 수 있으며, 별도의 고지 없이 변경될 수 있음을 양지하시기 바랍니다.

본 자료의 활용으로 인해 발생하는 손실에 대하여 회사 및 각 계열사, 자문역 또는 Representative들은 그 어떠한 책임도 부담하지 않음을 알려드립니다.(과실 및 기타의 경우 포함)

본 자료는 어떤 경우에도 투자자의 투자결과에 대한 법적 책임 소재의 입증자료로 사용될 수 없습니다.

III

Contents

Development of Innovative New Drugs

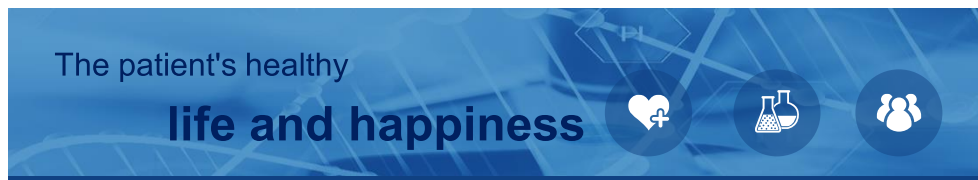
- 01 회사 개요
- 02 사업전략 / Pipeline
- 03 안구건조증치료제 RGN-259
- 04 수포성 표피박리증치료제 RGN-137
- 05 Appendix

개요

설립일	주요 사업	직원수	대표이사
2000년 6월	바이오&제약사업 안과 및 희귀질환 신약개발 및 백신도매업 전자사업	111명	양 원 석

사업장	Web Sites	주주구성
본 사 경기도 성남 지 점 경북 철곡 경기도 구리 해 외 미국 New Jersey • ReGenTree, LLC • Oblato, INC • Lenus Therapeutics, LLC	www.gtreebnt.com — www.regentreeilc.com	총주식수 : 24,710,837주 — ○ 유양디앤유 9.84% ○ 양원석 4.18%

(2019. 6. 30 기준)

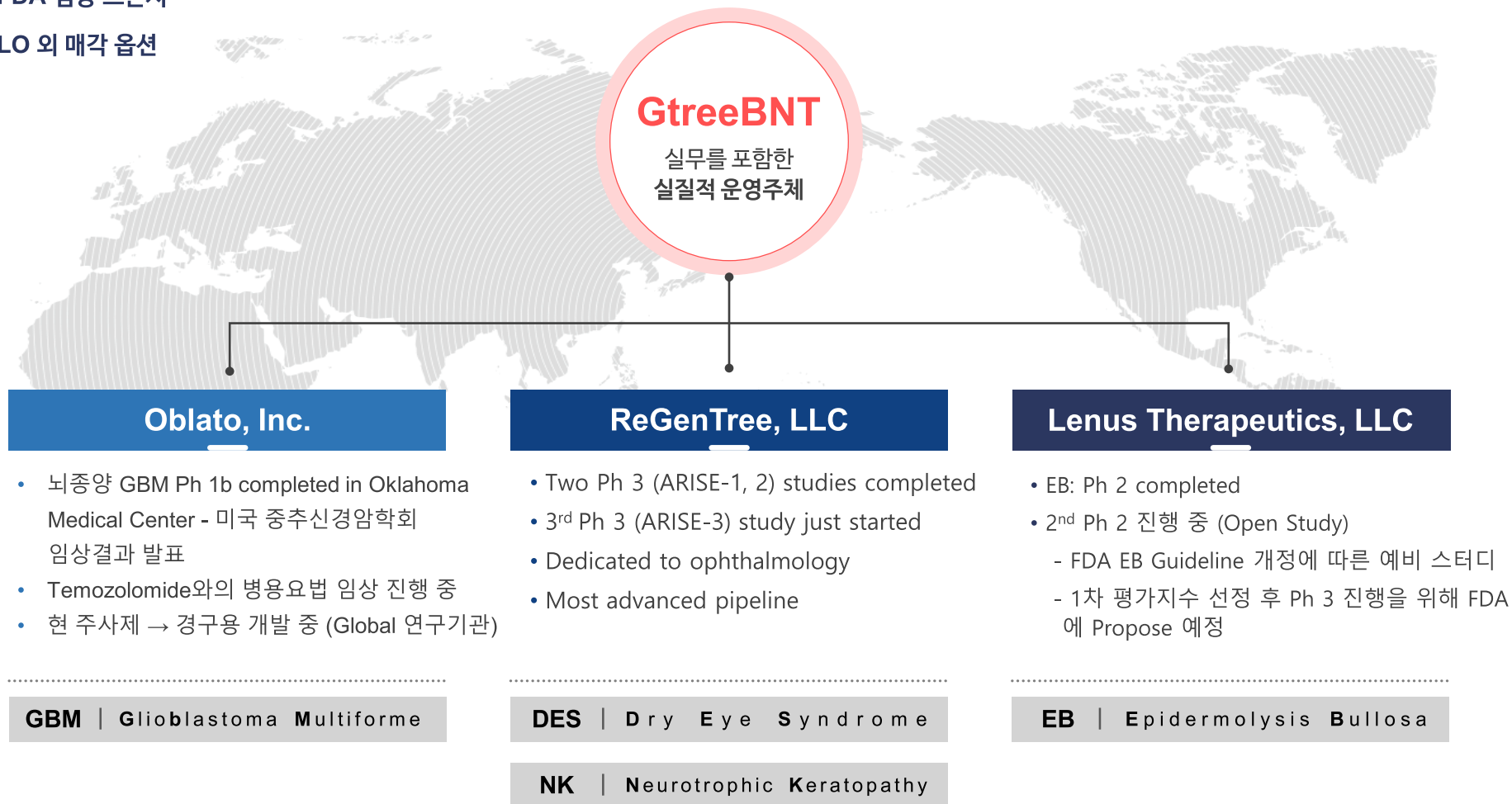


주요연혁 및 성과

- 2014. 3 ○ 미국 RegeneRx와 신약공동개발 체결
- 現 양원석 대표이사 취임
- 2014. 6 ○ 주식회사 지트리파마슈티컬 자회사 설립
- 2015. 1 ○ RegeneRx와 미국 내 JV 설립 계약 체결
- 2015. 8 ○ 안구건조증 치료제(RGN-259) Ph2b/3 (ARISE-1) 임상시험계획 미국 FDA 승인
- 신경영양성각막염 치료제(RGN-259) Ph3 (SEER-1) 임상시험계획 미국 FDA 승인
- 2015.12 ○ 미국 내 100% 자회사 Oblato, Inc 설립
- 2016. 2 ○ 교모세포종 치료제 (OKN-007) 파이프라인 도입(OMRF)
- 2016. 7 ○ ReGenTree, LLC 지분 추가 획득
- 2016. 8 ○ 안구건조증 치료제(RGN-259) Ph3 (ARISE-2) 임상 시험계획 미국 FDA 승인
- 교모세포종 치료제(OKN-007) 미국 FDA 희귀의약품 지정
- 2017. 2 ○ 수포성표피박리증 치료제 (RGN-137) Ph3 임상시험계획 미국 FDA 승인
- 2018. 4 ○ 안구건조증 치료제(RGN-259) Ph3 (ARISE-3) 임상시험계획 미국 FDA 승인
- 교모세포종 치료제(OKN-007) 병용임상 임상시험계획 미국 FDA 승인
- ReGenTree, LLC 지분 추가 획득
- 2018. 5 ○ 경구용 교모세포종 치료제(OKN-007) 임상시험계획 미국 FDA 승인
- 2018. 6 ○ 미국 내 자회사 Lenus Therapeutics, LLC 설립
- 2018. 9 ○ 주식회사 와이에스팜 합병 완료
- 교모세포종 치료제(OKN-007) 병용임상 시작
- 2018.10 ○ 수포성표피박리증(RGN-137) 2차 Ph2 임상 시작
- 2019. 2 ○ 안구건조증 치료제(RGN-259) Ph3 (ARISE-3) 임상계약

✓ FDA 임상 스폰서

✓ LO 외 매각 옵션



- ▶ 지트리비앤티는 2018년 9월 병원에 의약품을 공급하는 유통기업 '와이에스팜'을 흡수 합병
- ▶ 와이에스팜의 주력품목은 독감백신, 폐렴구균백신, 자궁경부암백신 등 백신 전문 유통기업
- ▶ 와이에스팜의 흡수합병으로 매년 매출액 400억원, 영업이익 20억원을 실현할 수 있는 안정적인 재무구조 확보 (영업적자로 인한 관리종목 지정관련 Risk 해소)

• 와이에스팜 최근 3년간 실적

(단위 : 억원)

구 분	2018년		2017년		2016년
	매출액	성장률	매출액	성장률	매출액
매출액	388.7	11.5%	348.6	12.5%	309.8
영업이익	16.5	157.8%	6.4	33.3%	4.8
당기순이익	15.8	243.5%	4.6	24.3%	3.7



III

Contents

Development of Innovative New Drugs

01 회사 개요

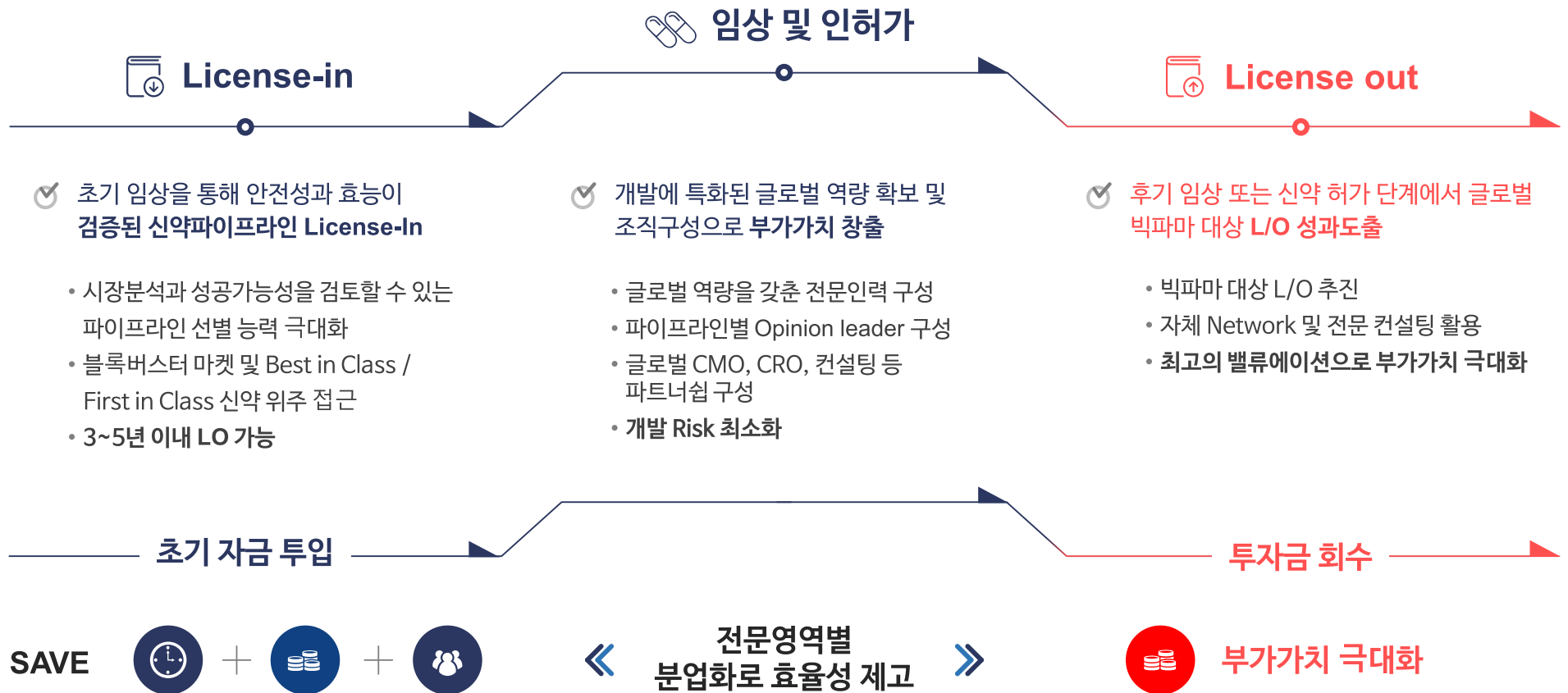
02 사업전략 / Pipeline

03 안구건조증치료제 RGN-259

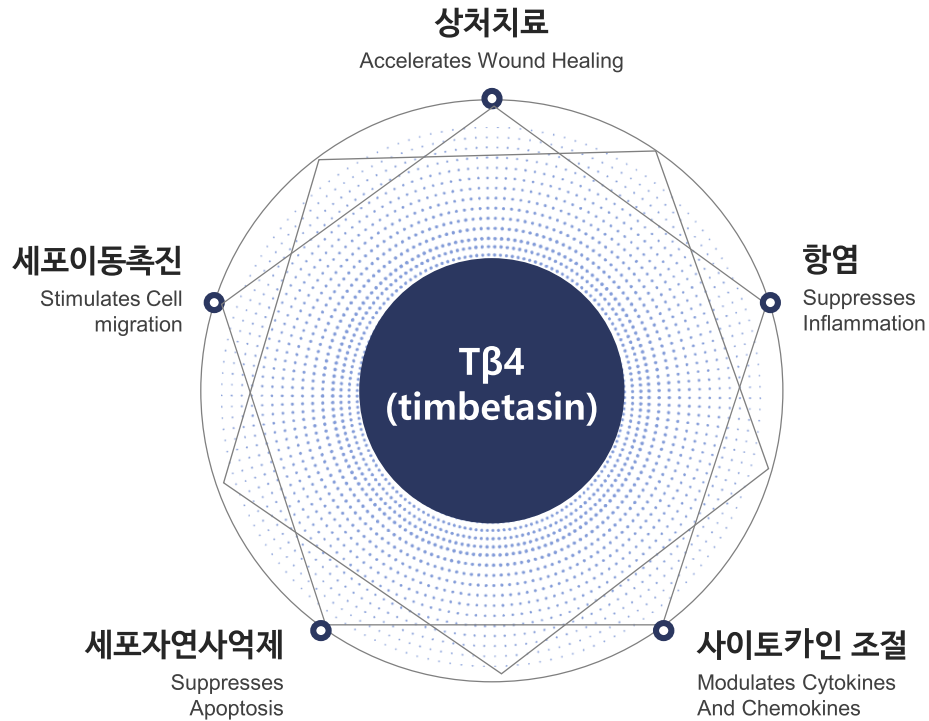
04 수포성 표피박리증치료제 RGN-137

05 Appendix

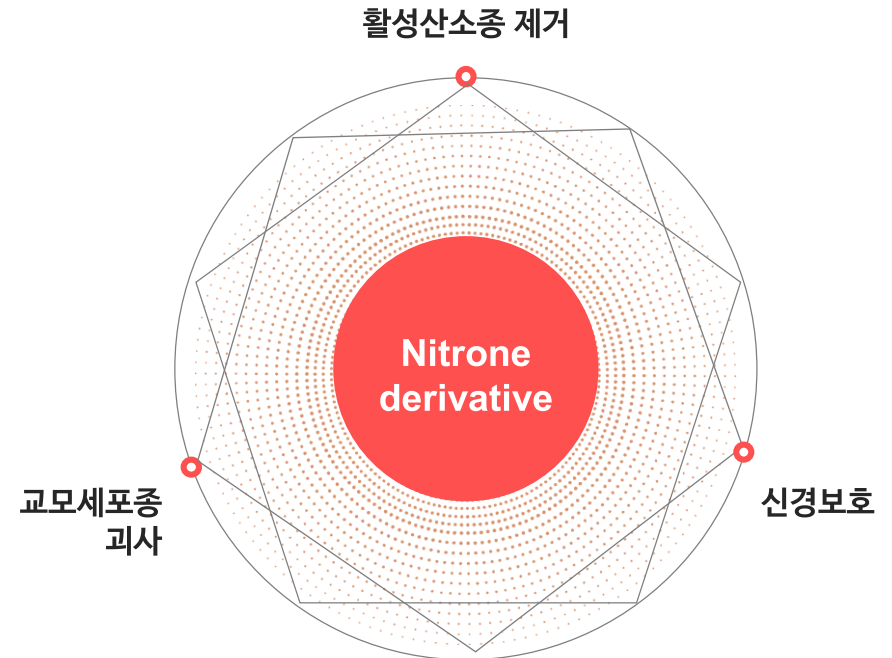
지트리비엔티는 NRDO(No Research Development Only) 모델의 글로벌 바이오텍



02 Two Proprietary Compounds



From RegeneRx



From OMRF

(Oklahoma Medical Research Foundation)

안과질환

① 안구건조증 (DES) ② 신경영양성각막염 (NK)

피부질환

③ 수포성표피박리증 (EB)

뇌종양

④ 교모세포종 (GBM)

FDA Orphan Drug Designation : NK, EB, and GBM



안정적인 후기 파이프라인 보유



신약개발 성과 및 LO 가시화 시점 도래

임상개발 현황

치료분야	Pipeline	적응증		Market	초기 개발	임상 1상	임상 2상	임상 3상	비고
Corneal Wound Healing (안과질환치료)	RGN-259 (GBT-201)	Dry Eye Syndrome (안구건조증, DES)		미국, 캐나다 및 아시아 태평양 28개국					• ARISE-1 완료* • ARISE-2 완료 • ARISE-3 시작 • Best in class
			Neurotrophic Keratopathy (신경영양성각막염, NK)	미국, 캐나다 및 아시아 태평양 28개국					• SEER-1(1 st Ph3) 진행 중
Dermal Wound Healing (상처치료)	RGN-137 (GBT-101)	희귀의약품 (Orphan Designation)	Epidermolysis Bullosa (수포성표피박리증, EB)	미국, 캐나다, 유럽, 한국, 일본, 호주					• 2nd Ph2 진행 중 • Ph3 계획 중 • First in class
Brain Cancer (뇌암치료)	OKN-007		Glioblastoma Multiforme (교모세포종, GBM)	전세계					• Ph1b 완료 • Temozolomide와의 병용임상 진행 중

Phase 3 Clinical Trial Name for Dry Eye

*A Phase III Study of RGN-259 Identifying Safety and Efficacy

ARISE-1 Phase 2b/3 study **completed**
ARISE-2 Phase 3 Study **completed**
ARISE-3 Phase 3 Study **just started**



01

급성장 블루칩시장

- 희귀의약품은 각 나라마다 **파격적인 혜택 제공**
- '14년 \$97.0B규모에서 향후 **연평균성장률 (CAGR 2014-20E) 10.6%**
- 제약산업의 **새로운 블루칩시장**으로 급성장하고 있음



02

높은 신약 승인율

- FDA 승인품목 중 '15년 약 37%, '16년 약 47%를 희귀의약품이 차지
- 3상 단계 희귀의약품 **성공 가능성은 약 89%로 상당히 높음**



03

미국 시장에서의 희귀질환 치료제 개발 편익

- 자료독점권, 마케팅 권한 **7년 보장**
- 신속 심사기간 적용으로 **6개월 이내로 심사기간 단축**(보통 1년~1년 6개월 이상)
- 임상 2상 단계에서 **조건부판매 가능**
- 2백만 달러에 달하는 **심사비용 면제, 임상비용의 50%까지 세금 면제**
- Niche 마켓으로 **경쟁이 없음**
- 판매 인프라, 영업 네트워크가 필수적이지 않아 **License-Out 후보자 다수 존재**
- 희귀질환에 대한 지속적인 **정부지원 강화**

III

Contents

Development of Innovative New Drugs

- 01 회사 개요
- 02 사업전략 / Pipeline
- 03 안구건조증치료제 RGN-259
- 04 수포성 표피박리증치료제 RGN-137
- 05 Appendix

안구건조증(Dry Eye Syndrome, DES)은 눈물 결핍이나 과도한 눈물 증발로 인한 눈물막의 장애로 안구표면의 손상을 가져와, 이에 따른 여러 증상이 발생하는 질병으로 안구건조감, 시력저하, 이물감, 작열감, 통증 등을 초래하는 질환

안구건조증에 대한 정의 변천

2007년 TFOS(Tear Film and Ocular Surface Society)

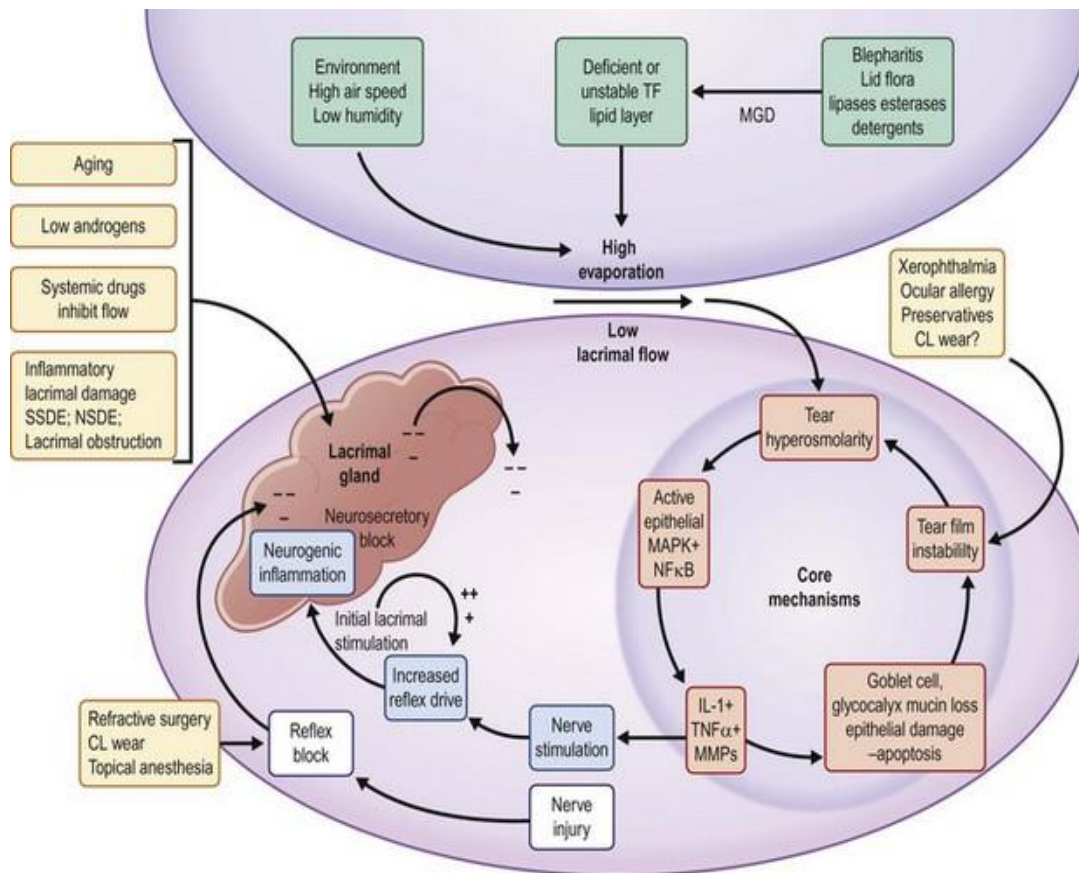
“안구건조증은 눈물과 안구 표면의 다인성 질병으로 안구 불편감, 시각장애, 눈물막 불안정, 안구 표면의 잠재적 손상을 유발하며, 이는 눈물막의 삼투압 증가와 안구 표면의 염증을 동반한다.”

⇒ 염증치료에 Focusing (항염기전의 약물 사용)

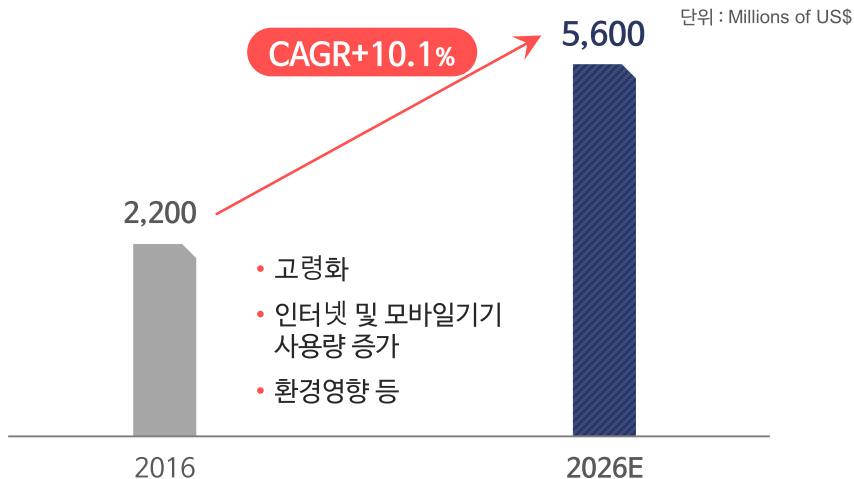
2017년 TFOS(Tear Film and Ocular Surface Society) DEWS II

“안구건조증은 안구 표면의 다인성 질환으로, 눈물막의 항상성이 손상되며 동반되는 눈물막 불안정성과 삼투압 농도의 증가 그리고 안구표면의 염증으로 인한 손상을 일으키는 질환. 안구건조증 관리의 궁극적인 목표는 안구건조증을 발생시키는 악순환을 깨뜨림으로써 손상된 안구 표면과 눈물막 항상성을 회복시키는 것”

⇒ 염증치료뿐만 아니라 손상된 안구표면과 눈물막 항상성 회복이 모두 필요 (Multi Function 약물의 필요성)

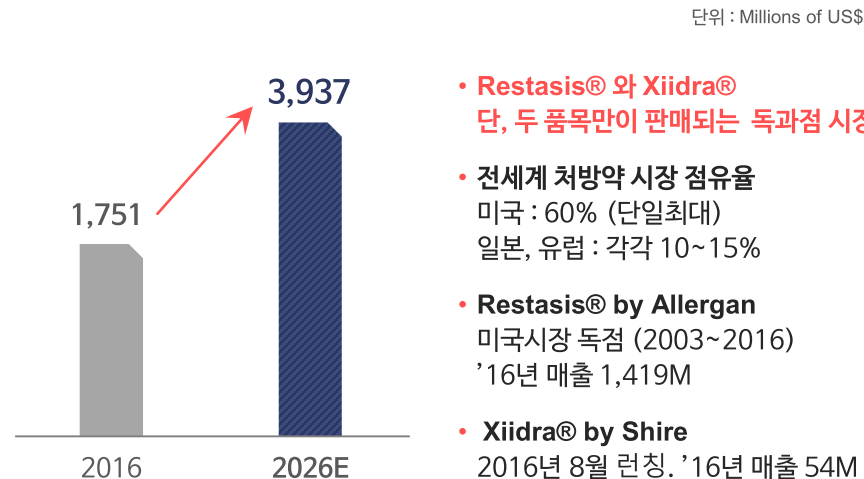


전세계 안구건조증 치료제 시장



[참조] GlobalData, 2018 : 2026년 5.6B으로 성장전망. CAGR 10.1%

미국 안구건조증 치료제 시장



전세계 안구건조증 처방약 시장

Global 시장에서 단 2개의 처방약만이 주요 사용되고 있음 (Blue Ocean)

RESTASIS®
(Cyclosporine)
by Allergan

Xiidra®
(Lifitegrast)
by Shire

Allergan의 RESTASIS : 출시 14년 된 Old Product
Shire의 Xiidra : 2016년 Approval 된 후 급성장 제품

- ✓ DES를 적응증으로 승인 받은 제품은 Xiidra가 유일함
- ✓ 두 제품 모두 동일 치료기전 : 항염증
전체 Dry Eye 환자 중 반응을 20~25%
- ✓ RGN-259의 Multiple Mechanism of Action
: 독보적 Market Position 기대



Pooled Data (ARISE-1&ARISE-2) Top-line Summary

01 Sign과 Symptom에서의 Global Effect 확보

- ✓ Sign과 Symptom의 여러 Parameters(평가변수)에서의 통계적 유의차 확보
- ✓ 탁월한 점안감(인공눈물) / 안전성 / 내약성
- ✓ Pooled Data의 재현, 반복 경향 확인



02 Licensing out의 높은 가능성



- ✓ Sign과 Symptom 모두에서 차별화된 Fast-onset 효과 확인
- ✓ 기 승인 제품 대비 우위: Global Effects, 안전성, 점안감 → LO에 대한 Strong Position 확보

현재 진행단계



FDA의 안구건조증 허가 원칙

- ✓ Sign 효과 입증 후 추가 동일 임상을 통한 재현 요구
- ✓ Symptom 효과 입증 후 추가 동일 임상을 통한 재현 요구
- ✓ 따라서 허가를 위한 임상 3상을 다회 요구 → 축적된 전체 데이터에 대한 FDA의 분석 후 허가

▶ Phase 3 Clinical Trial Name for Dry Eye : **ARISE** (A Phase 3 study of **RGN-259** Identifying **Safety** and **Efficacy**)

- ☑ **ARISE-1** Phase 2b/3 study (미국 1st Phase 3), 환자 수 317명 완료
- ☑ **ARISE-2** Phase 3 study (미국 2nd Phase 3), 환자 수 601명 완료
- ☑ **ARISE-3** Phase 3 study (미국 3 Phase 3), 환자 수 700명 예정

ReGenTree / RGN-259			Shire / Xiidra (2016년 FDA 허가)		
Study	피험자 수	임상 Sites	Study	피험자 수	임상 Sites
ARISE-1 (Phase2/3)	317	4	Phase 2	230	5
			OPUS-1 (Phase 3)	588	13
ARISE-2 (Phase 3)	601	10	OPUS-2 (Phase 3)	718	30
ARISE-3 (Phase 3)	700 (예정)	15	OPUS-3 (Phase 3)	711	42



안구건조증 치료제를 평가하는 기준은 Sign과 Symptom 모두 반복된 재현을 필요로 하며, 축적된 전체 데이터에 대한 FDA의 분석 후 허가

▶ ReGenTree의 RGN-259는 다인성질환인 안구건조증 치료에 적합한 'Multi-function' 치료제

구 분	RGN-259 (ReGenTree)	Xiidra (Shire)	Restasis (Allergan)
Active Ingredient	Thymosin β 4 (T β 4)	Lifitegrast	Cyclosporine A
MOA	Multi-functions • 항염, 항균 • 상처치료 • 세포보호 • 세포 이동촉진 (재생피화) • 세포자연사억제	Single-function • 항염	Single-function • 항염
이상반응	• 위약과 동일한 수준	• 안구 작열감, 이상 미각 등 • 부작용이 Label에 명기	• 안구 작열감 • 충혈, 시력장애(시야혼탁) 등 • 부작용이 Label에 명기
Global Effect in Sign & Symptom	• Sign과 Symptom에서 매우 강한 Global Effect 입증(ARISE-2) • 다인성질환인 안구건조증 치료에 매우 적합	• 매우 한정적인 Global effect	• 거의 없음
Onset Time	• 2 weeks	• 12 weeks	• 12~24 weeks
피험자군 (임상디자인)	• ARISE-1 과 ARISE-2 완전하게 동일	• 피험자 선정기준 및 평가변수가 각 3상마다 다름	-

III

Contents

Development of Innovative New Drugs

- 01 회사 개요
- 02 사업전략 / Pipeline
- 03 안구건조증치료제 RGN-259
- 04 수포성 표피박리증치료제 RGN-137
- 05 Appendix

01 | 수포성 표피박리증 (EB)

표피와 표피-진피 경계부 등을 구성하는 단백질을 만드는 유전자 변이에 의해, 가벼운 외상에도 쉽게 물집이 발생되어 피부와 점막에 통증이 생기는 희귀한 유전성 질환



현재 FDA 승인
치료제 없음



- ☑ 단순 피부에서 나타나는 증상 치료비용만 대략 연간 \$50,000 초과
- ☑ 40%가 Dystrophic EB와 Junctional EB 환자로 대부분 10세 이전 사망
- ☑ 생명이 위태로운 희귀질환으로서 고가의 치료비용 발생
- ☑ 연간 약제비 (희귀질환) \$50,000/인 이상 가능

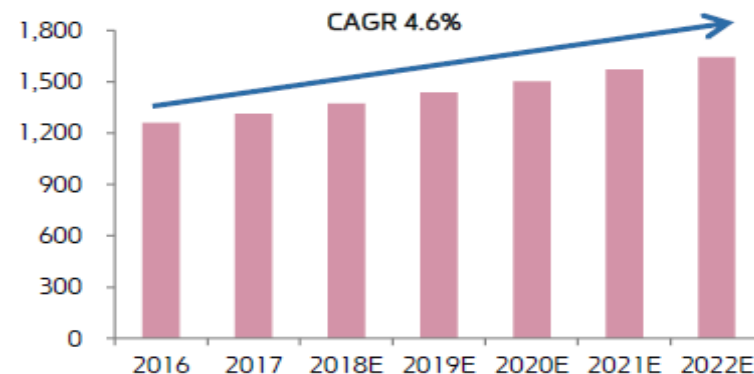
* Source : InTech



<EB 시장규모>

(단위:백만달러)

*Source : knowledge sourcing intelligence



RGN-137은 상처치료, 세포보호, 세포 이동촉진 등의 기능을 가진
Thymosin β 4 (T β 4)의 기전을 이용한 EB 특화된 치료제

FDA 합의 (실질적 3상 진입 승인)

01 3상 진입 동의 (2017년 1월 FDA Meeting)

- ✓ 3상 피험자 약 150명 대상 (미국, 유럽 20개 사이트)
- ✓ 동일 피험자(약 15명) 대상 2상 **Open Study** 선행
- ✓ **Phase2 study data** 보완 및 개발전략 완료
(GtreeBNT & KOLs)

02 기존 2상 임상 결과 (제형 등) 승인



- ✓ 시장영역 확장(미국, 유럽, 일본, 한국, 호주, 캐나다)
- ✓ 희귀질환 특성상 높은 영업이익 기대



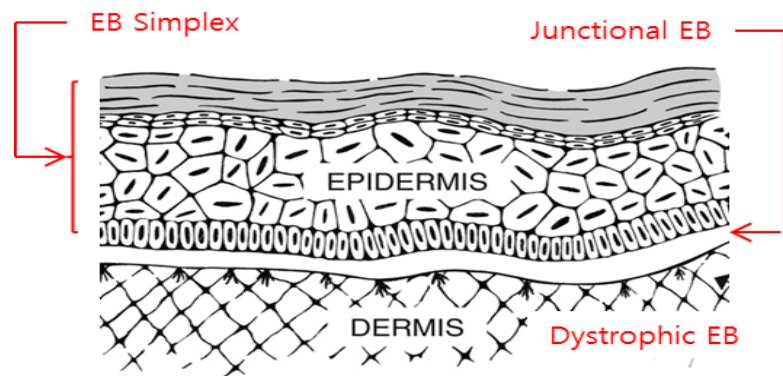
계 획

P L A N

2019년 2상 Open Study 진행 및 임상3상 계획

회사명	Pipeline	개발단계	Remark
Lenus (지트리비엔티)	RGN-137	2 nd 임상 2상(Open Study) 진행 중 (19년 임상3상 진입 목표)	- 적응증 : JEB, DEB - 완료한 첫 번째 임상2상에서 Fast onset 확인 (2주 내 wound fast healing) - 임상2상 결과를 통해 유연해진 FDA의 新 Guideline 적용
Amryt (영국)	AP-101	미국, 유럽 임상 3상 진행 중	- 적응증 : EB - 중간 분석 후 추가 환자 모집 시작 - FDA의 새로운 Guideline에 대한 유연성 제한적 - 이미 희귀질환이 아닌 다른 피부질환에서 허가 받은 제품
Castle Creek (미국)	CCP-020	임상 2상 진행 중	Only for EB Simplex
AMICUS (미국)	SD-101	3상 완료 후 포기	- 현재 시총 \$ 2.0B - Scioderm社로부터 \$845M에 Licensing in

Skin Structure



- Junctional Epidermolysis Bullosa (JEB) : 10%
- Dystrophic Epidermolysis Bullosa (DEB) : 30%
- Epidermolysis Bullosa Simplex (EB Simplex) : 60%

조기사망위험

▶ FDA에서 수포성 표피박리증의 허가 가이드라인을 유연하게 변경 (RGN-137의 허가 가능성 증대)

구 분	변경 전	변경 후
가이드라인	별도의 EB Guideline 없음 (일반적 만성 피부질환과 동일한 Guide line 적용)	별도의 EB Guideline 제정 진행중 (2018년 6월 발표)
Endpoint	- Endpoint는 Complete Healing - Wound 관련 모든 만성 피부질환에 적용 (예외규정 없음)	- Endpoint는 Partial Healing(Wound Area)도 가능 - Endpoint는 개발사가 결정 후 FDA에 제안 - 그 외 증상적 항목 중에서도 Endpoint 설정 가능

Dated: June 8, 2018.
Leslie Kux,
Associate Commissioner for Policy.
 [FR Doc. 2018-12939 Filed 6-15-18; 8:45 am]
 BILLING CODE 4164-01-P

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

Food and Drug Administration

[Docket No. FDA-2018-D-2016]

Epidermolysis Bullosa: Developing Drugs for Treatment of Cutaneous Manifestations; Draft Guidance for Industry; Availability

AGENCY: Food and Drug Administration, HHS.

ACTION: Notice of availability.

SUMMARY: The Food and Drug Administration (FDA or Agency) is announcing the availability of a draft guidance for industry entitled "Epidermolysis Bullosa: Developing Drugs for Treatment of Cutaneous Manifestations." The purpose of this draft guidance is to assist sponsors with the development of drugs for treatment

or prevention of the serious cutaneous manifestations of the heterogeneous group of disorders collectively known as epidermolysis bullosa (EB). There is an unmet medical need for EB patients due to the paucity of effective treatment options.

DATES: Submit either electronic or written comments on the draft guidance by August 17, 2018 to ensure that the Agency considers your comment on this draft guidance before it begins work on the final version of the guidance.

ADDRESSES: You may submit comments on any guidance at any time as follows:

Electronic Submissions

Submit electronic comments in the following way:
 • **Federal eRulemaking Portal:** <https://www.regulations.gov>. Follow the instructions for submitting comments. Comments submitted electronically, including attachments, to <https://www.regulations.gov> will be posted to the docket unchanged. Because your comment will be made public, you are solely responsible for ensuring that your comment does not include any confidential information that you or a third party may not wish to be posted,

such as medical information, your or anyone else's Social Security number, or confidential business information, such as a manufacturing process. Please note that if you include your name, contact information, or other information that identifies you in the body of your comments, that information will be posted on <https://www.regulations.gov>.

• If you want to submit a comment with confidential information that you do not wish to be made available to the public, submit the comment as a written/paper submission and in the manner detailed (see "Written/Paper Submissions" and "Instructions").

Written/Paper Submissions

Submit written/paper submissions as follows:

• **Mail/Hand delivery/Courier (for written/paper submissions):** Dockets Management Staff (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852.

• For written/paper comments submitted to the Dockets Management Staff, FDA will post your comment, as well as any attachments, except for information submitted, marked and

Epidermolysis Bullosa: Developing Drugs for Treatment of Cutaneous Manifestations Guidance for Industry

DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 60 days of publication in the *Federal Register* of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit electronic comments to <https://www.regulations.gov>. Submit written comments to the Dockets Management Staff (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the *Federal Register*.

For questions regarding this draft document, contact (CDER) Barbara Gould at 301-796-4224 or (CBER) the Office of Communication, Outreach, and Development at 800-835-4709 or 240-402-8010.

U.S. Department of Health and Human Services
 Food and Drug Administration
 Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
 Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

June 2018
 Clinical/Medical

III

Contents

Development of Innovative New Drugs

- 01 ● 회사 개요
- 02 ● 사업전략 / Pipeline
- 03 ● 안구건조증치료제 RGN-259
- 04 ● 수포성 표피박리증치료제 RGN-137
- 05 ● Appendix

뇌 조직에 존재하는 신경교세포에서 기원한 종양을 의미하며, 뇌종양 중에서도 가장 악성인 질환

01 치료법

- 수술
뇌 기능을 최대한 보존하면서 가능한 많은 종양 제거
- 방사선 요법
수술 후 절제한 주변 뇌 조직에 방사선 치료 시행
- 항암화학 요법
Temozolomide(Temodar), Bevacizumab(Avastin)

02 생존율

- 치료 받을 경우
| 평균 12~15개월
- 치료받지 않을 경우
| 평균 4.5개월

03 추정 환자수

- 미국
| 20,000명
(매년 12,000명 신환발생)
- 한국
| 3,000명

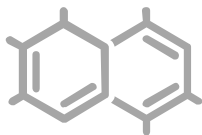
OKN-007

- ✓ 활성산소종 제거를 통한 교모세포종 **괴사 및 종양세포 증식 감소**
- ✓ 뇌졸중으로 3상까지 완료한 후 Drug Reposition 약물로 **안전성 이슈 해소**
- ✓ **FDA 희귀질환 치료제 지정 (2016.8)**



01

- ✓ Small Molecule 신 물질 / Very safe



- ✓ Recurrent GBM 환자 대상
시험자 15명 투여

개 발
현 황

02

- ✓ Oklahoma 대학병원 Stephenson Cancer Center에서 Phase 1b 완료



- ✓ 병용요법(Combination Therapy) 진행 중

03

TARGET

TIMELINE

04

- 기존 항암제(Temozolomide)+OKN-007 병용요법 미국 임상 시작

(대상: Newly Diagnosed Glioblastoma)

- 계획: 경구용 Single therapy(OKN-007) 1/2상 미 FDA 승인

(대상: Recurrent High-grade Glioma)



DEVELOPMENT OF INNOVATIVE NEW DRUGS

Pursuit for improved quality of the life and patient happiness

