

World Class

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

Global HANALL

Trust
Reliability

Explore
Innovation

한올바이오파마(주), 작지만 강한 글로벌 R&D 기업

2019. 8. 29



2019
대한민국
바이오 투자 콘퍼런스
KOREA BIO INVESTMENT CONFERENCE 2019

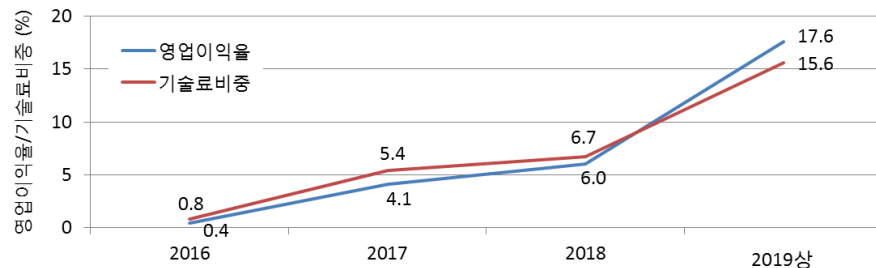
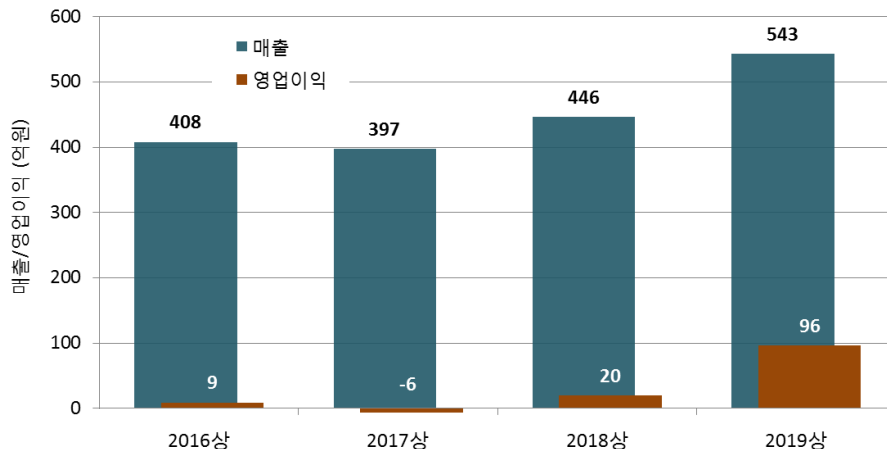
주의문(Disclaimer)

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.

혁신성과 안정성, 두 마리 토끼를 잡는 한올바이오파마



2019 상반기 하이라이트

- ◆ 전년도 상반기 대비 매출 22% 성장
- 영업이익률 17.6% 도달
- ◆ 바이오신약(HL161) 마일스톤 기술료 유입
- 기술료 매출 비중 15.6%로 증가
- ◆ HL036 안구건조증 임상3상(VELOS-2) 착수
- 미국 내 11개 임상시험 기관에서 진행 중
- ◆ HL161 GO 대상 임상2상(ASCEND-GO) 착수
- 그레이브스안병증(GO) 환자에 최초로 시도되는 임상시험
- ◆ HL161 MG 대상 임상2상(ASCEND-MG) 착수
- 중증근무력증(MG)에 처음으로 피하투여 경로로 시도되는 임상시험

한올바이오파마 바이오신약 파이프라인

구분	제품	적응증	지역	탐색	전임상	임상1	임상2	임상3	허가	파트너
면역질환 프로그램	HL036	안구건조증 (DED)	글로벌							 대웅제약 www.daewoong.co.kr
			중국							 HARBOUR BIOMED
	HL161	그레이브스안병증 (GO)	글로벌							 IMMUNOVANT
		중증 근무력증 (MG)	글로벌							 IMMUNOVANT
			중국							 HARBOUR BIOMED
		용혈성 빈혈 (WAIHA)	글로벌							 IMMUNOVANT
		시신경 척수염 (NMO)	중국							 HARBOUR BIOMED
		특발성 자반증 (ITP)	중국							 HARBOUR BIOMED
	HL189	비감염성 포도막염 (Non-infectious uveitis)								
	HL190	황반변성 (wAMD)								
항암 프로그램	IM156	대사조절 항암제	한국							 ImmunoMet
	HL186	면역항암항체 Combi. Therapy								 대웅제약 www.daewoong.co.kr
	HL187	면역항암항체 Combi. Therapy								 대웅제약 www.daewoong.co.kr

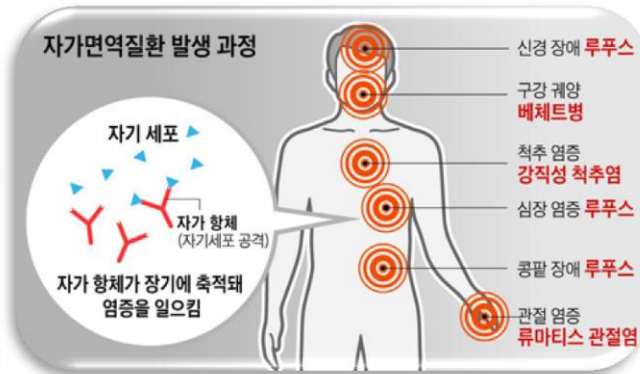
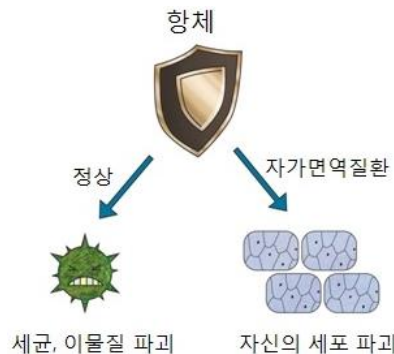
한올의 면역질환 프로그램

- ✓ HL161 자가면역질환 항체신약
- ✓ HL036 안구건조증 바이오신약
- ✓ HL189 비감염성 포도막염 바이오신약

Batoclimab

Antibody-clearing antibody

- 세균, 바이러스 등 외부 침입자로부터 내 몸을 방어해야 할 항체가 반대로 자기 자신의 몸을 공격하는 병
- 자가항체가 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.



병원성 자가항체에 의한 자가면역질환의 예

시신경척수염 (NMO)

- 자가항체가 시신경과 척수를 손상시켜 시력상실과 사지마비 유발



천포창 (Pemphigus vulgaris)

- 자가항체가 피부세포를 공격하여 피부가 벗겨지는 면역질환



중증 근무력증 (Myasthenia gravis)

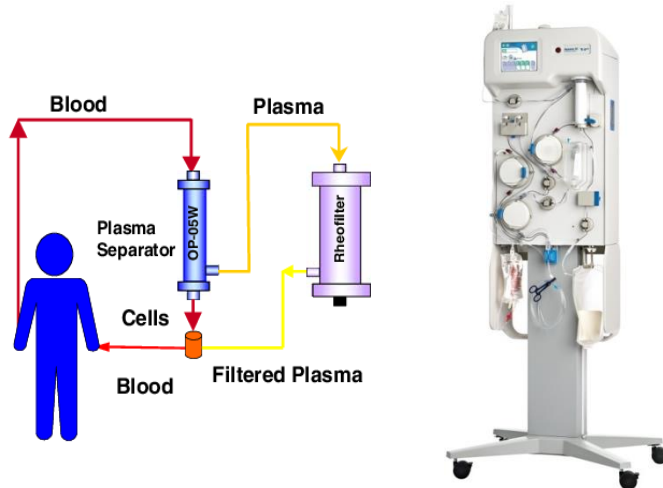
- 자가항체가 근육세포를 공격해 신경신호를 못 받게 함으로써 근육수축의 장애를 유발하는 면역질환



- 1차 약제: High dose steroid and/or immunosuppressants
- 2차 치료: Plasmapheresis and/or Intravenous immunoglobulin (IVIg)

Plasmapheresis (혈장분리반출술)

- 혈액을 체외로 빼내 물리적으로 자가항체를 제거한 후 다시 넣어주는 시술
- 단점: 고비용, 고위험, 단기적 효과, 빠른 Rebound



IVIg (면역글로불린 정주요법)

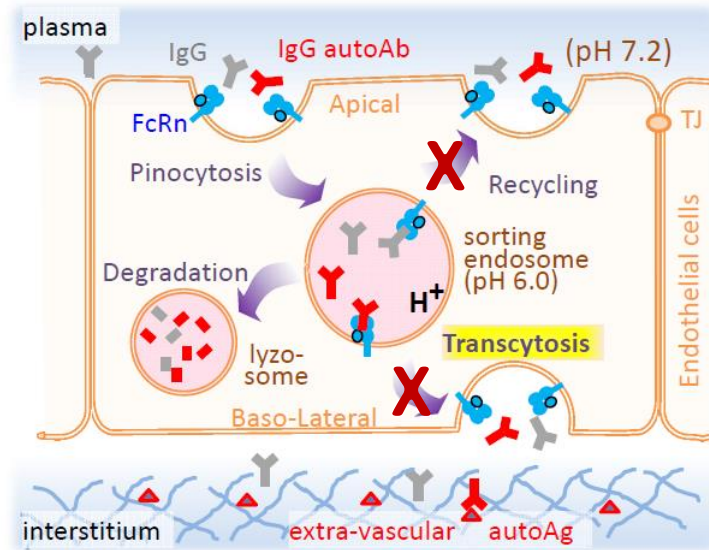
- 혈액에서 분리한 면역글로불린을 대량으로 정맥주사하여 자가항체를 희석시켜 증세를 완화시키는 방법
- 단점: 고비용, 제한적 효과, 부작용 (뇌수막염, 급성신부전, 쇼크)



HL161의 작용기전: 항체로 항체를 다스린다, 以夷制夷

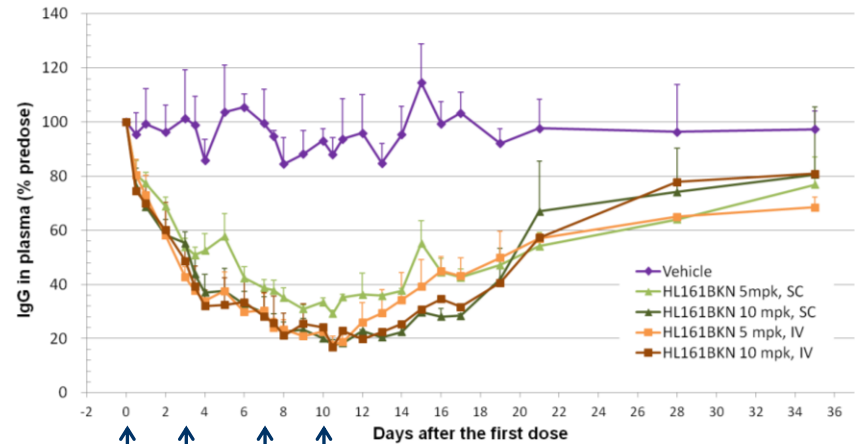
FcRn Blocking →

- 1) IgG Recycling 억제 → IgG Catabolism 증가
- 2) Transcytosis 억제 → 자가항체 조직확산 억제



Dr. Borza, D.B..

원숭이에서 HL161에 의한 혈액 내 IgG 농도 변화



HL161: First- & Best-in-Class Anti-FcRn mAb



Fully human IgG1

with the highest homology to
human germline sequence
(HC 92% / LC 98%)
Low risk of immunogenicity

SC injection formulation

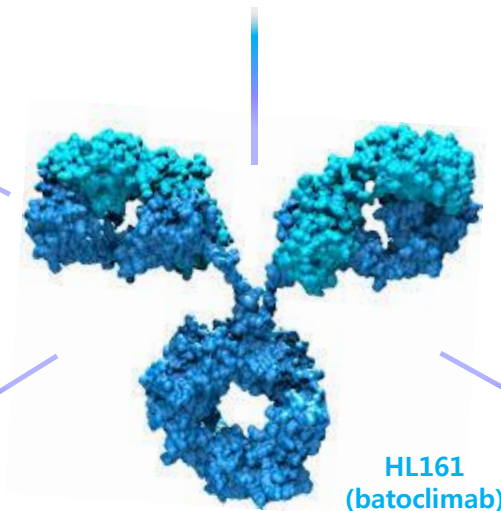
Fast and minimally invasive
at-home administration
Convenient fixed dosing regimen

Highly potent and clinically meaningful IgG reduction

63~78% after 4 weekly SC doses

Fc-engineered to eliminate effector function

Low potential for unintended immune
responses



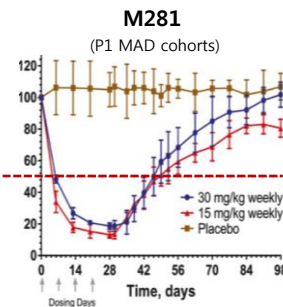
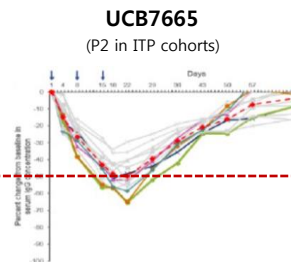
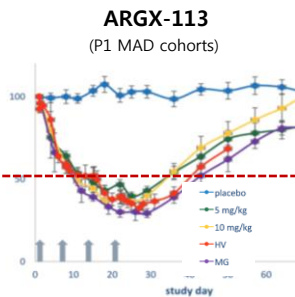
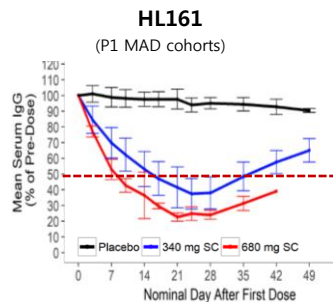
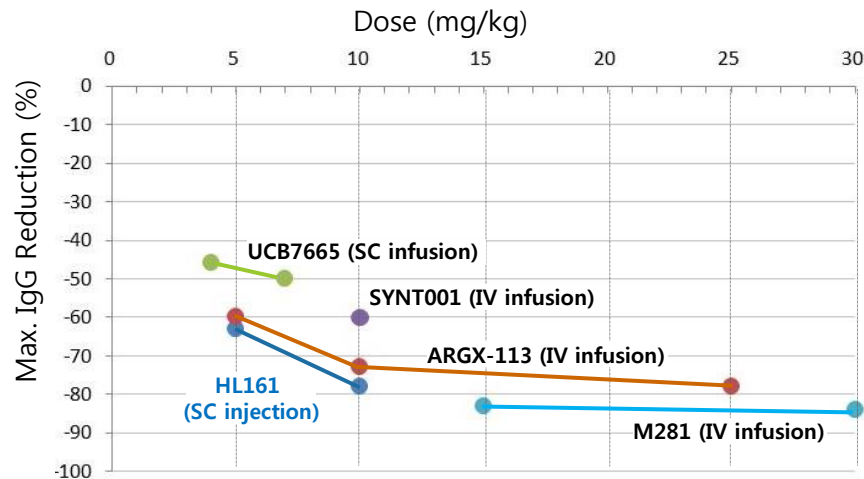
Superior safety profile

Lowest ADA response
Less headaches/GI adverse events than
competitors

Strong global alliances

to leverage clinical data sharing in
multiple indications

Competitive Landscape: IgG Reduction Profiles in Human



HL161: Designed for Convenient SC Injection

HL161

Alternative Approaches

Subcutaneous Injection



<1 minute



Subcutaneous Infusion



30-60 minutes



Intravenous Infusion



Potentially hours



Graves' Ophthalmopathy, GO (그레이브스 안병증)

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

Warm Autoimmune Hemolytic Anemia, WAIHA (용혈성 빈혈)

Neuromyelitis Optica (시신경 척수염)

Idiopathic Thrombocytopenia Purpura, ITP (특발성혈소판감소증)

New first entry indication XXXX



Market Potential of Anti-FcRn Therapeutics

Myasthenia Gravis (MG)

Graves' Ophthalmopathy (GO)

Warm Autoimmune Hemolytic
Anemia (WAIHA)

Neuromyelitis Optica (NMO)

Idiopathic Thrombocytopenic
Purpura (ITP)

Chronic Inflammatory
Demyelinating
Polyneuropathy (CIDP)

Guillain-Barré Syndrome (GBS)

Pemphigus Vulgaris (PV)

PLA2R+ Membranous
Nephropathy

Additional IgG-mediated autoimmune diseases

“We think **the market opportunity for anti-FcRn therapies 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 -

한올의 면역질환 프로그램

- ✓ HL161 자가면역질환 항체신약
- ✓ HL036 안구건조증 바이오신약
- ✓ HL189 비감염성 포도막염 바이오신약

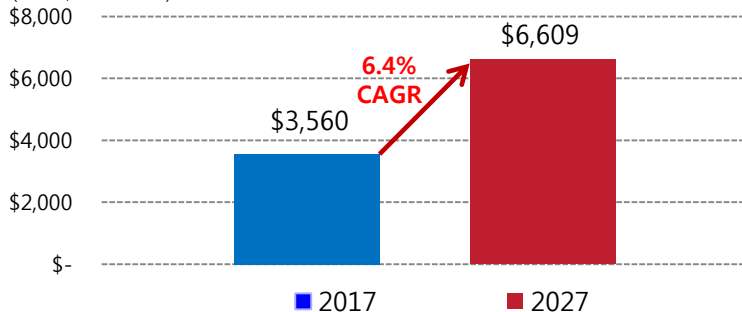
Tanfanercept

TNF-neutralizing peptide molecule

- **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 유병율은 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

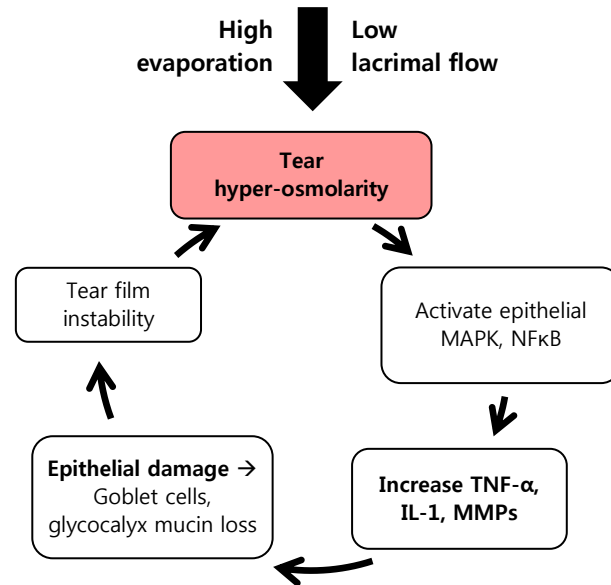
Global market for dry eye disease treatment

(Unit: \$ in millions)



(Source) Future Market Insights 2017

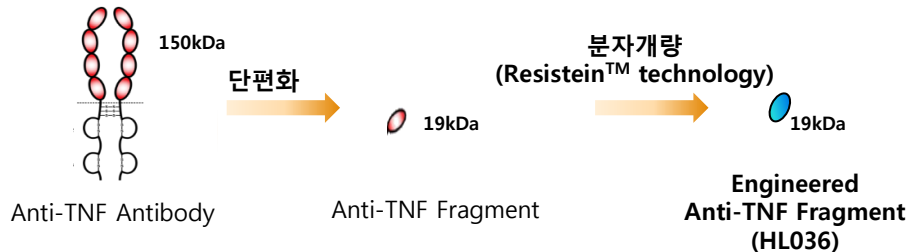
건성안 (Dry eye disease) (Keratoconjunctivitis sicca, KCS)



● HL036 개요

- 국소투여에 최적화된 Anti-TNF 단백질
- HL036의 특징
 - 1) TNF 중화능력 260배 증가
 - 2) 크기축소로 분자밀도 8배 증가
 - 3) 탁월한 조직분포/잔류 능력
 - 4) 대장균을 이용한 저가 생산
- 점안액으로 투여시 안구건조증과 황반변성, 포도막염 동물모델 실험에서 효력 확인

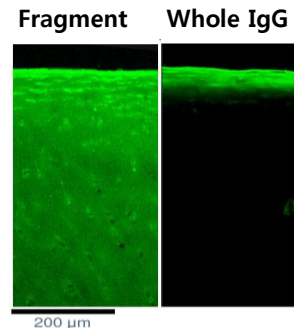
HL036 분자개량 과정



● Target 질환

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:

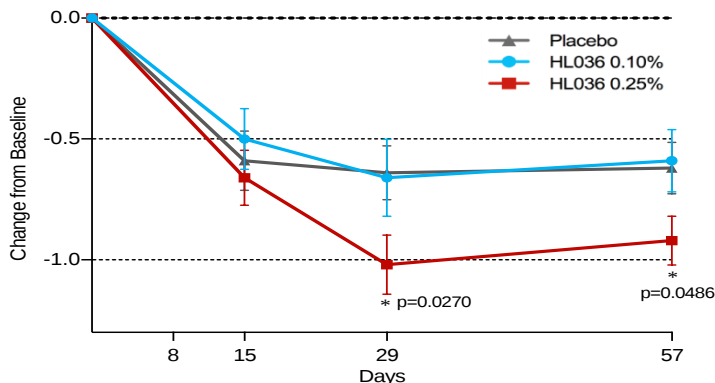
A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked and Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of 0.25% HL036 Ophthalmic Solution Compared to Placebo in Subjects with Dry Eye

임상2상(VELOS-1 study)에서 Sign/Symptom 모두 유의성 확인

ICSS, Inferior Corneal Staining Score
ODS, Ocular Discomfort Score

[Sign: 의사가 측정하는 객관적 지표]

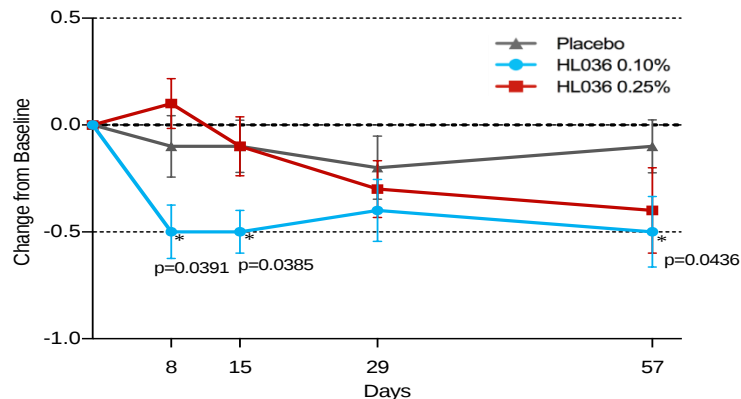
ICSS Change in CAE (Pre-to-Post CAE)



- ✓ 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]

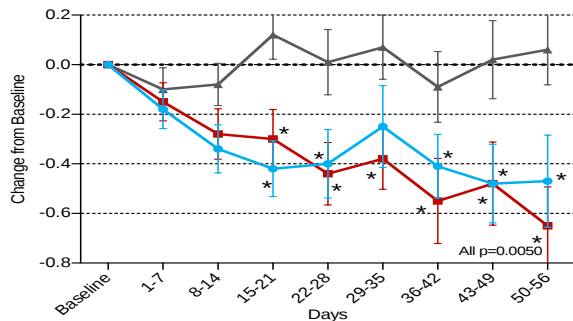
Ocular Discomfort Score (Pre-CAE)



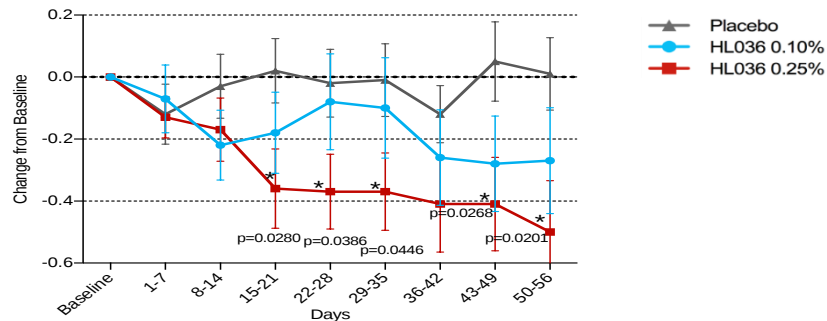
- ✓ 환자가 느끼는 건성안 증후(symptom)를 측정하는 ODS 지표에서 HL036 0.10% 점안액은 투약 1주 후부터 유의적인 효과를 보임. HL036 0.25% 점안액은 8주 시점에 증후 개선 효과가 보임.

환경변화에 민감한 환자에서 더욱 뚜렷한 Symptom 개선

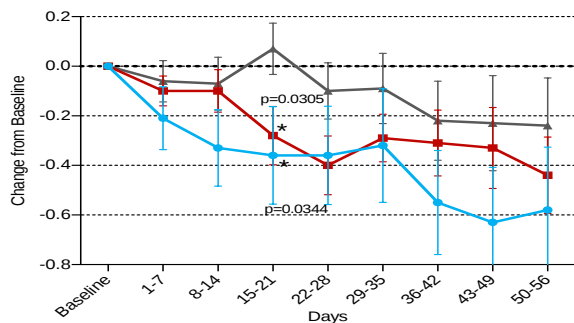
타는 느낌 (Burning)



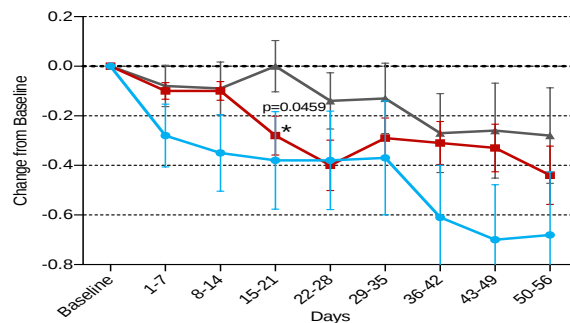
찌르는 느낌 (Stinging)



건조감 (Dryness)



가장 불편한 증세 (Worst symptom)



■ 기존 치료제 대비 HL036의 장점

• 높은 임상적 효과

- 임상2상 결과, 객관적 증후(Sign)와 주관적 증세(Symptom) 모두에서 유의적인 개선
- 유사한 프로토콜로 시험했던 경쟁품 임상2상 결과와 비교하여 월등한 효과임

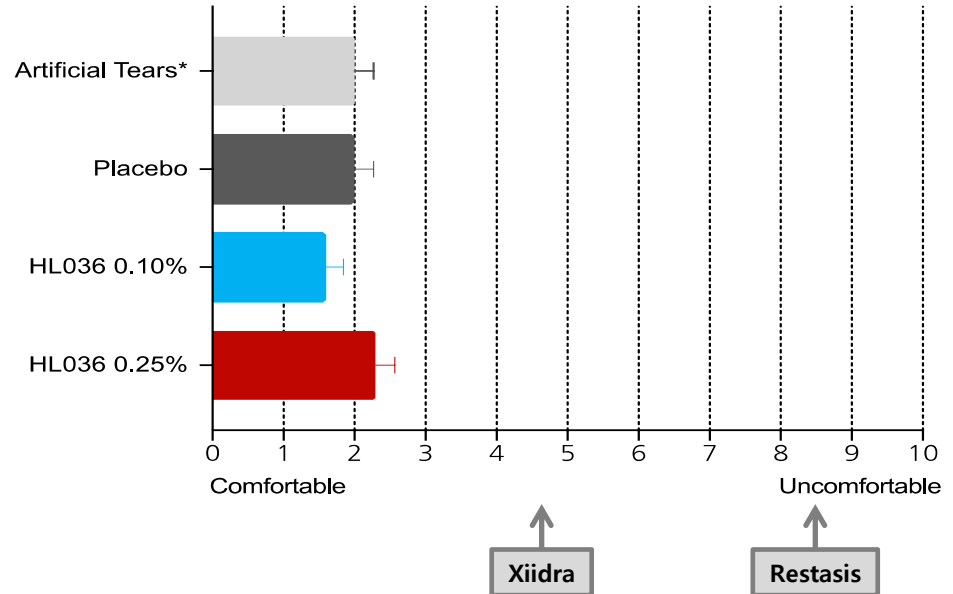
• 빠른 약효 발현

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

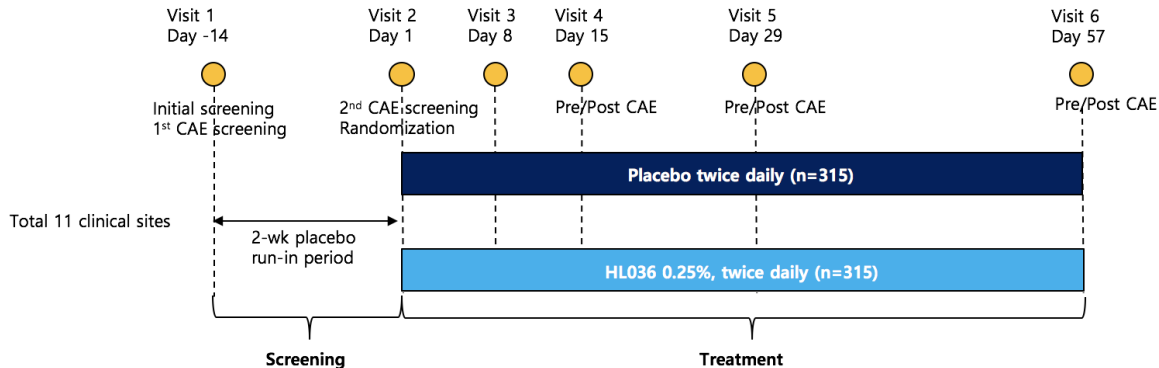
• 편안하고 이물감 없는 투약 편의성

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

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



HL036 점안액 안구건조증 임상3상(VELOS-2 study) 진행사항



● 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

→ 331 patients (52.5%) randomized (as of July)



한올의 면역질환 프로그램

- ✓ HL161 자가면역질환 항체신약
- ✓ HL036 안구건조증 바이오신약
- ✓ HL189 비감염성 포도막염 바이오신약

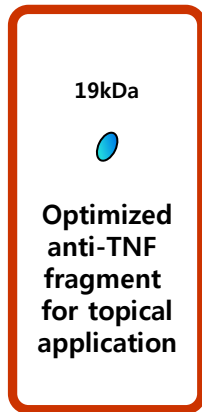
Tanfanercept

TNF-neutralizing peptide molecule

150kDa
Anti-TNF antibody



19kDa
Anti-TNF fragment

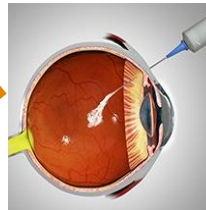


Tanfanercept



HL036, 점안제 (대응제약 공동개발 중)

- 안구전면부 질환: 안구건조증, 결막염
- 2018 3Q, 미국 임상2상 완료
- 2018 4Q, 미국 임상3상 IND 제출
- 2019 1Q, 미국 임상3상 착수



HL189, IVT 주사제

- 안구후면부 질환: 포도막염, 황반변성
- 2019 3Q, PK 및 비임상 독성시험 완료
- 2019 4Q, 임상1상 IND 제출

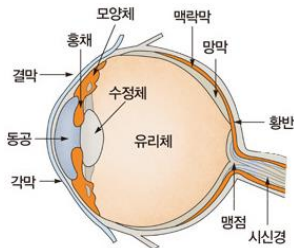


HL190, 고농도 특수점안제

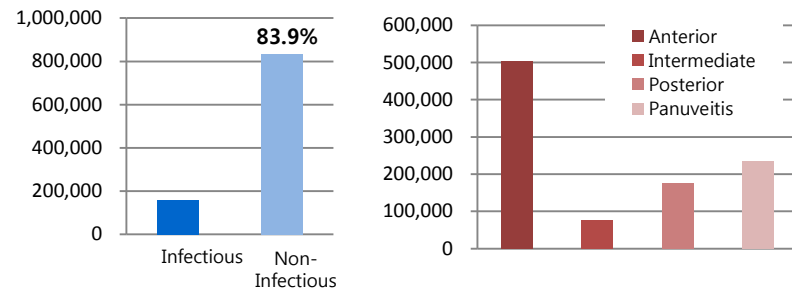
- 안구후면부 질환: 포도막염, 황반변성, 당뇨망막증
- 2019 2Q, 고농도 흡수촉진 점안제제 개발
- 2020 1Q, PK 및 비임상 독성시험 완료
- 2020 2Q, 임상1상 IND 제출

비감염성 포도막염 (Non-Infectious Uveitis)

- 포도막은 **홍채, 모양체, 맥락막**으로 구성된 막으로 공막과 망막 사이의 포도껍질 형태 막임
- 포도막에는 혈관이 분포하여 눈에 영양을 공급기 때문에 이곳에 염증이 생기면 주변 망막, 공막은 물론 수정체, 각막 등 눈의 중요 부분 손상으로 시력저하, 실명까지도 초래할 수 있음. (**미국의 경우 실명원인의 10~20%는 포도막염**)
- 병인에 따라 세균 등 감염성 물질에 의한 감염성과 자가면역 등의 원인에 의한 **비감염성 포도막염**으로 구분
- 기존 치료제 및 한계점
 - **스테로이드(국소/전신) 또는 면역억제제**: moderate-to-severe 환자에서 치료 효과 낮고 장기간 사용시 부작용이 심함
 - **Humira (Anti-TNF antibody)**: 효과 대비 높은 비용, 고용량 전신투여에 따른 systemic side effect, 잦은 주사에 의한 환자 불편

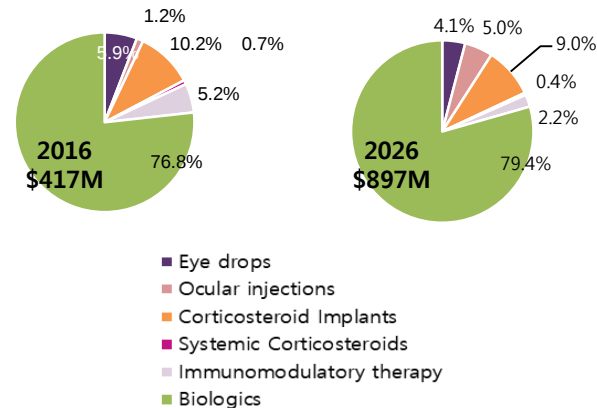


➤ 포도막염 유병률 (주요 7개국 환자수)



Ref.) Global Data 2017: Opportunity Analyzer: Uveitis

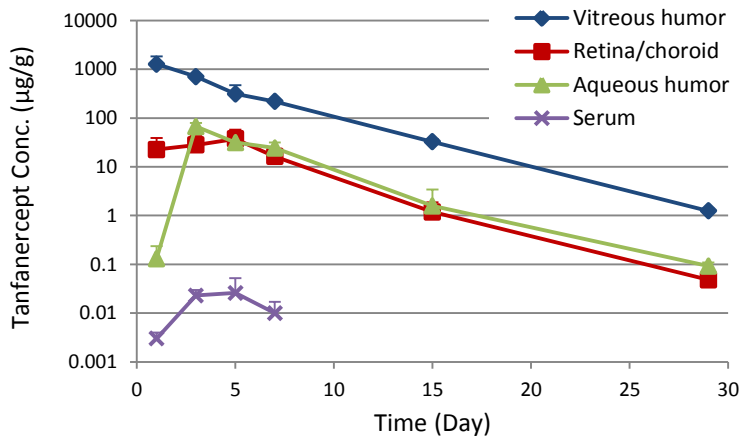
➤ 포도막염 시장 규모



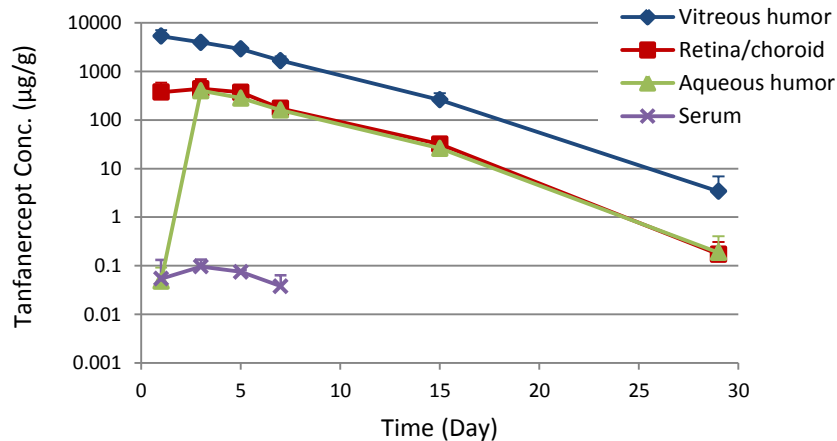
Rabbit에서 IVT Injection에 의한 Ocular PK Study

- ✓ **Efficient ocular distribution** (vitreous humor, retina, choroid, aqueous humor)
- ✓ **Long retention in ocular compartment**
: Similar PK to Fab fragment (such as Lucentis) → Potentially less frequent dose ($\geq$ every 8wk)
- ✓ **Very low systemic exposure**

Tanfanercept (1.5mg/eye)



Tanfanercept (7.5mg/eye)



Upcoming 2019 Milestones

	Date	Event	Partners
	Mar. 2019	HL036 VELOS-2 study (안구건조증 미국 임상3상) 개시	HANALL BIOPHARMA
	Apr. 2019	ARVO ¹ 2019 Annual Meeting에서 HL036 미국 임상2상 결과 발표	HANALL BIOPHARMA
	May 2019	AAN ² 2019 Annual Meeting에서 HL161/RVT-1401 임상1상 결과 발표	IMMUNOVANT
	Q2 2019	HL161/RVT-1401, MG/GO 글로벌 임상2상 개시	IMMUNOVANT
	Q3 2019	HL036/HBM9036 안구건조증 중국 임상2상 Top-line 결과 도출	HARBOUR BIOMED
	Q4 2019	HL161/RVT-1401, WAIHA 글로벌 임상2상 개시	IMMUNOVANT
	Q4 2019	HL161/HBM9161, MG/NMO/ITP 중국 임상2상 개시	HARBOUR BIOMED
	Q4 2019	HL036 안구건조증 미국 임상3상 (VELOS-2 study) Top-line 결과 도출	HANALL BIOPHARMA

¹ARVO, The Association for Research in Vision and Ophthalmology; ²AAN, American Academy of Neurology



IR Contact

한올바이오파마 경영기획팀

장준석 과장

Tel) 02-2204-1901

E-mail) jangjunseok@hanall.co.kr