



DEVELOPMENT OF INNOVATIVE NEW DRUGS

Pursuit for improved quality of the life and patient happiness

—
2022. 06.

I

Contents

Development of Innovative New Drugs

01 회사 개요

02 바이오 사업



설립일

2000년 6월



주요 사업

- 바이오 & 제약
- 백신 유통
- 전자 제품 제조
- 의료기기 제조



직원수

- 직원 수 : 113명



대표이사

안 기 홍

사업장

본 사 | 경기도 성남
지 점 | 경북 칠곡, 경기도 구리
해 외 | 미국 New Jersey

- ReGenTree, LLC
- Oblato, INC

Web Sites

www.hlbtherapeutics.com



주주구성

총 발행 주식수 : 31,335,211주

—

※ 최대주주 현황 [2022년 03월 31일 기준]

HLB글로벌(주) 외 6인 : 3,503,932주 (11.18%)

The patient's healthy

life and happiness





Since 2000

Corporation History



- 2021** 상호변경 (주식회사 지트리비엔티 → 에이치엘비테라퓨틱스 주식회사)
최대주주 변경 (지트리홀딩스(주) → HLB글로벌(주) 외 6인 / 제3자배정 유상
증자 주금납입에 따른 변경)
최대주주 변경 (양원석 대표이사 → 지트리홀딩스(주) / 주식양수도 계약 체결)
- 2020** 교모세포종 치료제 Ph2, 임상시험계획 미국 FDA 승인
교모세포종 치료제 Ph1, 2020 ASCO 초록 채택
산재적 내재성 뇌교종 희귀소아질환 지정 승인
최대주주 변경 (유양디앤유 → 양원석 대표이사 / 유양디앤유의 보유지분 매각)
- 2019** Lenus Therapeutics 美 비영리단체 DEBRA 선정 21ST Annual Benefit 수상
- 2018** 안구건조증 치료제 Ph3, ARISE-3 임상시험계획 미국 FDA 승인
교모세포종 치료제 병용임상 임상시험계획 미국 FDA 승인
미국 내 자회사 Lenus Therapeutics, LLC 설립
주식회사 와이에스팜 합병
- 2017** 최대주주 변경 (지트리1호조합 → 유양디앤유 / 조합해산 및 주식양수도 계약체결)
- 2016** 교모세포종 치료제 파이프라인 도입(OMRF)
안구건조증 치료제 Ph3, ARISE-2 임상시험계획 미국 FDA 승인
교모세포종 치료제 미국 FDA 희귀의약품 지정
- 2015** RegeneRX와 미국 내 JV 설립 계약 체결
안구건조증 치료제 Ph2b/3, ARISE-1 임상시험계획 미국 FDA 승인
신경영양성각막염 치료제 Ph3, SEER-1 임상시험계획 미국 FDA 승인
미국 내 100% 자회사 Oblato, Inc 설립
- 2014** 미국 RegeneRX와 신약공동개발 체결
- 2013** 최대주주 변경 (유티씨앤컴퍼니 → 지트리1호조합 / 주식양수도 계약체결)
- 2010** 코스닥시장 신규상장

II

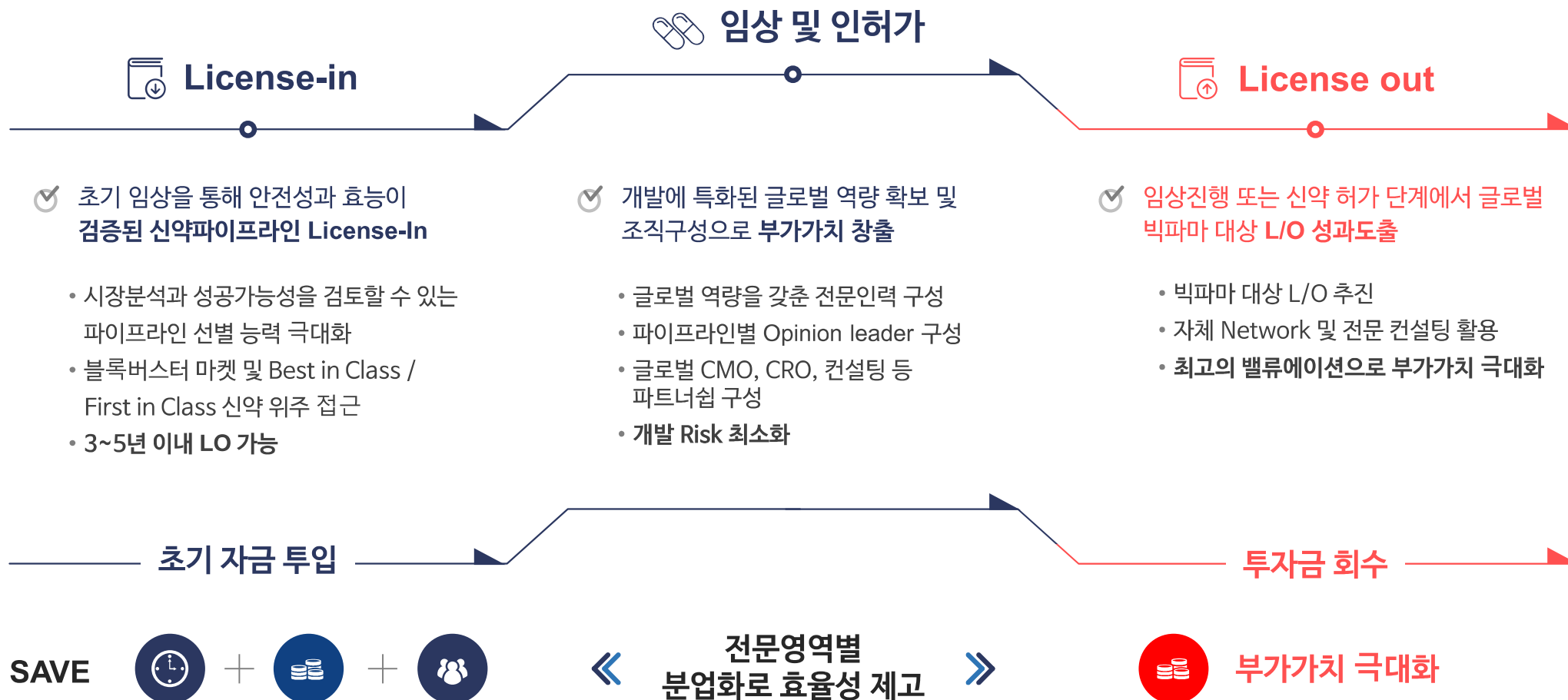
Contents

Development of Innovative New Drugs

01 회사 개요

02 바이오 사업

- **VRDO** (Verified Research Development Only) 사업 모델로 실질적인 개발에 집중하는 전략
- 미국에서 검증된 연구기관이 개발한 성공가능성 높은 파이프라인을 Scouting 해서 부가가치 창출
- 임상 또는 NDA 단계에서 전략적 제휴 (License-Out 포함) 통한 성과 도출



- ✓ FDA 임상 스폰서
- ✓ LO 외 매각 옵션

HLB Therapeutics

실무를 포함한
실질적 운영주체

보유지분 : 100%

Oblato, Inc.

- 뇌종양 GBM Ph 1b completed in Oklahoma Medical Center
- Temozolomide와의 병용요법 임상 진행 중
- 현 주사제 → 경구용 개발 진행 중
- 희귀소아질환(RPD) 지정 완료
- 최근사업연도 자산규모 : 5.6억원

GBM | Glioblastoma Multiforme

DIPG | Diffuse Intrinsic Pontine Glioma

보유지분 : 61.5%

ReGenTree, LLC

- Three Ph 3 (ARISE-1, 2, 3) studies completed
- Dedicated to ophthalmology
- Most advanced pipeline
- BLA 승인시 보유지분 75%
- 최근사업연도 자산규모 : 552.6억원

DED | Dry Eye Disease

NK | Neurotrophic Keratopathy

- 안구건조증(Dry Eye Disease, DED)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)

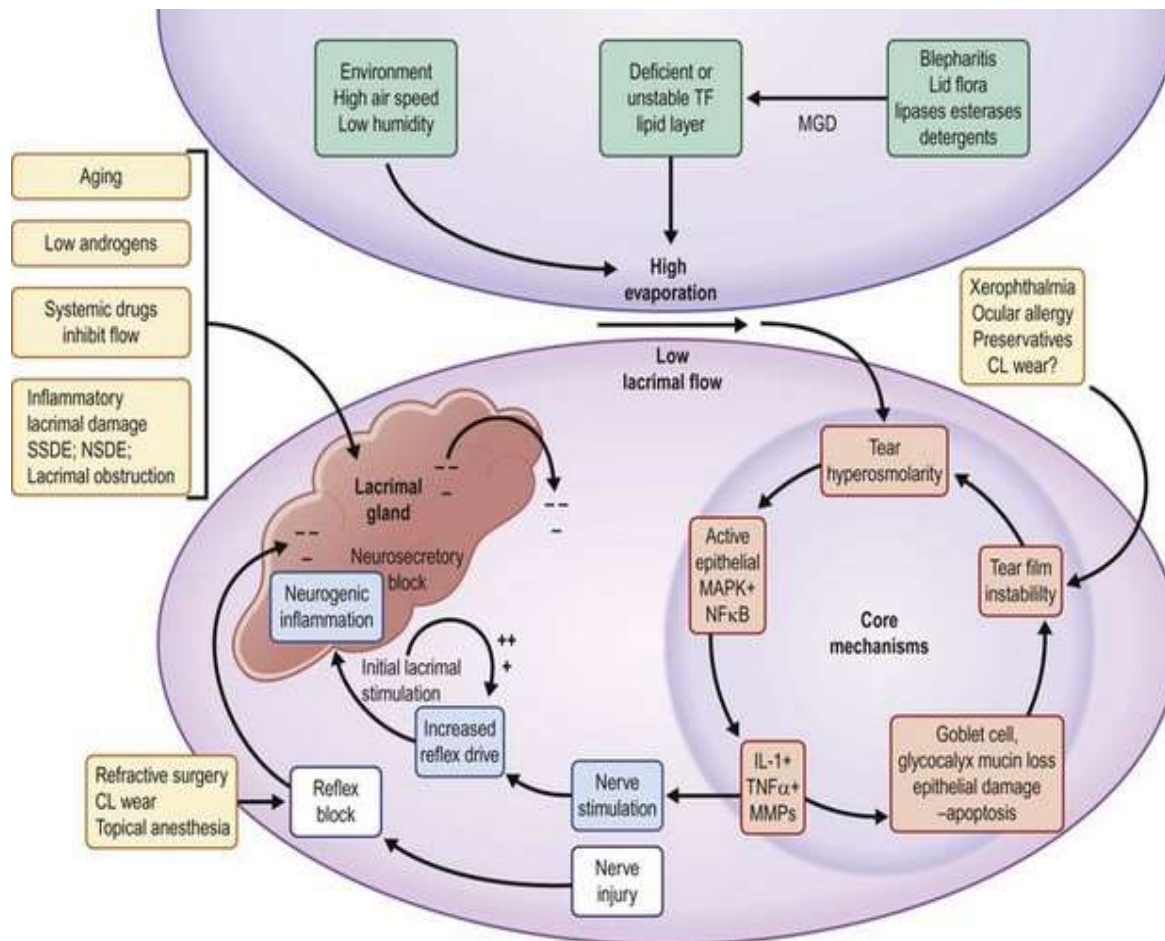
“안구건조증은 눈물과 안구 표면의 다인성 질병으로 안구 불편감, 시각장애, 눈물막 불안정, 안구 표면의 잠재적 손상을 유발하며, 이는 눈물막의 삼투압 증가와 안구 표면의 염증을 동반한다.”

⇒ 염증치료에 **Focusing** (항염기전의 약물 사용)

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

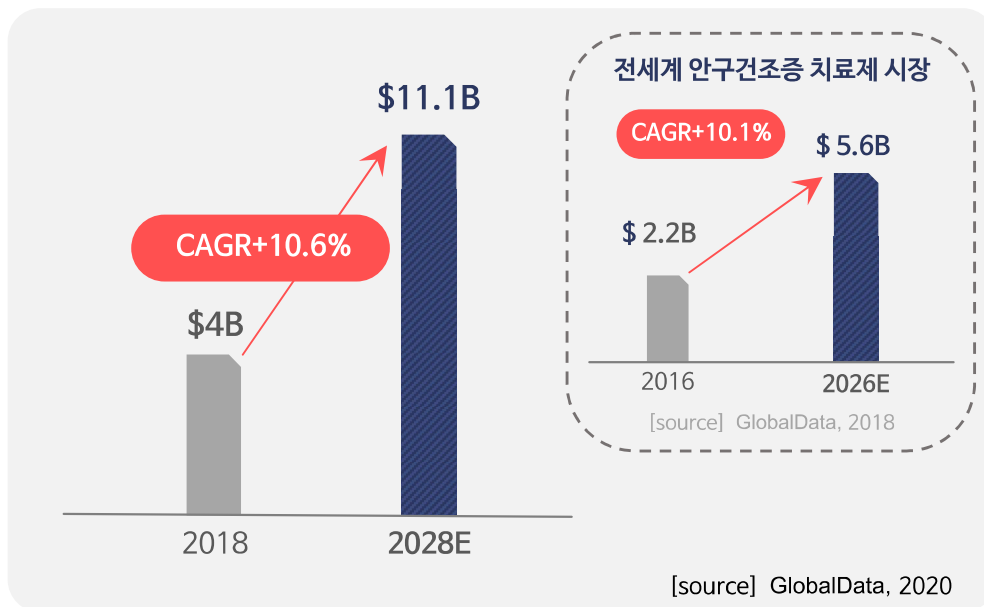
“안구건조증은 안구 표면의 다인성 질환으로, 눈물막의 항상성이 손상되며 동반되는 눈물막 불안전성과 삼투압 농도의 증가 그리고 안구표면의 염증으로 인한 손상을 일으키는 질환. 안구건조증 관리의 궁극적인 목표는 안구건조증을 발생시키는 악순환을 깨뜨림으로써 손상된 안구표면과 눈물막 항상성을 회복시키는 것”

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

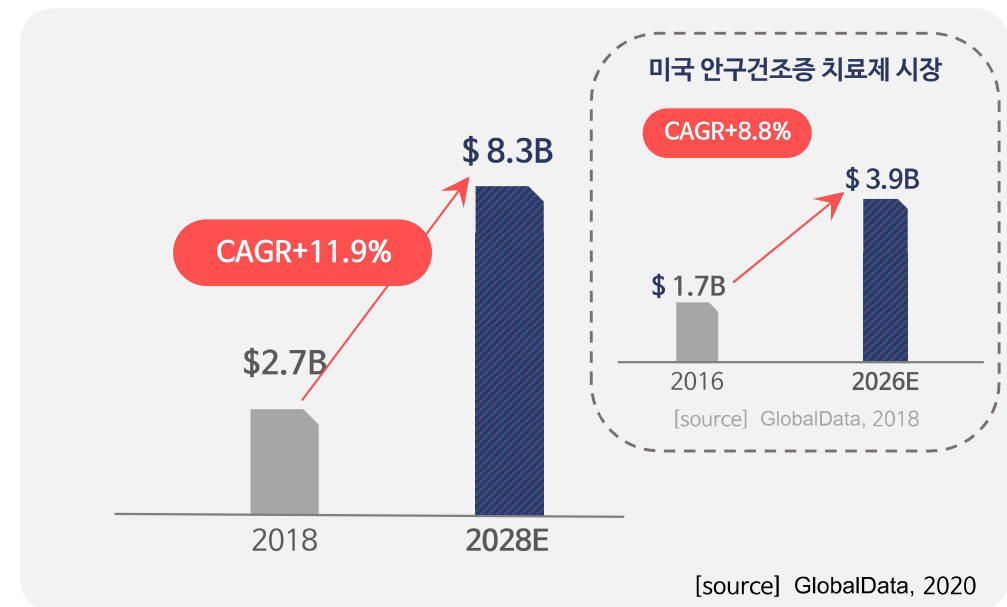


환경변화로 인한 성장가능성 高 / 항염 단일기전의 처방약만 존재해서 High medical unmet need 시장

안구건조증 치료제 시장 (9 개 key markets)



미국 안구건조증 치료제 시장



- 노령화, 대기오염, 컴퓨터 스마트 폰 사용 증가로 급격히 성장
- 현재 출시된 치료제에 대한 환자들의 compliance 가 낮음
- 새로운 파이프라인에 대한 Unmet need 존재
- RGN-259 Novel MOA 로 significant market share 예상 (1조 2천억 매출)
- Xiidra 와 Restasis 항염 치료제 기전의 처방약만 출시
- 전세계 시장에서 미국 시장이 차지하는 비중은 74% in 2028 (66% in 2018)
- 2019년 5월 노바티스가 다케다 Xiidra \$5.3B 에 인수

08 주요 8개 시장에서의 예상 매출 (by Global Data)

- 해외 분석기관인 Global Data는 현재 상업화 된 안구건조증 치료제와 개발중인 치료제중 RGN-259가 2026년 기준 매출 Top이 될 것으로 예측

Company	Marketed Drugs	Late-Stage Drugs	Early-Stage Drugs	2016 8MM Sales for DES (\$M)	2026 8MM Sales for DES (\$M)	
Allergan	Restasis, Refresh Optive Mega-3 OTC	N/A	Cortisol Analog	\$1418	\$172	Restasis (6개월치료, 항염단일기작, 점안감불량)
Santen	Hyalein, Diquas, Ikervis, Cationorm, Hyprosan, Oftagel	N/A	Cyclokat	\$253	\$357	산텐 Diquas (일본, 한국만 승인, 판매 중)
Shire	Xiidra	N/A	SHP659	\$54.2	\$487	Xiidra (3개월치료, 항염단일기작, 점안감불량)
Sun Pharmaceutical	Seciera (Pre-registration)	N/A	N/A	N/A	\$506	Restasis 개량신약
RegeneRx	N/A	RGN-259	N/A	N/A	\$1050	ReGenTree/GtreeBNT (2주치료, multiple functions, 점안감우수)
Aldeyra	N/A	Reproxalap	N/A	N/A	\$484	2상완료, 앞으로 3상 3~4회 해야 함
Sylentis	N/A	Tivanisiran	N/A	N/A	\$469	2상 완료, 1차 3상 진행 중
Novartis	Aciclovir, Viscotears Gel Liquido, Viscotears, Physiotears, Tears Naturale, Tears Naturale II, Tears Humectante, Oculotect	ECF-843	N/A	N/A	\$161	
Dompe	N/A	ECF-843, cenegermin	N/A	N/A	\$35	

Source: GlobalData, Pharma Intelligence Center (Accessed: 3 May 2018)

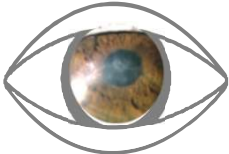
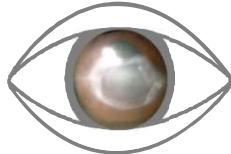
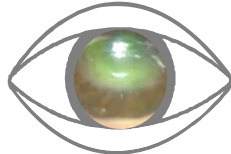
8MM = US, France, Germany, Italy, Spain, UK, Japan, China

- 뛰어난 효능 (Fast Onset) 및 위약과 동일한 수준의 안정성

구 분	RGN-259 (ReGenTree)	Xiidra (Novartis)	Restasis (Abbvis)
Active Ingredient	Timbetasin (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 치료 적합	• 매우 한정적인 Global effect	• 거의 없음
Onset Time	• 2 weeks	• 12 weeks	• 12~24 weeks

10 | 신경영양성각막염(NK) – Phase 3

각막의 상피 손상 (Corneal epithelial breakdown), healing 장애, 각막 궤양, melting, 천공 발생 등으로 인한 3차 신경 분포 장애에 의해 생기는 희귀 퇴행성 각막 질환

단계	Stage 1	Stage 2	Stage 3
증상			
	✓ 약하게 상처가 생겨 뿌옇게 구름낀 듯한 각막 형태	✓ 지속적인 상피 손상 보임. 각막 염증 증상은 보이지 않음	✓ 중증의 각막 궤양, melting, 천공
치료법	• 보존제 없는 인공눈물	• Tarsorrhaphy (눈꺼풀봉합) • Conjunctival flap (결막편)	• Keratoplasty (각막이식술) • Amniotic membrane transplantation (양막이식) • 치료용 Contact lens
특이사항	• 단순 대증요법	• 수술치료가 요구되는 단계 : 지속적 상피 조직 결함을 막고, 중증 궤양 회복 목적	• 방치 시 심각한 Corneal Perforation (각막천공) 발생
추정 환자수	50,000명	5,000명 이상	3,500명~5,000명

- Dompé 사 Oxervate NK 치료제로 최초 승인 – 미국에서 5번째 고가 의약품 (연간 약 \$600,000)

11 교모세포종(GBM)

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

01 치료법

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

02 생존율

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

03 추정 환자수

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

OKN-007

- 활성산소종 제거를 통한 교모세포종 **괴사 및 종양세포 증식 감소**
- 아스트라제네카에서 뇌졸중으로 3상까지 완료한 후 Drug Reposition 약물로 **안전성 이슈 해소**
- **FDA 희귀질환 치료제 지정** (2016.8)
- Small Molecule
- Oklahoma 대학병원 Stephenson Cancer Center에서 Phase 1b 완료
- GBM Indication 으로 FDA 2상 진입 승인
- 다른 암으로 Indication expansion 검토 중



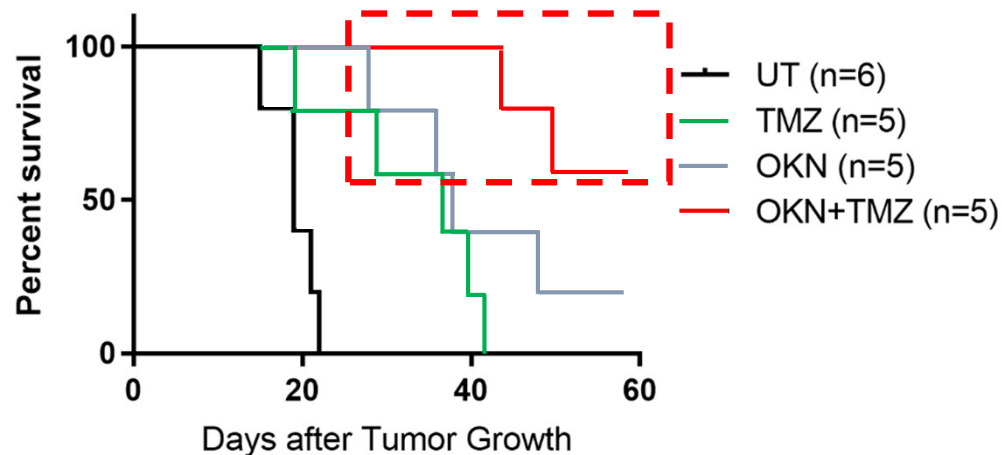
12 GBM 뇌이식 마우스 모델에서 OKN-007과 Temozolomide 병용효과

OKN-007 과 표준 치료제인 Temodar (Merck) 를 병용 투여한 군에서 가장 크게 종양부피의 감소와 생존기간의 증가를 보임 (생존 기간과 Tumor volume 에서)

Temodar (Temozolomide, TMZ) – 병용투여 근거

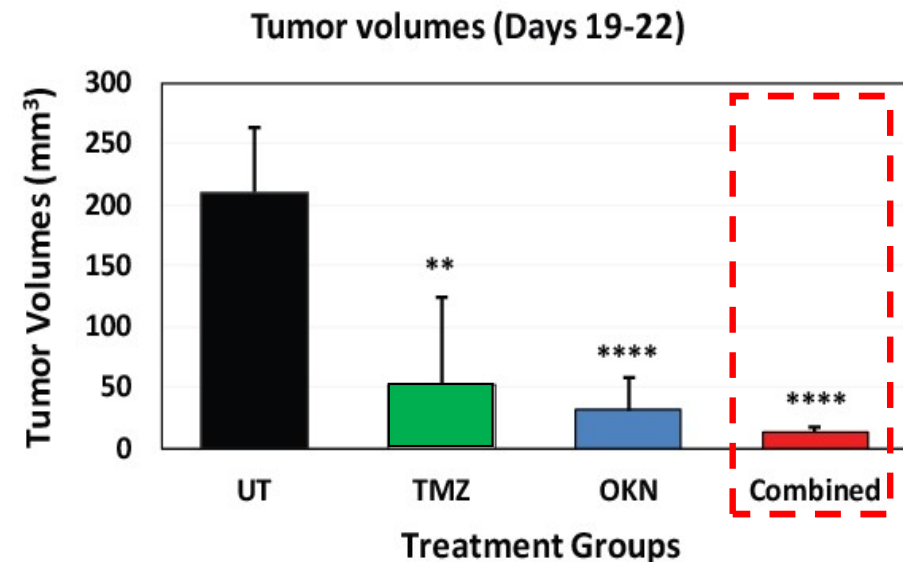
- Standard treatment for GBM patients
- Only effective in ~50% GBM patients
- Due to tolerance to TMZ, most tumors reoccur and are resistant to chemotherapy
- Key factors in its resistance: MGMT, APNG, BER

OKN-007 Increased % survival after tumor detection



Towner RA *et al.*, *Trans. Oncol.* 2019;12(2),320-335

OKN-007 decreased tumor volume



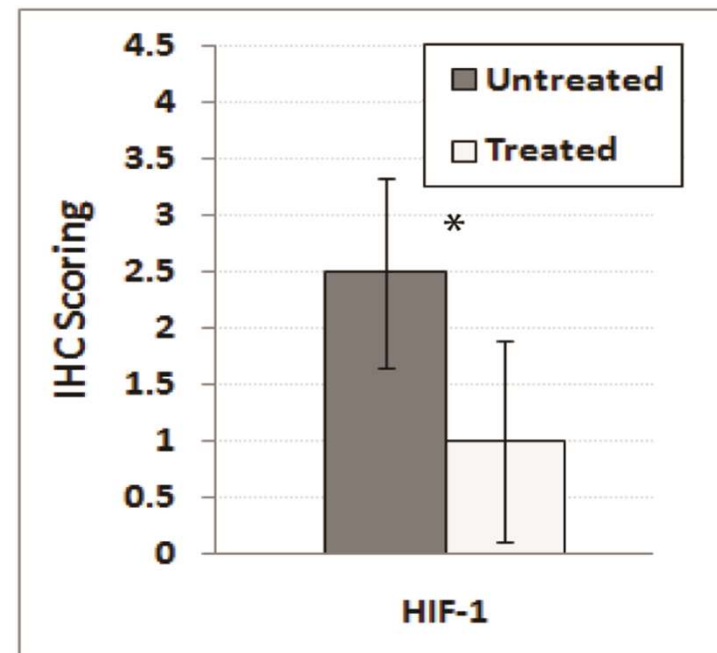
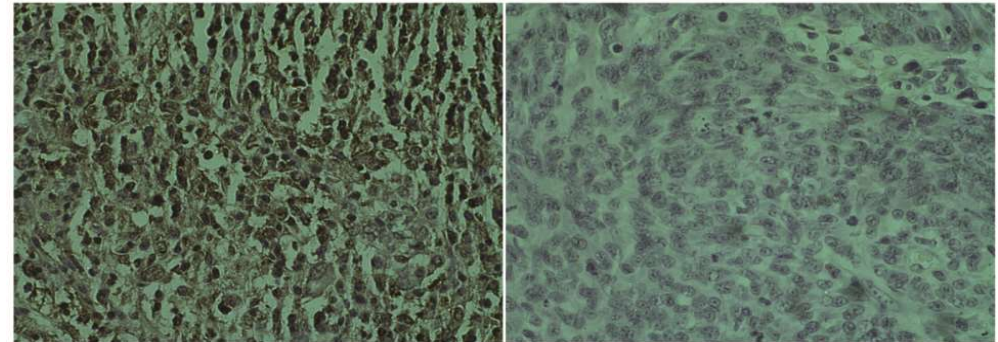
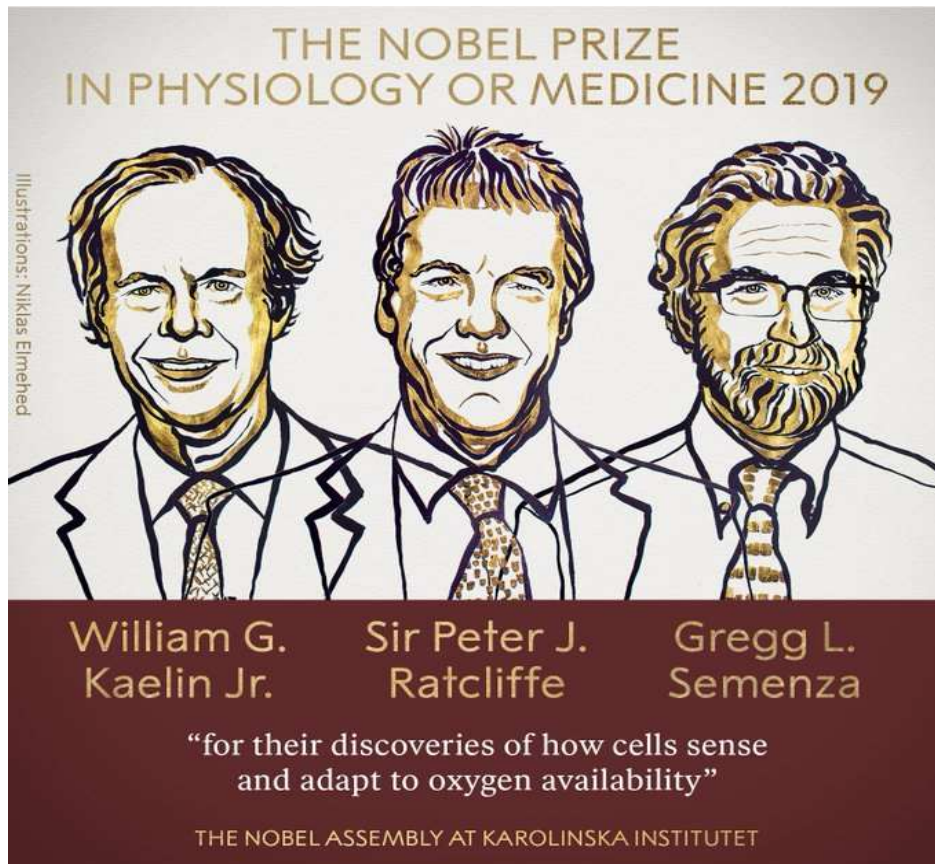
(** $p < 0.01$; **** $p < 0.0001$)

MGMT: O6-methylguanine-DNA methyltransferase, APNG: alkylpurine-DNA-N-glycosylase, BER: base excision repair

13 OKN-007 : 암세포 주변 미세환경 조절

- 2019 노벨생리의학상 - 저산소증에 대한 암 조직 대사연구
- OKN-007 치료군에서 HIF-1 α 감소 확인

Nobel prize in medicine awarded to hypoxia researchers - 2019



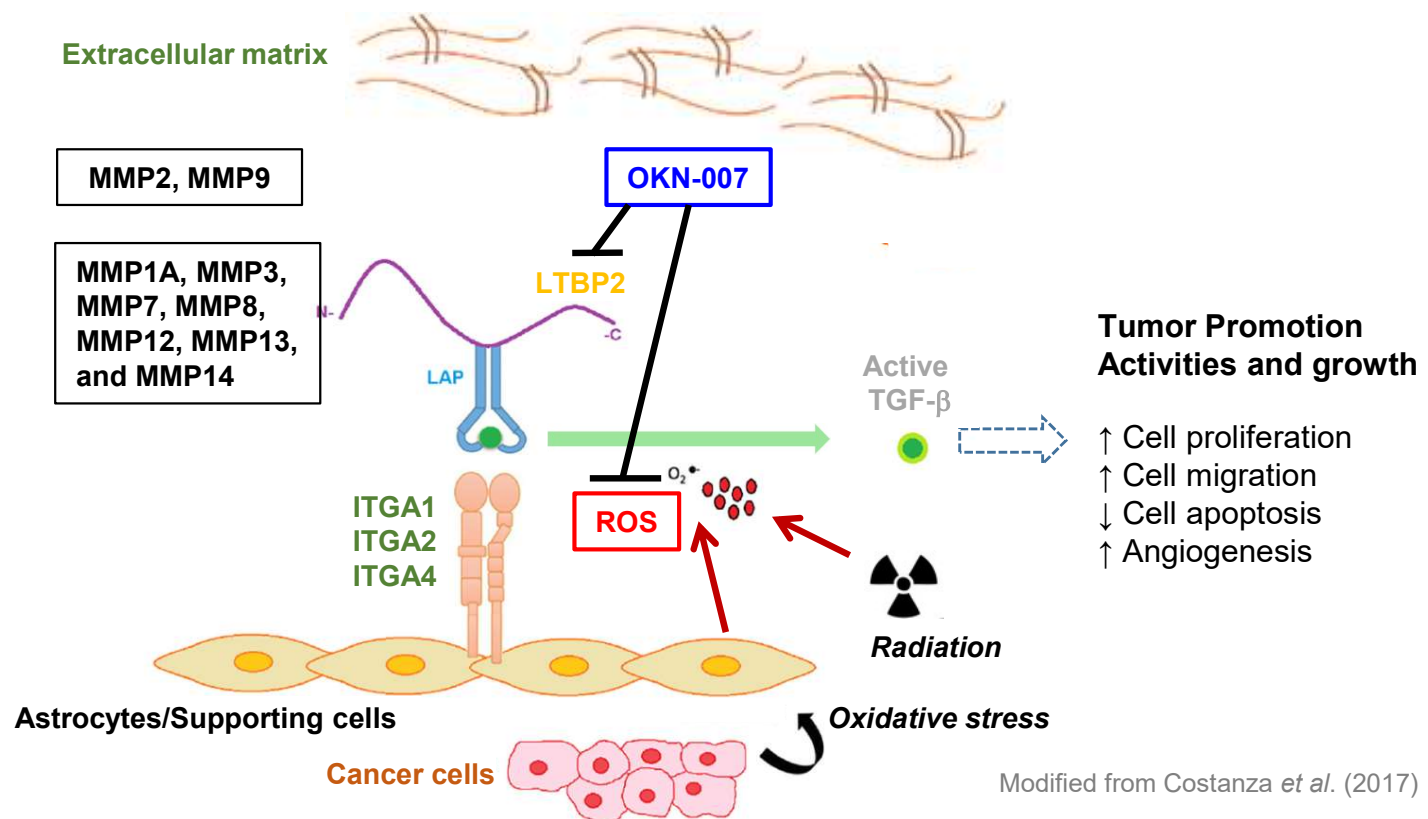
Towner *et al.*, Neuro-Oncol 2013

종양 미세 환경에서 TGF-β의 활성화

- 암세포의 산화스트레스로 인해 활성화된 성상세포(astrocytes)에서 Reactive Oxygen Species (ROS) 발생
- 발생한 ROS는 latency-associated peptide (LAP) domain을 산화시켜 TGF-β를 배출
- MMP2와 MMP9으로 인한 latent transforming growth factor-β binding protein (LTBP)가 가수분해되어 TGF-β를 배출
- 배출된 TGF-β가 receptor에 binding하여 암세포의 증식, 이동, 자연사, 혈관생성 등에 관여

Based on microarray, RT-PCR, ELISA and IHC data from the rat F98 glioma model, OKN-007 mainly affects the TGF-β1 pathway through LTBP2 and reducing ROS resulting in reduced tumor growth.

Towner RA et al., *Trans. Oncol.* 2019;12(2),320-335



Modified from Costanza et al. (2017)

- 희귀의약품의 경우 높은 FDA 승인율을 바탕으로 미국과 선진국에서 다양한 개발편익 제공
- FDA Orphan Drug Designation : NK, EB, and GBM



01

급성장 블루칩시장

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