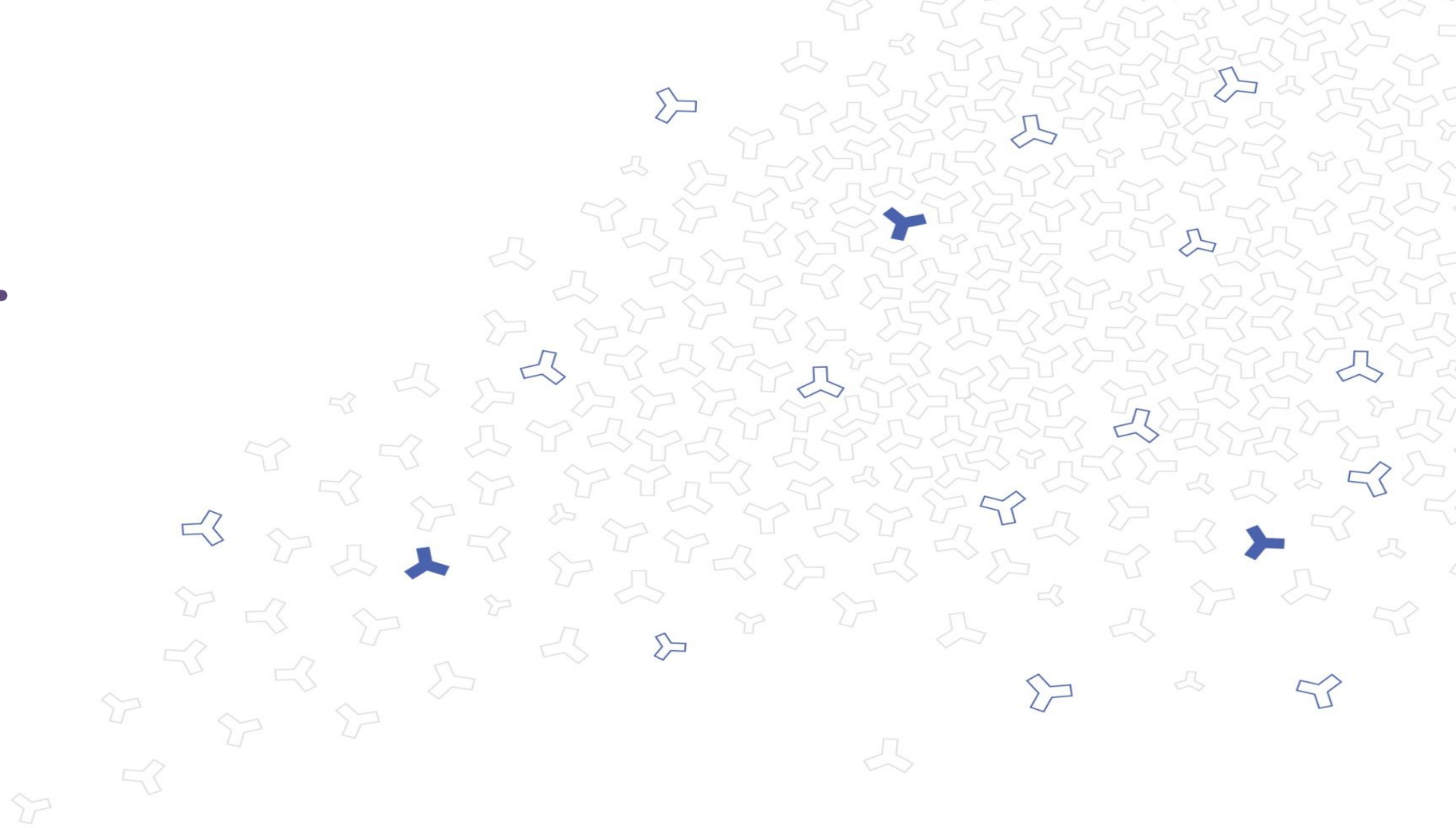


앵클론



 **AbClon**

INNOVATIVE THERAPEUTIC ANTIBODY
YOUR HOPE WE KEEP

Disclaimer

본 자료는 투자자들을 대상으로 실시되는 Presentation에서의 정보 제공을 목적으로 애플론(주) (이하 “회사”)에 의해 작성되었으며 이의 반출, 복사 또는 타인에 대한 재배포는 금지됨을 알려드리는 바입니다.

본 Presentation에의 참석은 위와 같은 제한 사항의 준수에 대한 동의로 간주될 것이며 제한 사항에 대한 위반은 ‘자본시장과 금융투자업에 관한 법률’에 대한 위반에 해당 될 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, 본질적으로는 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.

자료의 활용으로 인해 발생하는 손실에 대하여 회사의 임원들은 그 어떠한 책임도 부담하지 않음을 알려드립니다. (과실 및 기타의 경우 포함)

본 문서는 회사가 발행하는 증권의 모집 또는 매매를 위한 권유를 구성하지 아니하며, 문서의 어떠한 내용도 관련 계약 및 약정 또는 투자 결정을 위한 기초 또는 근거가 될 수 없습니다.

INNOVATIVE
THERAPEUTIC
ANTIBODY

Contents

Chapter 01 **회사 소개** Chapter 02 **AT101** Chapter 03 **AC101** Chapter 04 **주요 파이프라인** Chapter 05 **Summary outlook**

AT501

AM105

AM109

AT601

The Human Protein Atlas was the starting point of AbClon

THE HUMAN PROTEIN ATLAS

SECTIONS ABOUT NEWS LEARN DATA HELP

The open access resource for human proteins
Search for specific genes/proteins or explore the 12 different sections

Search help

Search

e.g. ACE2, GFAP, EGFR

Launch webinar
Human Protein Atlas
version 23

C10orf53 - a 'Gene Doe' of the testis
Among the about 20,000 genes in the human genome there are still many rather unknown but potentially interesting proteins that deserve some extra attention. Here we will focus on C10orf53, a gene specifically expressed in the testis.

Multiplex tissue image of the month - DPEP proteins in kidney and testis
Two dipetidase proteins with different tissue specificity are displayed through multiplex immunohistochemistry (mIHC).

TISSUE
Protein and RNA profiles in tissues based on antibodies and transcriptomics

BRAIN
Protein and RNA profiles in brain based on microdissected regions

SINGLE CELL TYPE
Single cell RNA profiles in tissues based on single cell RNA analysis

TISSUE CELL TYPE
Cell type profiles in tissues based on deconvolution of bulk transcriptomics

PATHOLOGY
Protein and RNA profiles in human cancers based on antibodies and transcriptomics

DISEASE
Protein levels in blood in patients with diseases

IMMUNE CELL
RNA profiles in human immune cells

BLOOD PROTEIN
Blood protein levels in healthy individuals and the human secretome

SUBCELLULAR
Spatial, subcellular protein profiles in human cells based on antibodies

CELL LINE
RNA profiles in human cell lines with best models for human cancers

STRUCTURE
3D-structures of human proteins with antibody-binding sites and genetic variants

INTERACTION
Human protein-protein interactions and metabolic enzyme profiles

Version: 25.0
Atlas updated: 2023-06-19
release history
Proteome analysis based on
27620 antibodies targeting
17288 unique proteins

contact@proteatlas.org

The Human Protein Atlas: A 20-year journey into the body

Milestone 14

2008 Epitope mapping of antibodies

NEST Platform

Description:

Several new technologies for analyzing the binding parameters of antibodies have been developed for antibody mapping. First, libraries using bacterial surface display have been employed to screen epitopes for antibodies of therapeutic interest. Second, microfabricated arrays with many millions of synthetic peptides have been developed and used for fine mapping of antibody epitopes. Third, suspension bead arrays have been used to allow for a flexible system for epitope mapping of both monoclonal and polyclonal antibodies.

Key publication:

J. Rockberg *et al.*, "Epitope mapping of antibodies using bacterial surface display," *Nat. Methods* **5**, 1039-1045 (2008).

Other selected publications:

J. Rockberg *et al.*, "Prediction of antibody response using recombinant human protein fragments as antigen," *Protein Sci.* **18**, 2346-2355 (2009).
J. Rockberg *et al.*, "Discovery of epitopes for targeting the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) with antibodies," *Mol. Oncol.* **3**, 238-247 (2009).
B. Hjelm *et al.*, "Exploring epitopes of antibodies toward the human tryptophanyl-RNA synthetase," *N. Biotechnol.* **27**, 129-137 (2010).
Bus *et al.*, "High-resolution mapping of linear antibody epitopes using ultrahigh-density peptide microarrays," *Mol. Cell. Proteomics* **11**, 1790-1800 (2012).
B. Forsström *et al.*, "Proteome-wide epitope mapping of antibodies using ultra-dense peptide arrays," *Mol. Cell. Proteomics* **13**, 1585-1597 (2014).

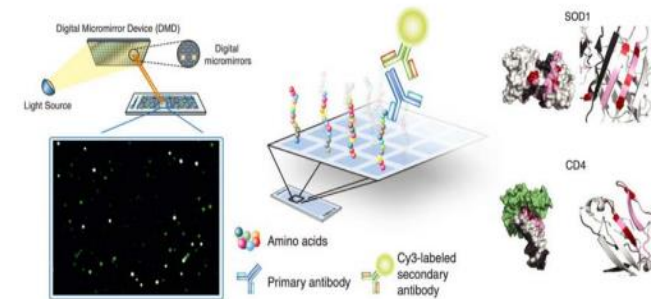


Figure legend: Peptide arrays have been developed covering all human proteins for the analysis of antibody specificity. The technology was based on parallel in situ photolithographic synthesis of millions of overlapping peptides. Here, epitopes are shown for antibodies binding to SOD1 and CD4 as determined by these microarrays. Adapted from Forsström *et al.* (2014).

Key facts:

- Binding epitopes were dissected using suspension bead arrays
- Microarrays containing millions of peptides were designed and used for binding analysis
- Recombinant libraries expressed with bacterial surface display were also used for epitope mapping

Milestone 18

2011 Therapeutic antibodies and Affibodies

AbClon

Description:

Potential biopharmaceuticals were developed by the HPA consortium to generate molecules based on different formats, including immunoglobulin G frameworks and the small Affibody scaffold suitable for protein engineering. These Affibody molecules have now entered various human clinical trials, including indications such as cancer, psoriasis, autoimmune diseases, and inflammation. Therapeutic antibodies have been developed in collaboration with the South Korean company AbClon, including therapeutic antibodies for cancer treatment and antibodies with a neutralizing effect on the novel coronavirus, SARS-CoV-2.

Key publication:

B.-K. Ko *et al.*, "Combination of novel HER2-targeting antibody 1A1 with trastuzumab shows synergistic antitumor activity in HER2-positive gastric cancer," *Mol. Oncol.* **9**, 398-408 (2015).

Other selected publications:

A. Orlova *et al.*, "Tumor imaging using a picomolar affinity HER2-binding affibody molecule," *Cancer Res.* **66**, 4339-4348 (2006).
J. Löfblom *et al.*, "Affibody molecules: Engineered proteins for the biotech, diagnostic and biotechnological applications," *FEBS Lett.* **584**, 2670-2680 (2010).
A.-L. Volk *et al.*, "Stratification of responders towards eculizumab using a structural epitope mapping strategy," *Sci. Rep.* **6**, 31365 (2016).
S. Ståhl *et al.*, "Affibody molecules in biotechnological and medical applications," *Trends Biotechnol.* **35**, 691-712 (2017).
W. Hoyer *et al.*, "Stabilization of a β -hairpin in monomeric Alzheimer's amyloid- β peptide inhibits amyloid formation," *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **105**, 5099-5104 (2008).

Therapeutic antibodies have been developed in collaboration with the South Korean company AbClon, including therapeutic antibodies for cancer treatment.

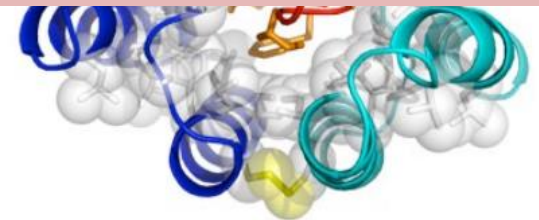
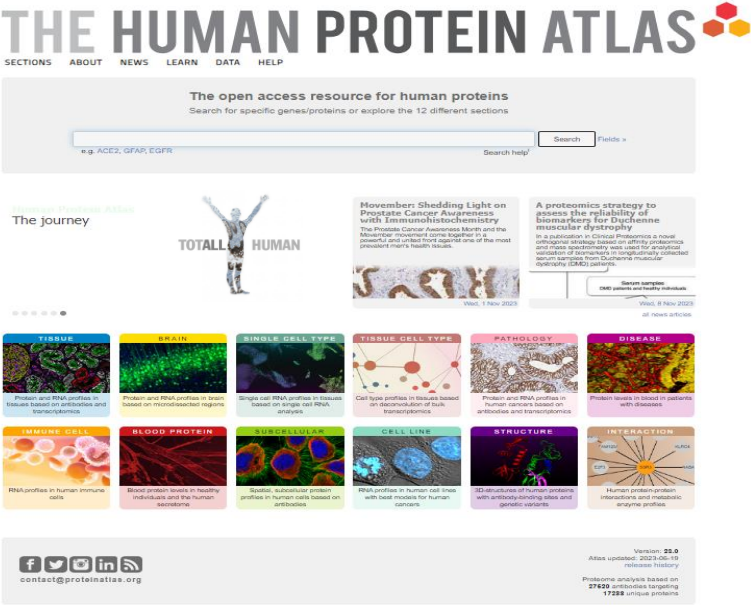


Figure legend: Affibody binding to the beta-amyloid protein involved in Alzheimer's disease. Adapted from W. Hoyer *et al.* (2008).

Key facts:

- The antibody molecule AC101 entered human clinical trials in China in 2019
- More than 200 patients have now received Affibody molecules in clinical trials
- A search for "affibody" in Google Scholar yields more than 8,000 publications

Antibodies Power Plant



출처 : PROTEIN ATLAS 홈페이지



출처 : 애플론

- 2010년 스웨덴 항체 과학자와 공동 설립
- 대표이사: 이종서
- 2017년 KOSDAQ 상장

Scientific Advisors



Mathias Uhlen, Ph.D.

- Co-founder of AbClon
- Professor of KTH in Sweden
- Director of the Human Protein Atlas
- Director of Science for Life Laboratory



Junho Chung, Ph.D.

- Professor of School of Medicine, Seoul National University in Korea
- Research Associate at The Scripps Research Institute
- Ph.D from Seoul National University



Dr Jong-Seo Lee

- CEO and founder of AbClon Inc.
- Adjunct professor at Yonsei University
- Research Fellow at Harvard Medical School
- Ph.D from Medical school of Kyoto University in Japan



Marco Ruella, MD

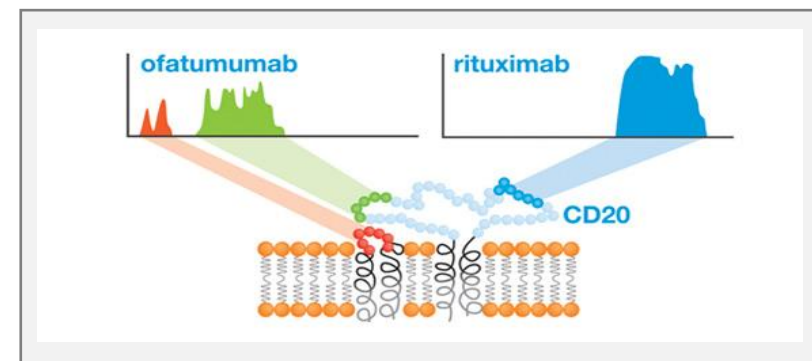
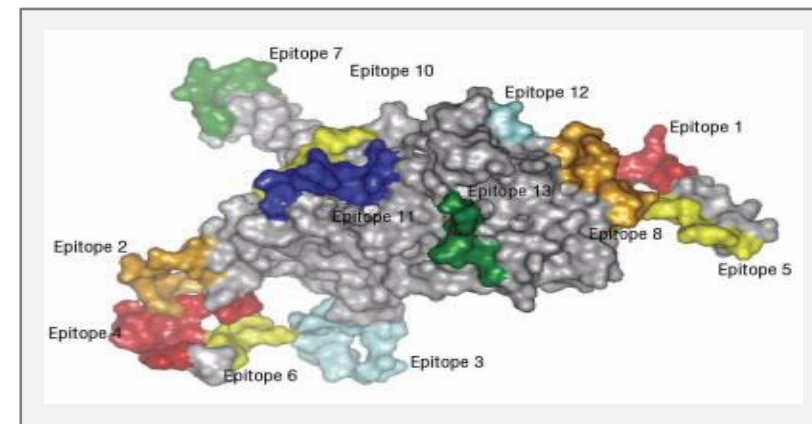
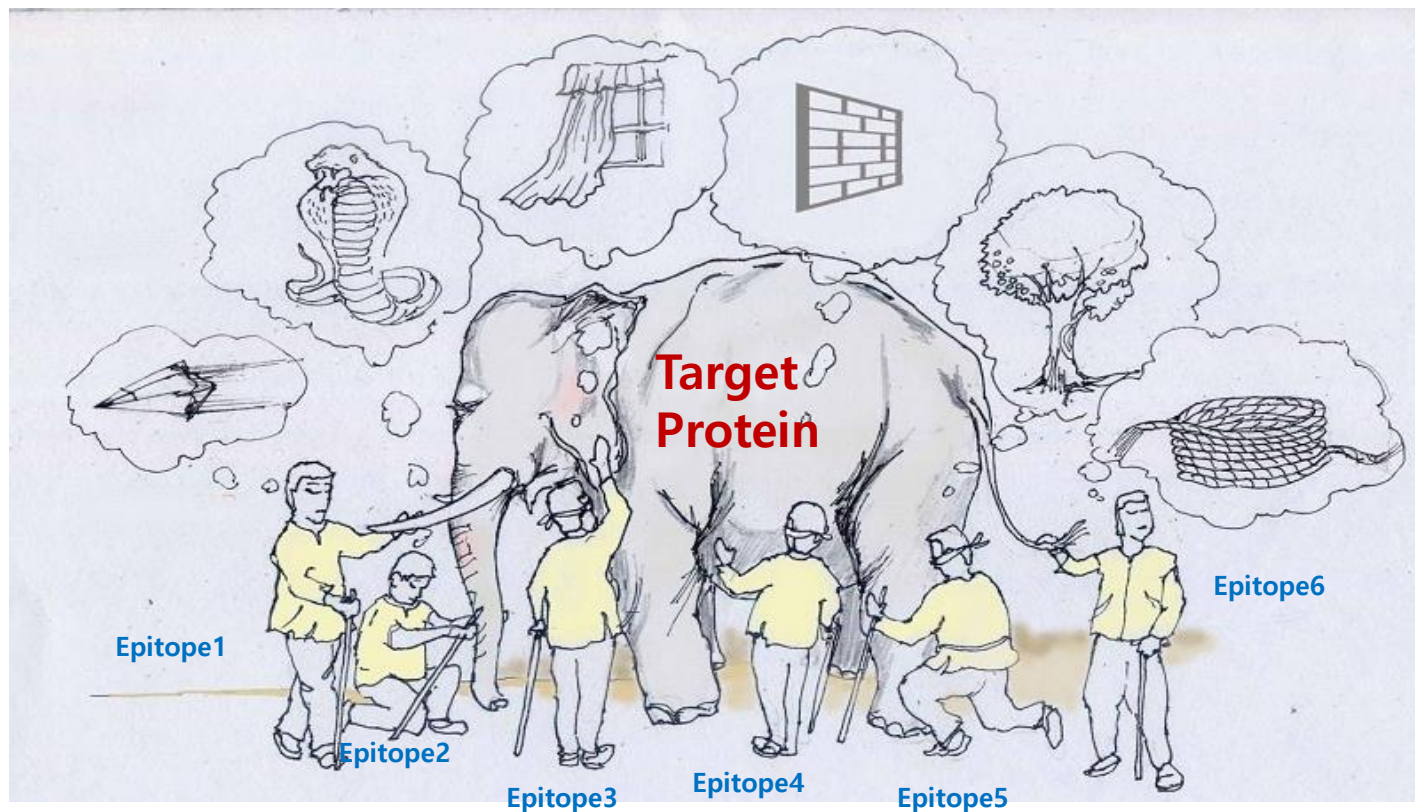
- Assistant Professor of Perelman School of Medicine at University of Pennsylvania
- Postdoc in Center for Cellular Immunotherapies at UPenn
- MD at University of Torino, Italy



Dok-Hyun Yoon, MD, Ph.D.

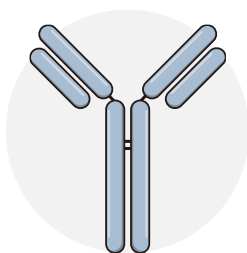
- Associate professor at Univ. of Ulsan College of Medicine (UUCM)
- MD & Ph.D. at Univ. of Ulsan
- Bachelor of Medicine in Yonsei Univ

New Binding Site (Epitope) creates Unique Effect



출처 : 애플론

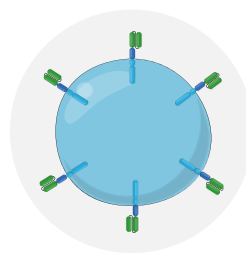
Power of Antibody



NEST

단클론 항체 치료제

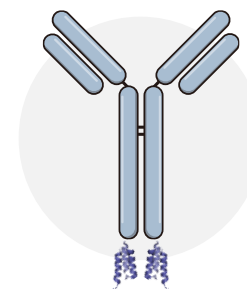
차별적 효과
신규 항체 개발 플랫폼



CAR-T

세포유전자치료제

한계 극복
차세대 카티 플랫폼



AffiMab

이중항체 치료제

시너지 효과
이중항체 개발 플랫폼

출처 : 애플론

주요 임상 파이프라인



Pipeline	Target	Indication	Discovery	Pre-clinical	Phase I	Phase II	Phase III	License Status
AC101 (HLX22*)	HER2	전이성 위암 (HER2 positive) by 1 st line TMT						Partnered
AT101	CD19	미만성거대 B세포 림프종 (DLBCL) (Diffuse Large B-Cell Lymphoma)						-
AT101 (연구자임상, IIT)	CD19	미만성거대 B세포 림프종 대상 CAR-T 투여 후 재발/불응 환자 대상 임상					*연구자 임상 (IIT)	

항체치료제

AC101

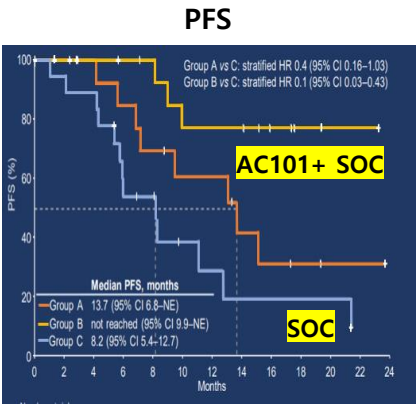


- 혁신 항체 개발 (HER2양성 위암대상으로 HER2 domain IV에 결합)
- 기술이전 (Henlius Biotech, 2016)



- 적응증 : HER2 양성 전이성 위암 1차 치료제
- 현재 표준치료요법 : Trastuzumab + chemo (2010 승인)
- 임상 2상 결과에서 HLX22의 높은 효능 입증 (2024 ASCO GI 학회)

HER2+ 위암 1차 치료제



CAR-T 치료제

AT101

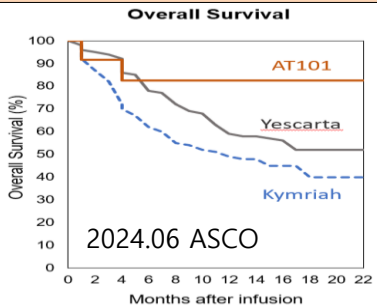


- 차별화된 CD19 표적 CART 치료제
- 기 승인 CD19 표적 CAR-T 치료제의 한계 극복

현재 치료제의 한계	AT101
CD19의 돌연변이 등 약물 저항성	CD19의 다른 에피토프 결합으로 극복
낮은 완전 관해율	높은 효능: 임상1상 2,3번째 높은 농도에서 완전관해 100%
높은 재발율	지속된 효능 : 항체의 차별화된 작용기전 (fast on- and off- Kinetics)
높은 면역반응성 위험 : 마우스 유래 항체 적용	낮은 면역반응성 : 인간화 항체 적용

- 기존 CAR-T 치료제 대비 높은 효능 (임상1상 결과)
- 미만성거대 B세포 림프종 대상 임상 2상 진행중

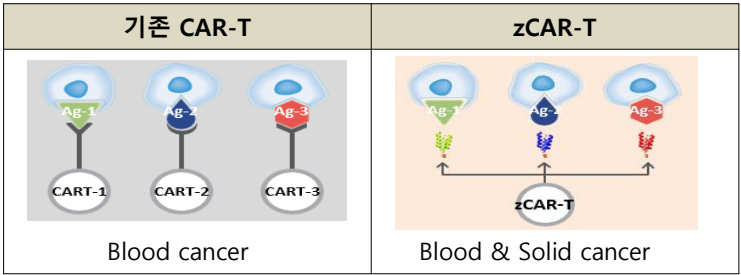
혈액암 글로벌 CAR-T 치료제 목표



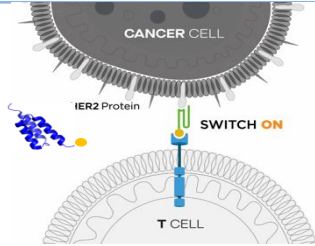
스위처블 CAR-T AT501



- zCAR-T 플랫폼
- 적응증 : **고형암** (위암, 유방암, 난소암)
- 애플론의 스위처블 CAR-T치료제는 새로운 개념의 치료제로, 기존 항암 CAR-T의 한계에 도전



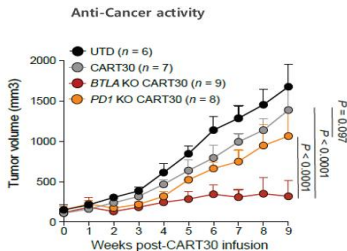
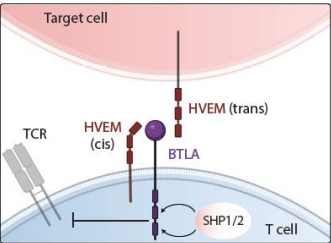
- 병용투여를 통한 약물저항성 극복
- 스위치 분자의 투여 시기 및 양 조절을 통한 CAR-T 활성화 조절



강화된 CAR-T AT601

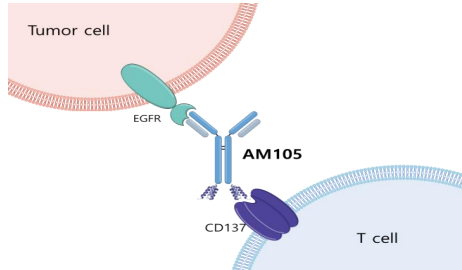


- 대상 항원 : B&T 세포 림프종에서 발현이 높은 CD30
- BTLA 유전자 제거 기술로 best-in-class 유전자 조작 AT601 세포치료제 개발.
- 종양미세환경에서의 활성 증대
- 적응증 : CD30 양성 종양



이중항체 AM105

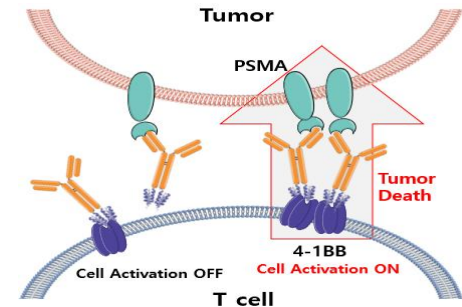
- AffiMab: 애플론의 독창적인 이중항체 플랫폼
- AM105: EGFR 항체 + CD137 (4-1BB)
- 작용기전 : EGFR 결합 후 면역세포 활성화 → 세포내 EGFR 돌연변이에 무관
- 대상 환자 확장성 → 기존 항체치료제 (Cetuximab) 내성/불응 환자 대상 치료 가능
- CD137기반 이중항체 → 면역세포가 적은 "Cold tumor" 에 적용 가능
- 표적의존적 활성화 → 암세포 표면 항원 결합 시에만 활성화되어 부작용 최소화
- 적응증 : 전이성 대장암 - 대장암 시장은 2022년도에 약 26조 예상



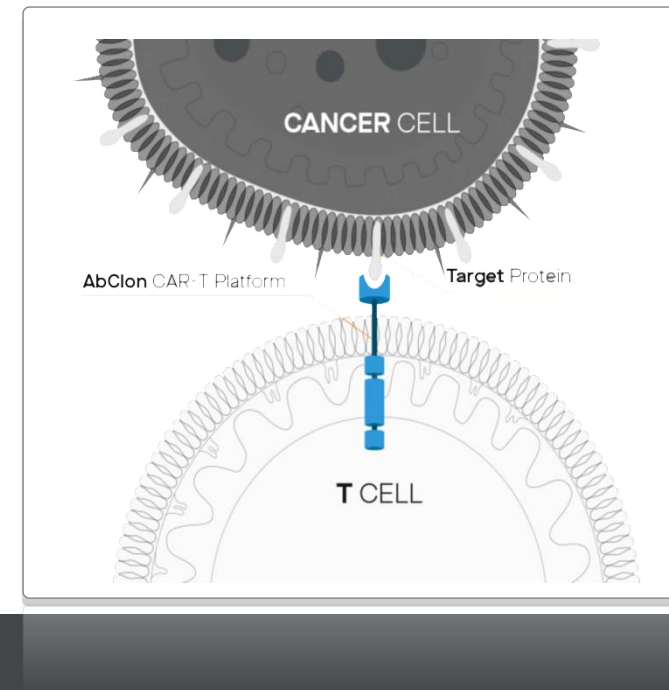
이중항체 AM109



- CD137과 PSMA를 대상으로 하는 AffiMab
- 전체 암 발병률 4위인 전립선암: 2022년 전세계 약 1.4백만명으로 추정되며 전체암의 7.3%에 해당
- 난치성 전립선암 환자의 70-90%가 전이성 거세저항성 전립선암(mCRPC)으로 발전
- mCRPC의 사망률은 50 % 이상



AT101, unique anti CD19 CAR-T



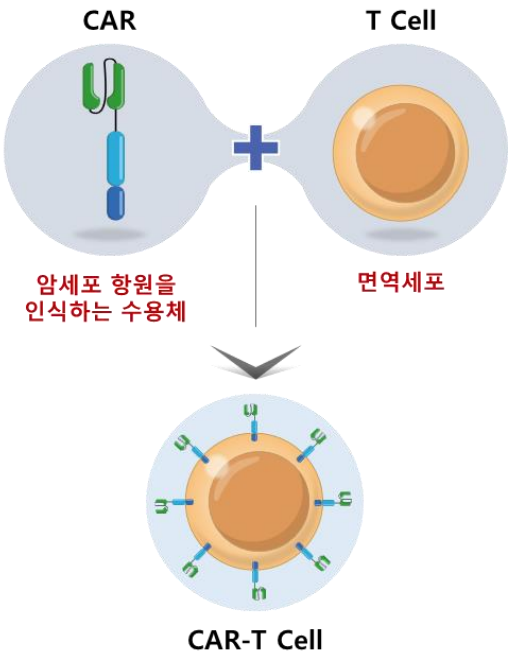
혁신적인 면역 세포 치료제 CAR-T



“꿈의 항암제” CAR-T_ 단 1회 투여로 효과

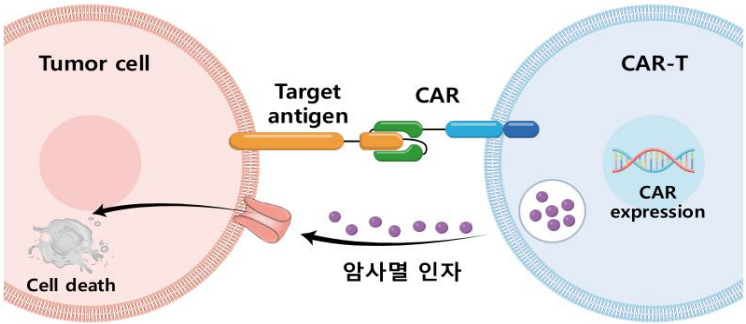
CAR-T 치료제

- 환자의 T cell에 암세포의 항원을 인식하는 수용체 (CAR)를 발현함으로써 암세포를 공격하도록 만든 유전자 세포치료제



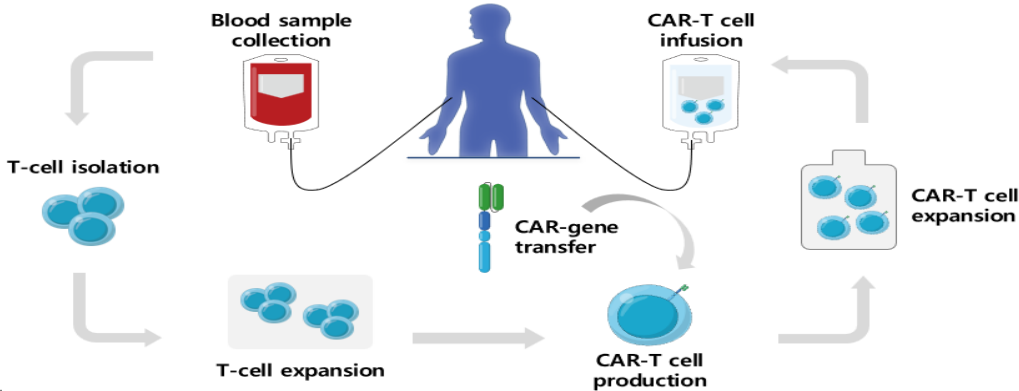
출처 : Int J Mol Sci. 2021 Dec 30;23(1):405

CAR-T 치료제 작용기작



- 환자의 T세포에서 CAR 발현
- CAR-T 세포가 암세포를 인식하고 결합
- CAR-T 세포가 암세포를 직접 공격

CAR-T 치료 과정

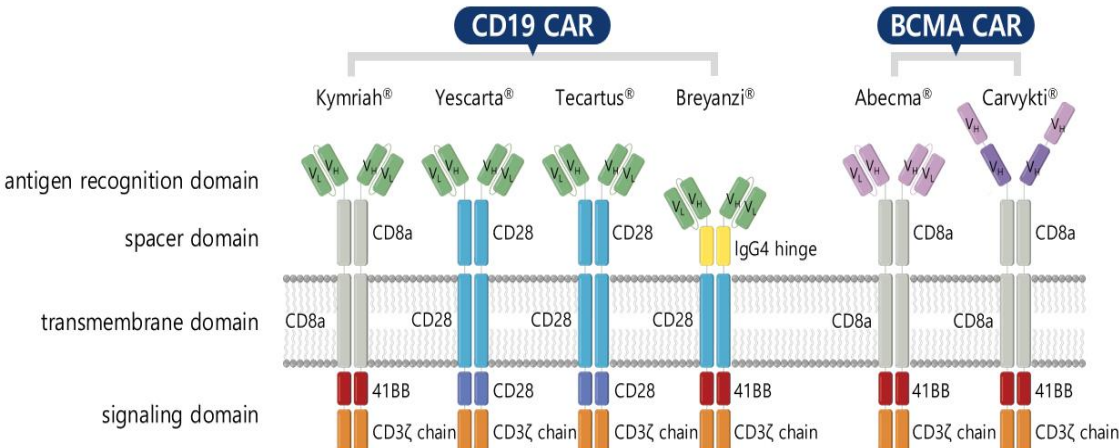


- 환자로부터 백혈구를 채취하여 T세포만을 분리함
- T 세포에 바이러스를 주입하여 암세포에 특이적인 CAR-T 제조
- CAR-T 세포를 증식한 후 환자에게 투여

출처 : 애플론

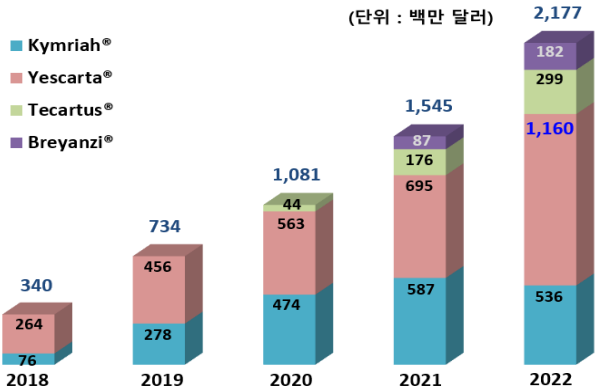
2026년 13조원 이상의 글로벌 시장 규모 전망

FDA 승인 CAR-T 치료제



출처 : J Clin Med. 2022 Apr 12;11(8):2158

CD19 CAR-T 매출



2022년
Yescarta
블록버스터 등극

CAR-T 시장 전망

(단위 : 백만 달러)



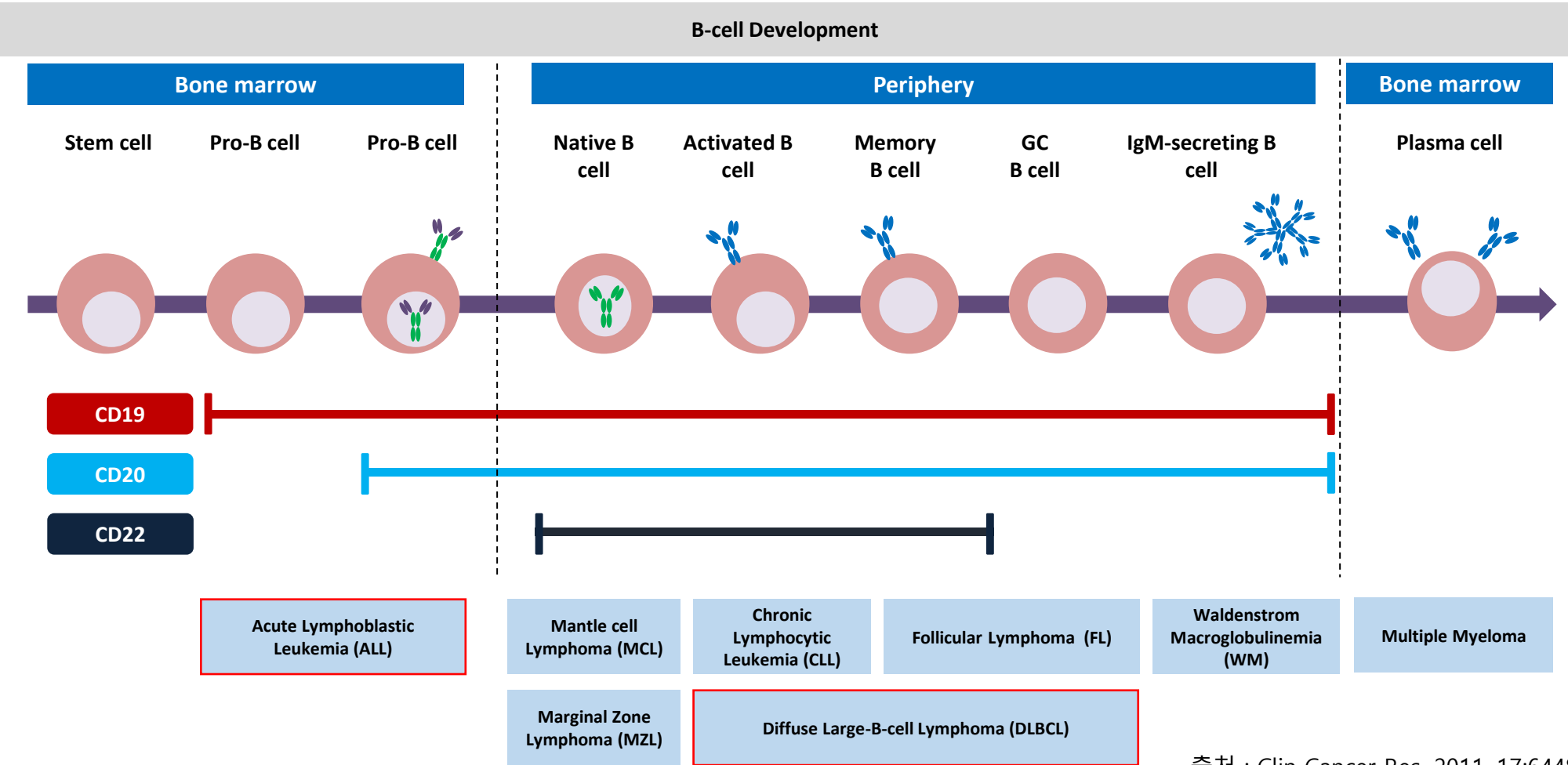
출처 : EvaluatePharma, Chimeric antigen receptor (Car-T) cell therapy Report
2021.06 ASTI MARKET INSIGHT 2021-009 인용

출처 : N사, G사, B사 Annual Report

CD19 Targeting CAR-T



ALL과 DLBCL을 포함한 대부분의 B cell 암에 적용 가능
CD19는 stem cell과 plasma cell을 제외한 B cell 분화단계에 존재



출처 : Clin Cancer Res, 2011, 17:6448-6458

재발성/불응성 DLBCL은 unmet needs가 매우 높은 질환임



- Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL, 미만성 거대 B세포 림프종)은 변형된 거대 B 세포에 빠르게 퍼지는 혈액암
- 현재의 치료법은 제한된 효과 및 안전성을 가짐
 - 1차 치료: chemotherapy, rituximab, prednisone, and radiation therapy
 - 2차 치료: 조혈모세포 이식, bispecific antibodies, etc.
- 특히 refractory and relapsing DLBCL (r/r DLBCL) unmet needs 높음
 - 40-50%의 환자가 불응성 (refractory) 또는 재발성 (relapse)
 - 2차 치료 이상의 처치를 받게 되면 생존율이 매우 낮음

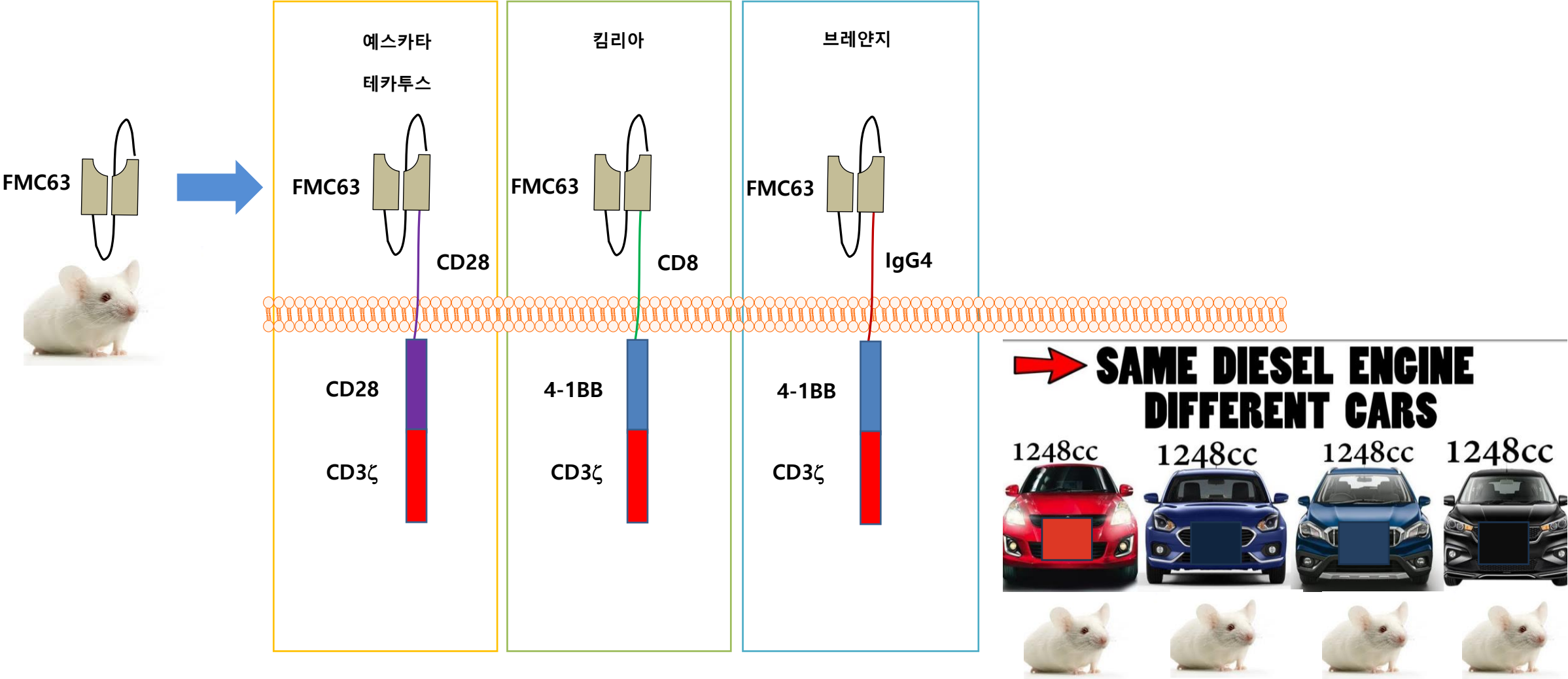


- DLBCL은 Non-Hodgkin lymphoma (NHL)의 가장 흔한 서브타입으로 25% 이상을 차지함
- 미국에서 인구 10만명 당 발병이 5.5명 ~ 7.2 명임.
- 매년 국내 Non-Hodgkin lymphoma 신규환자 발생 수는 약 5,000명으로 보고되고 있음

글로벌 CD19 CAR-T 치료제



현재 판매 승인된 글로벌 CD19 CAR-T 치료제 모두 동일한 마우스 항체 FMC63을 사용



출처 : 애플론

초고가 신약 김리아 투여환자 75%이상 치료성과 없음

김리아주 투여현황

- 김리아주는 B세포 급성 림프성 백혈병 및 미만성 거대 B세포 림프종 치료제로 1회 투여에 3.6억원에 달하는 초고가 치료제임

약품명	청구 급여비용	환자수	치료 의료기관
김리아	526억원	146	서울대 병원, 신촌세브란스 병원, 서울성모병원, 삼성서울 병원, 서울 아산병원

* 2022.04 등재 이후 ~ 2023년 6월 심사 결정된 건강보험 명세서 기준
* 모든 적응증(ALL, DLBCL) 포함

출처 : 건강보험 심사평가원

초고가 의약품 환자반응평가 결과

- 투여 6개월후에까지 김리아주 투여환자 중 75% 이상이 개선 미미
[국회 보건복지위원회 김영주 의원(더불어민주당, 영등포갑)이 건강보험 심사평가원 등으로부터 ‘김리아주와 졸겐스마 등 초고가 의약품 투여현황과 환자 반응평가’ 등의 자료를 받아 분석한 결과] 약사공론(23.10.6)

약품명	환자반응 평가결과	
	결과제출	환급대상
김리아주	130	99 (75%)

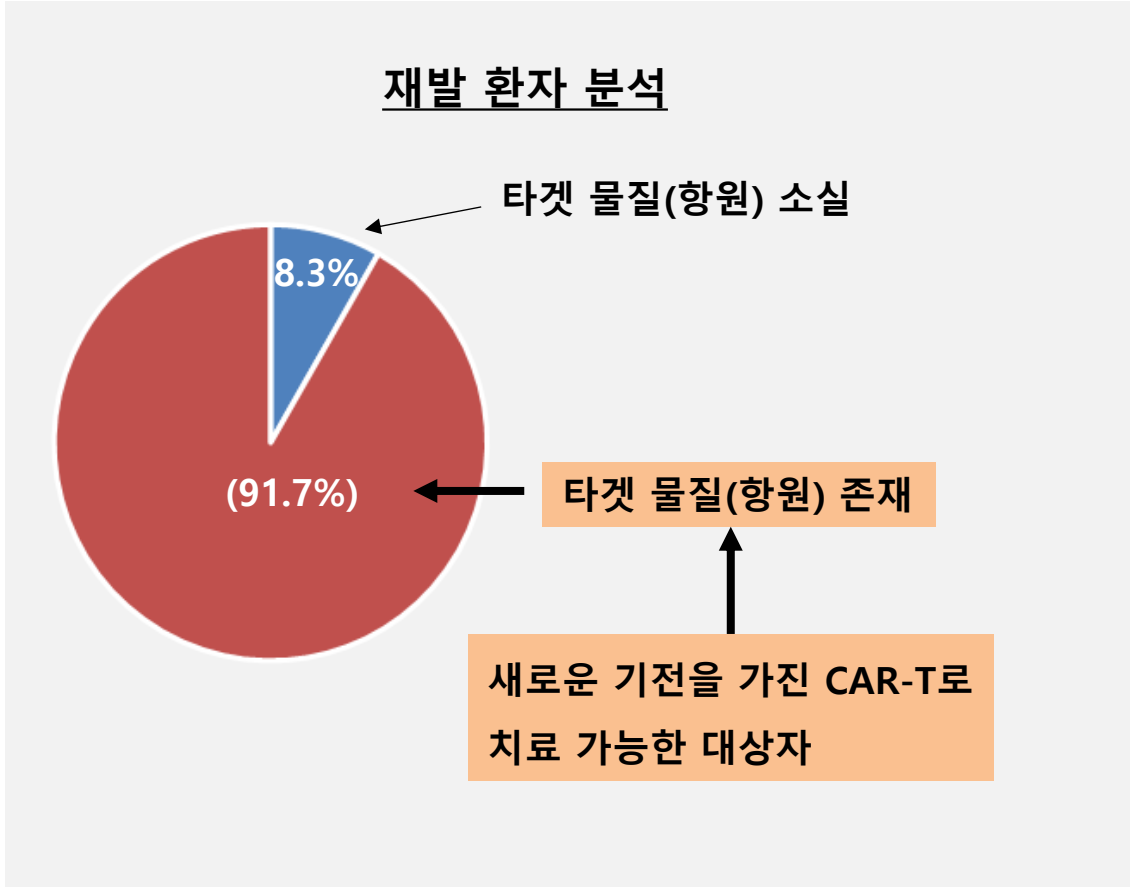
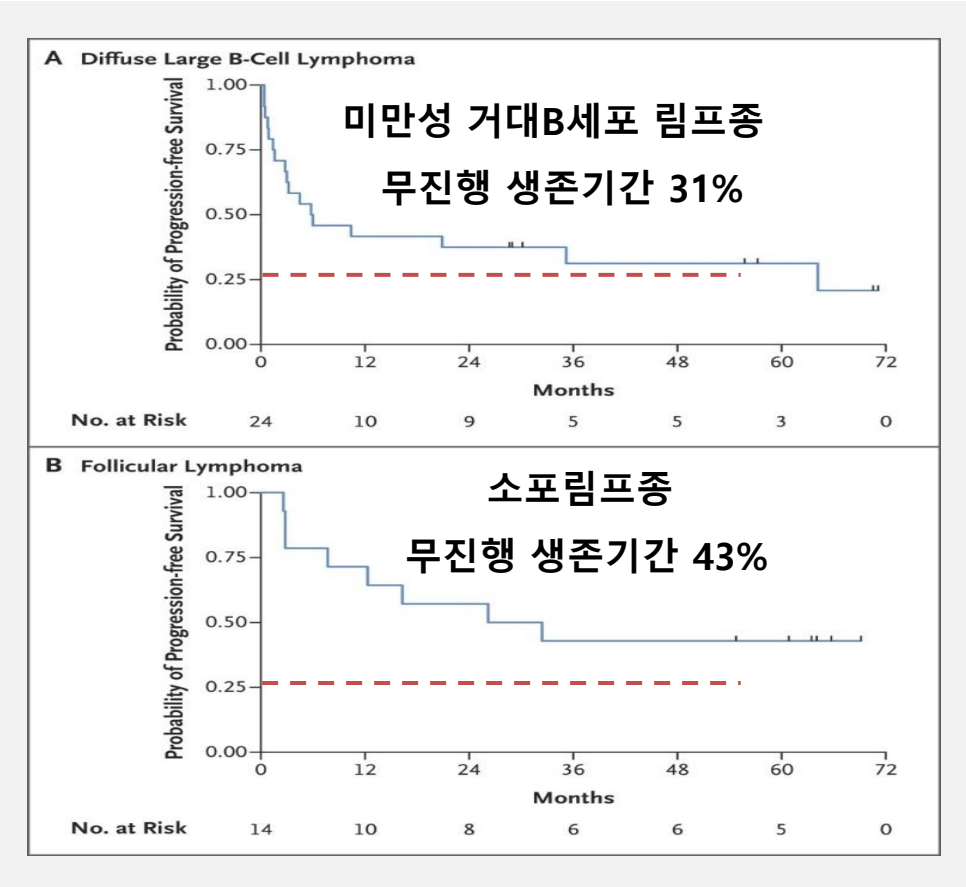
* 2023년말까지 제출된 반응평가 보고서 기준
* 김리아주는 'PFS(Progression free survival)가 아닌 경우임.

출처 : 건강보험 심사평가원

김리아주 저항성/불응성 환자의 높은 CD19 항원 발현율



- 김리아주의 미만성 거대B세포 림프종과 소포 림프종의 무진행 생존기간(PFS)은 각각 31%, 43%로 높은 재발률 보임
- 재발 환자 중 91.7%가 타겟 물질인 CD19 항원의 소실이 없기 때문에, 새로운 기전의 항체기반 CAR-T로 치료 가능

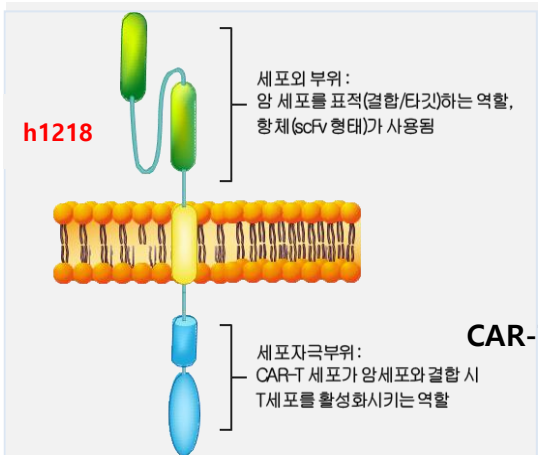


출처 : (N Engl J Med, 2021; 384(7):673-674)

환자에 대한 효과적 치료를 위해 Epitope 손실 및 기능 손실 (dysfunction) 극복



MoA (Mode of Action) AT101_ 신규 CD19 CAR-T 치료제 특징점



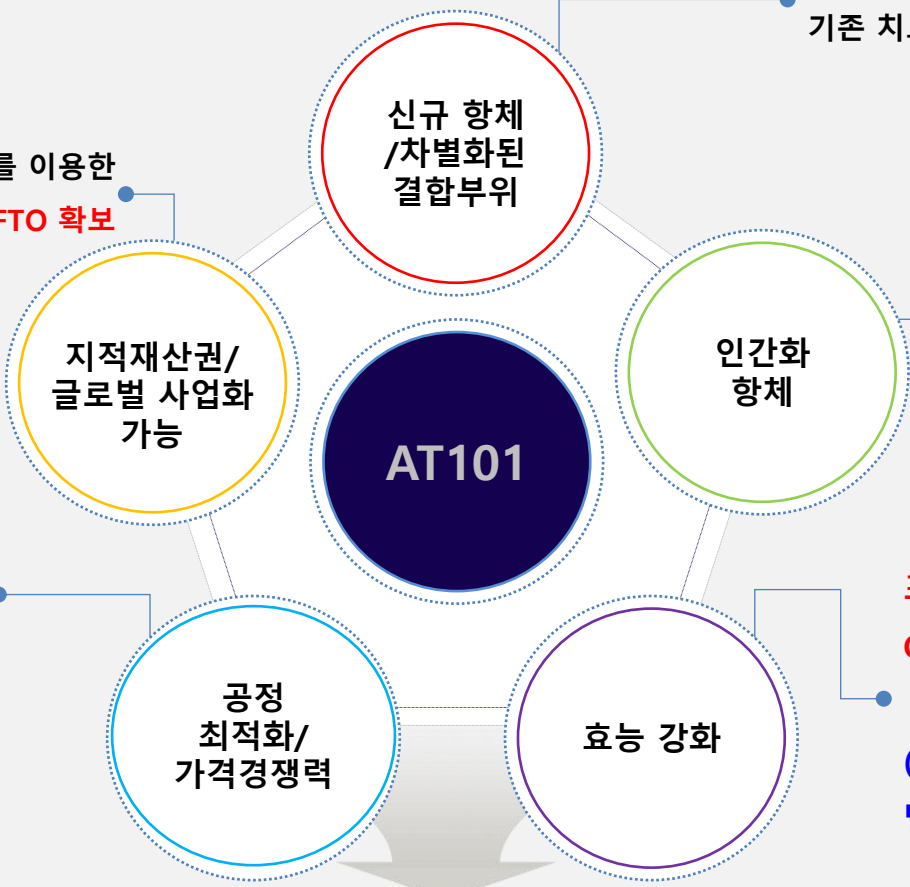
신규 항체 h1218 및 이를 이용한
CAR-T 치료제에 대한 특허권/FTO 확보

FMC63 항체와 다른 exon2 부위에 결합
기존 치료제 불응성 및 재발성 환자 치료 효과

면역원성에 의한 효능 저하 개선
장기적 지속 효능 유지

표적 단백질의 proximal region 결합
CAR-T 세포의 탈진 억제, 강력한 항암
효과 및 지속성
(Molecular Cancer (IF 41) 2023.12
발표내용)

Automated closed system을 활용
기존 CAR-T 치료제 대비 저가공급

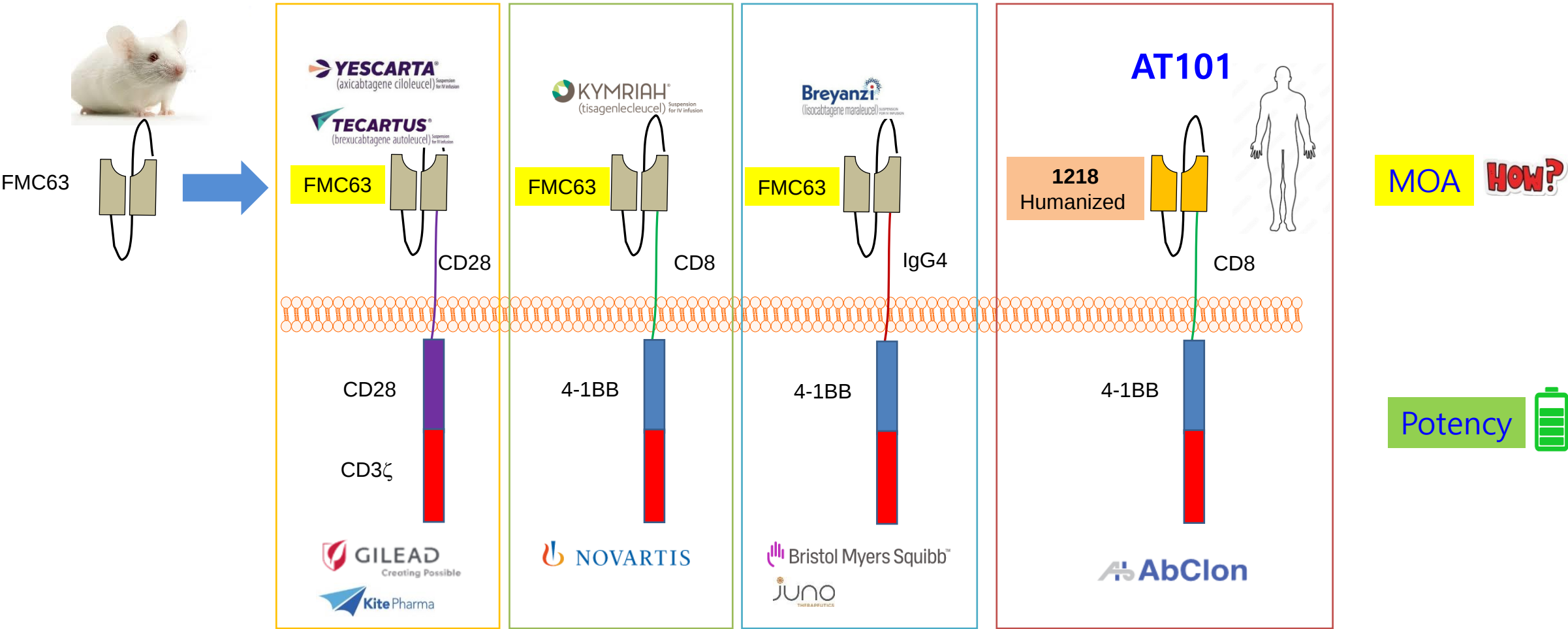


우수한 효능, 가격경쟁력, 글로벌 산업 진출

앱클론만의 신규항체



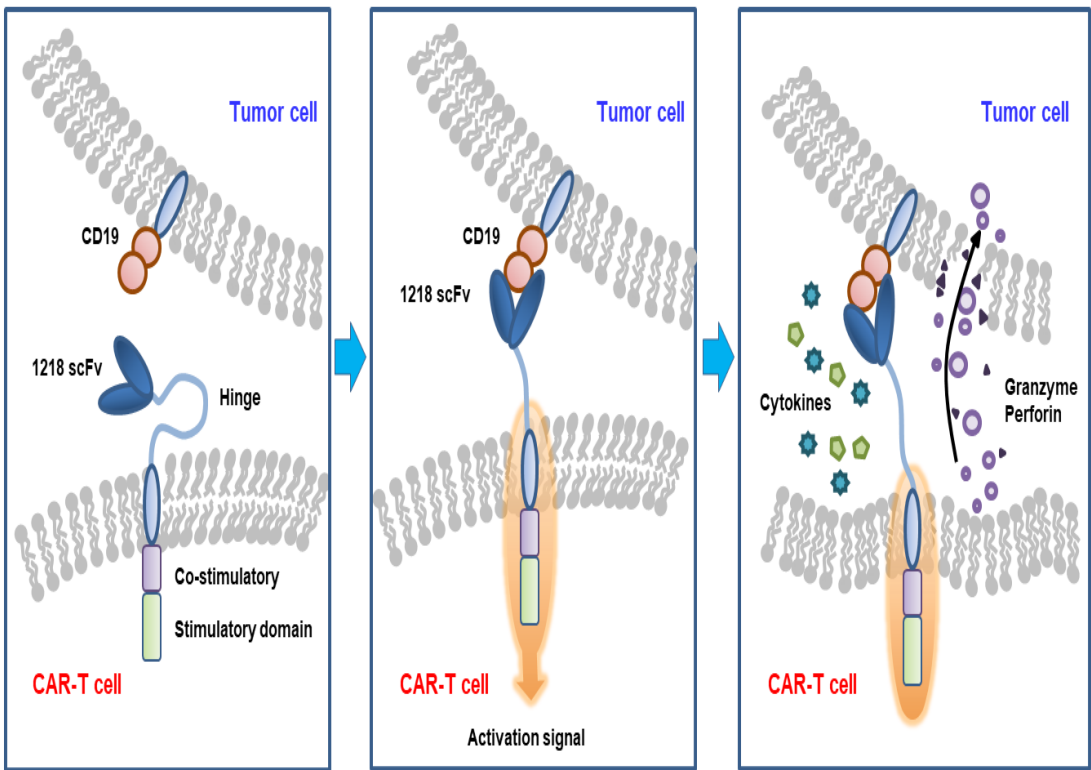
AT101은 앱클론 신규항체 h1218을 사용하여 작용기작 및 효능에서 차별화



출처 : N사, G사, B사, 앱클론 홈페이지

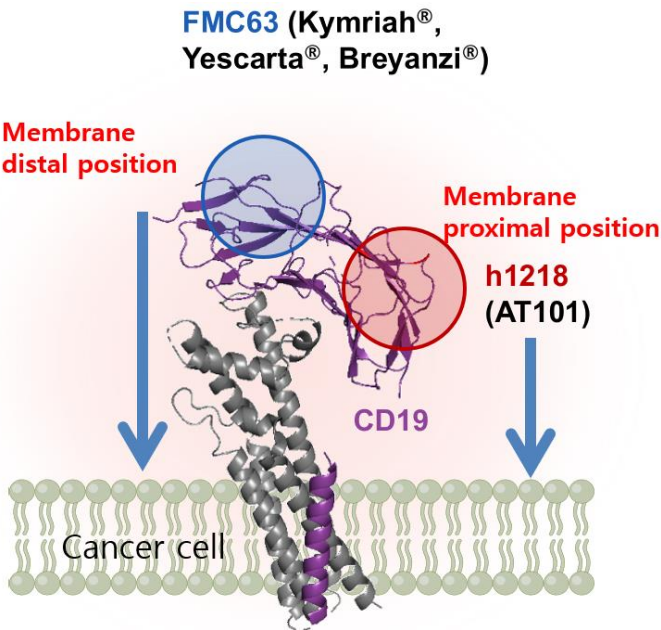
신규 에피토프와 결합하여 암세포와 밀접한 거리에서 항암효과 극대화

CAR-T의 암세포 살상 과정



신규 에피토프

- h1218은 FMC63과는 달리 CD19 단백질의 세포막 근처에 결합함
- 따라서 CAR-T 세포가 더 가까운 거리에서 암세포에 작용함으로써 높은 항암효과를 보임



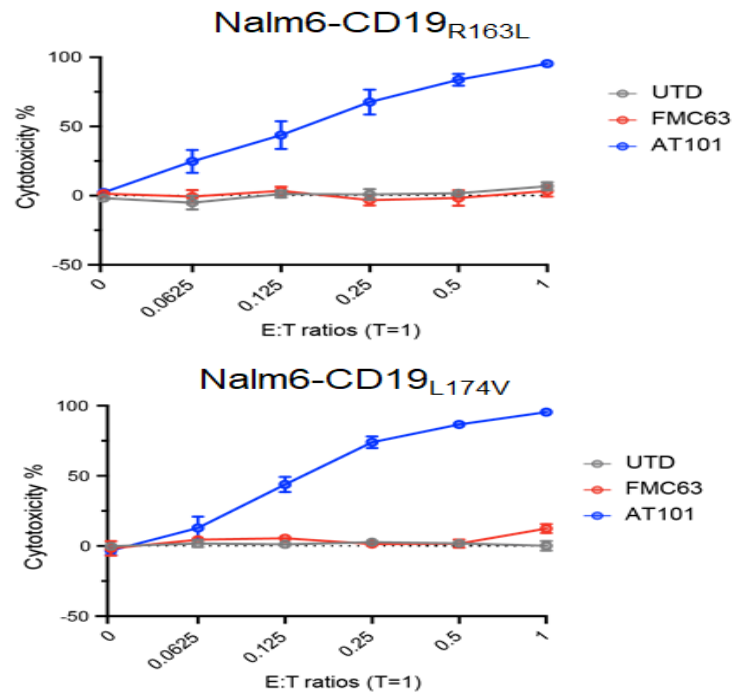
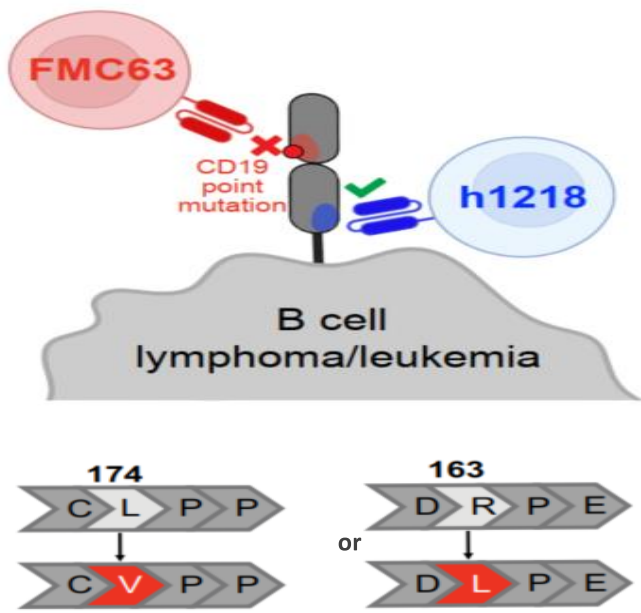
FMC63 기반 CART 치료제의 저항성 극복



기존 CD19-CART 치료제에 대해 불응하거나 재발한 환자에도 효과 있는 차별화된 치료제

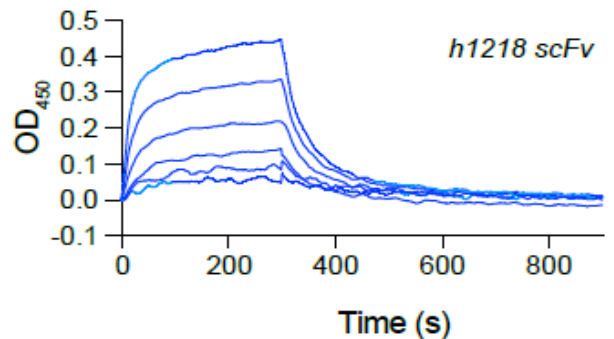
CD19 돌연변이 (mutation) 극복 가능

- 상업화 CD19-CART 치료제에 의해 확인된 CD19 돌연변이 (R163L, L174V)와 관계없이 항암효과 발휘



AT101과 암세포 결합의 특성 : 빠른 결합과 해리 (Flying Kiss)

Flying Kiss (빠른 결합과 빠른 해리)



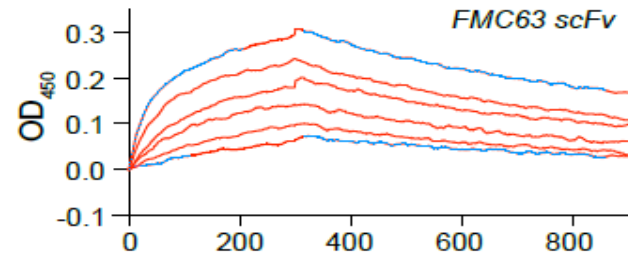
빠른 결합
빠른 해리



유사한 K_D



늦은 결합
늦은 해리



효과적인 암세포 사멸

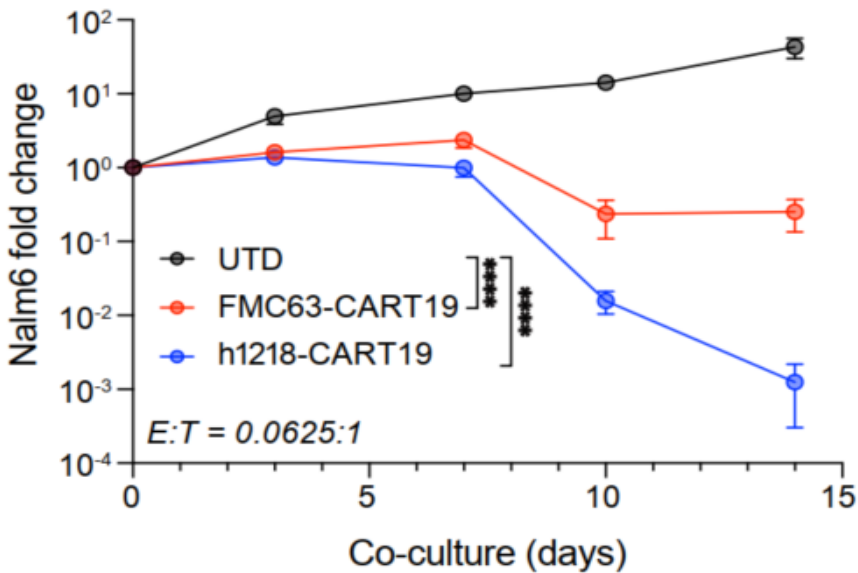
- AT101은 암세포에 빠르게 결합하여 항암작용 후 빠르게 해리함
 - 이러한 특성으로 CAR-T의 탈진 (exhaustion)을 방지하고 많은 암세포에 효과적으로 작용할 수 있음
- (Molecular Cancer 발표 내용)



빠른 결합과 해리 (Fly Kiss)를 통한 장기적인 항암효과 발휘

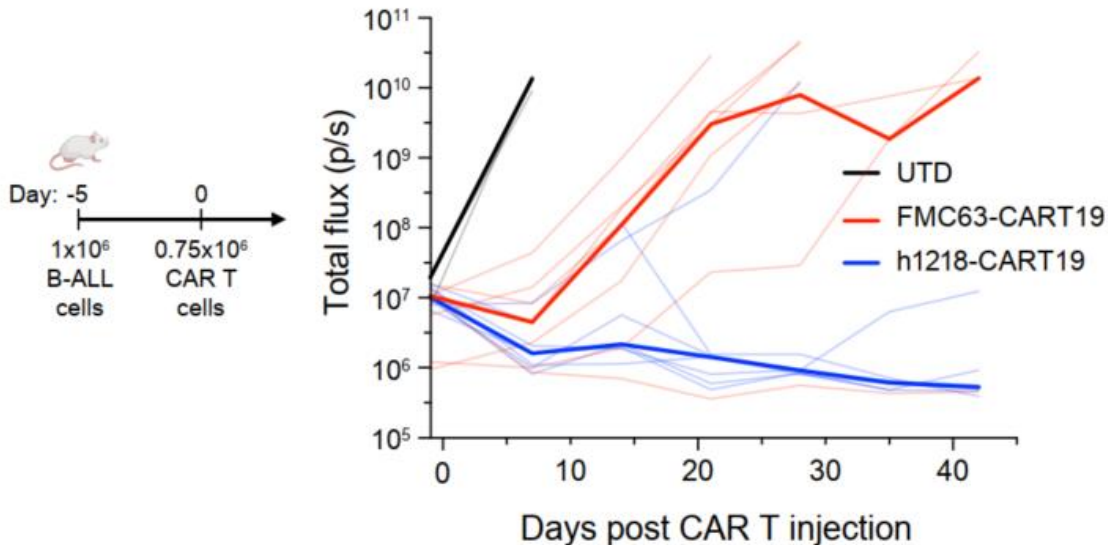
in vitro 에서의 지속적인 항암효과

- h1218 항체를 사용한 CART19는 장기적으로 갈수록 FMC63-CART19 대비 암세포 사멸에 우수한 효과를 보임



in vivo 에서의 지속적인 항암효과

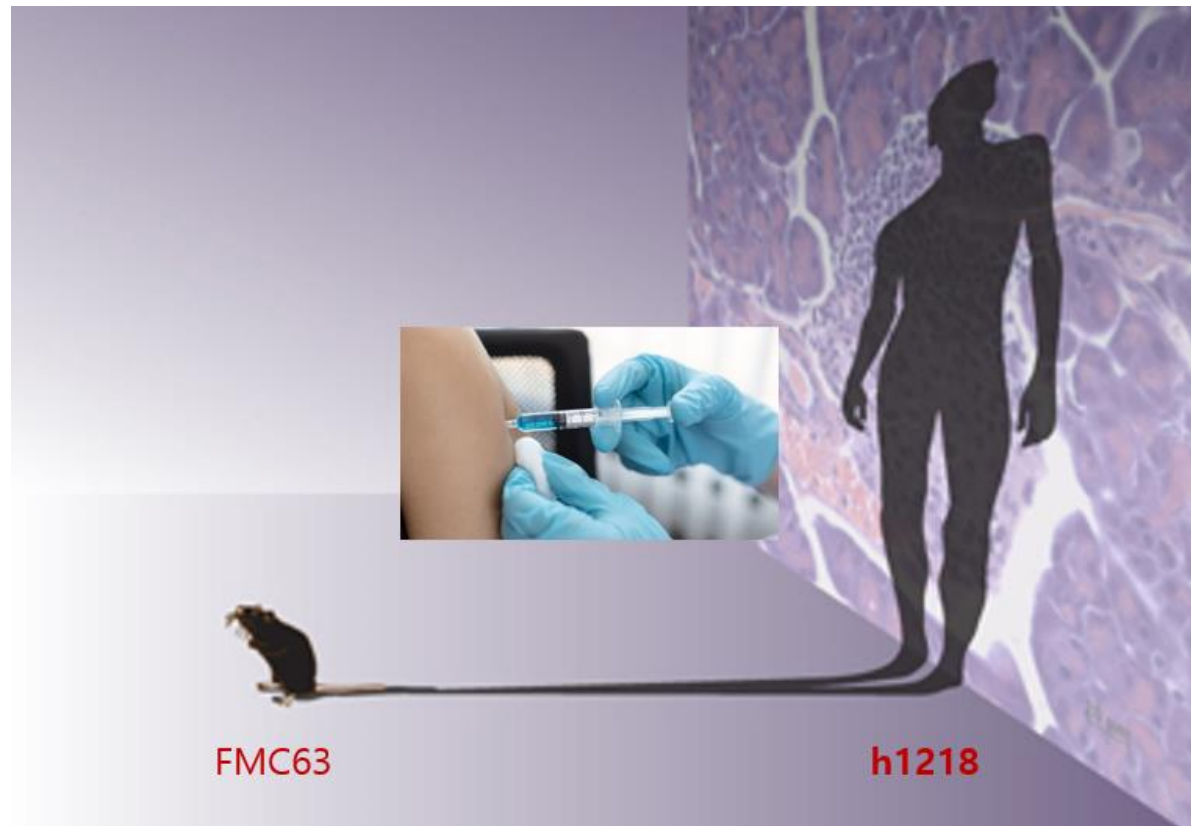
- 소량의 CAR-T (0.75x10⁶)를 적용한 “stress-test”에서도 우수한 항암효과 유지
- 40일 이상 경과 후에도 지속적으로 암성장 억제 (Molecular Cancer 발표내용)



출처 : Molecular Cancer, 애플론

신규 인간화 항체 h1218

h1218 항체를 통한 CAR-T의 지속성 증가 (Long-lasting)



인간화 항체의 강점

- 면역원성 감소
- CAR-T 세포의 지속성 증가
- 재발가능성 감소

출처 : 애플론

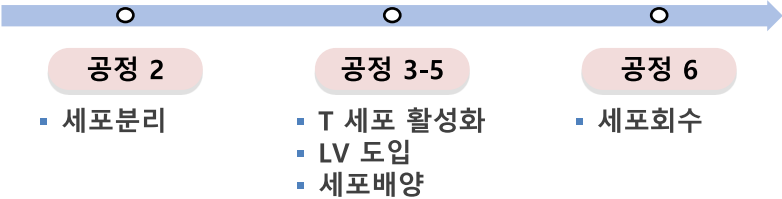
자동화 생산공정: 최적 품질 유지 & 생산처 확대 용이



생산공정 자동화를 통한 고품질의 균질한 치료제 생산

- 인적 불안정성 (Human error) 감소
- 자가유래 생산 특성에 기인한 생산처 확대에 유리함

AT101의 CAR-T 생산 과정



공정 1 :
세포 채취

공정 2 :
세포 분리

공정 3 :
T세포 활성화 및 배양

공정 4 :
렌티바이러스(LV)도입

공정 5 :
세포 배양

공정 6 :
세포 회수

공정 7 :
최종원액 제조

공정 8 :
충전

공정 9 :
라벨 및 포장

공정 10 :
동결 및 보관

자체 구축 CAR-T 센터

- 생산 작업소 : CAR-T 치료제 제조



- QC 시험실 : CAR-T 치료제의 품질유지를 위한 시험평가



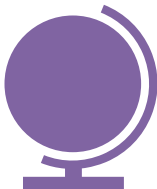
출처 : 애플론

Strong patent protects the exclusive rights in major markets until at least 2038.

Country	Patent [or Publication] Number (date)	Legal status
Republic of Korea	10-2136063 B1 (2020.07.15)	Exclusive rights until at least 2038
United States	11,534,462 B1 (2022.12.27)	
Europe	3722313 A2 (2020.10.14)	Under examination
Japan	JP 7089806 B2 (2022.06.15)	Exclusive rights until at least 2038
China	ZL201880079137.7 (2023.08.01)	
Canada	3083936 (2022.08.23)	
Australia	2018379502 A1 (2019.06.13)	Under examination



Strong patents on composition of matter to the CAR-T cell therapy



Covering major markets such as US, EU, Japan, and China amongst others.



Building IP barriers to prevent infringement of similar technologies.

출처 : 특허청 특허정보검색 서비스

임상1상 투여 환자 특성



12명 환자, 4개의 비호치킨 림프종 질환에 대하여 투여

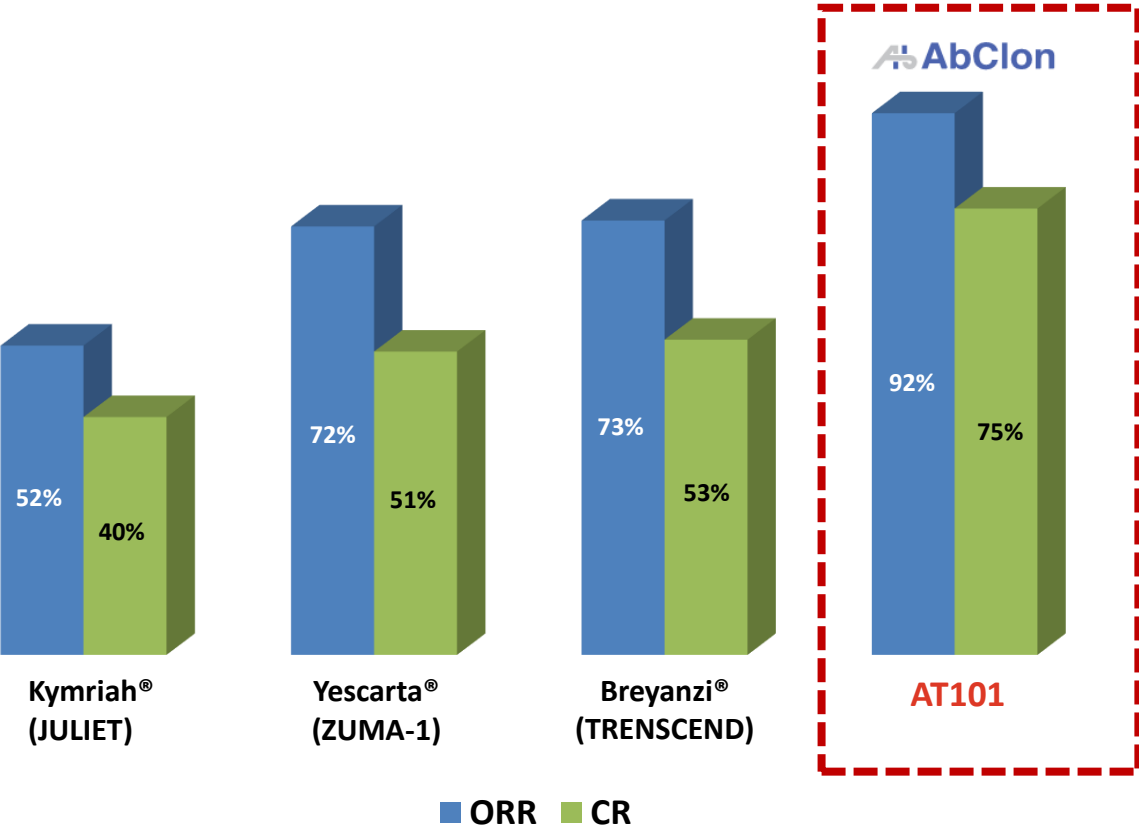
	DL1 (n=6)	DL2 (n=3)	DL3 (n=3)	Total (n=12)
<i>나이, n (years)</i>				
< 60	2	2	1	5 (41.7)
≥ 60	4	1	2	7 (58.3)
Median, yr-old (range)	65.5	54	62	62.5 (39-84)
<i>질환 타입, n (%)</i>				
DLBCL	2	2	3	7 (58.3)
FL	2	1	0	3 (25.0)
MCL	1	0	0	1 (8.3)
MZL	1	0	0	1 (8.3)
자가줄기세포이식 이력 피험자 수, n (%)	2	2	1	5 (41.7)
항암화학요법 이력 피험자 수, n (%)	A median of 2.5 (range, 1-8)			
≤2	2	2	2	6 (50.0)
≥3	4	1	1	6 (50.0)
이전 화학요법에 대한 저항 여부, n (%)	2	0	0	2 (16.7)
Bridging therapy 실시 여부	0	1	1	2(16.7)

DL : dose level, DLBCL : diffuse large B cell lymphoma, FL : follicular lymphoma, MCL : mantle cell lymphoma MZL : marginal zone lymphoma

기존 약물 대비 향상된 치료 효과



FDA 승인된 CAR-T 대비 월등히 우수한 치료효과 : 완전관해 75%, 전체반응률 92%



■ ORR ■ CR

DL : dose level (용량수준)
CR : complete response rate (완전관해)
PR : partial response rate (부분관해)
ORR : objective response rate (객관적 반응율)

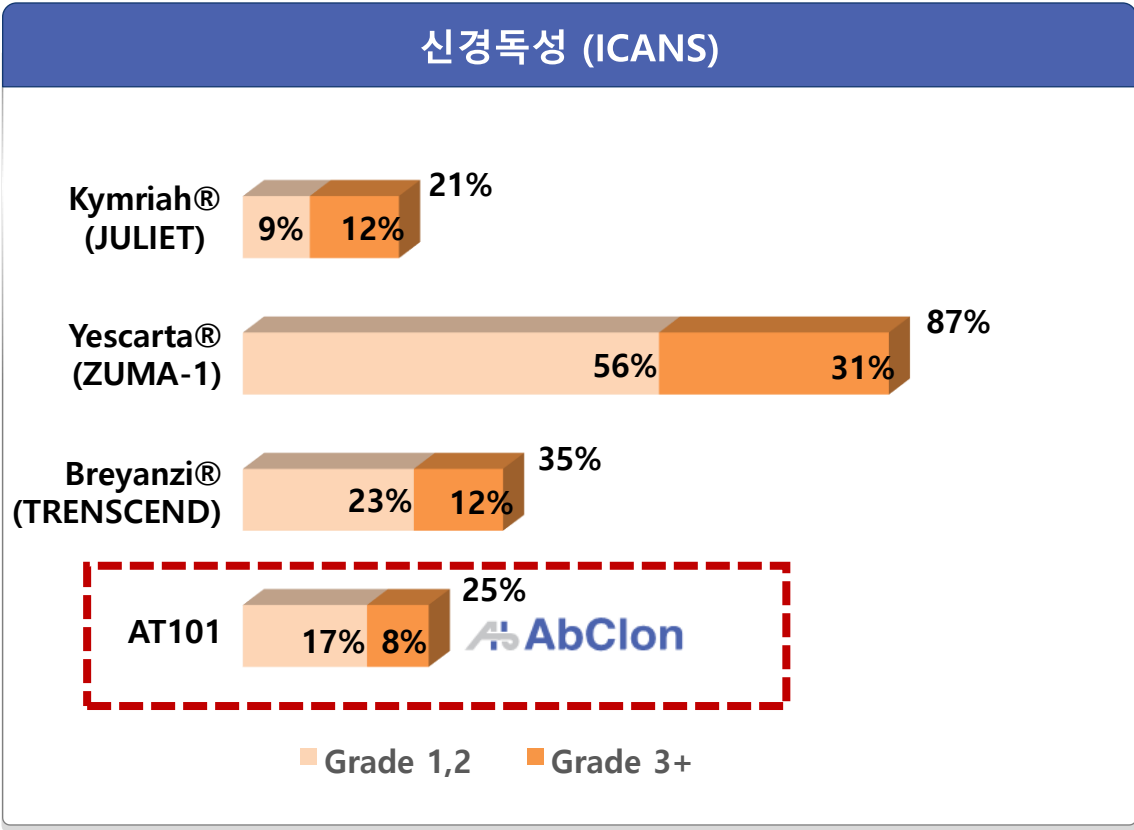
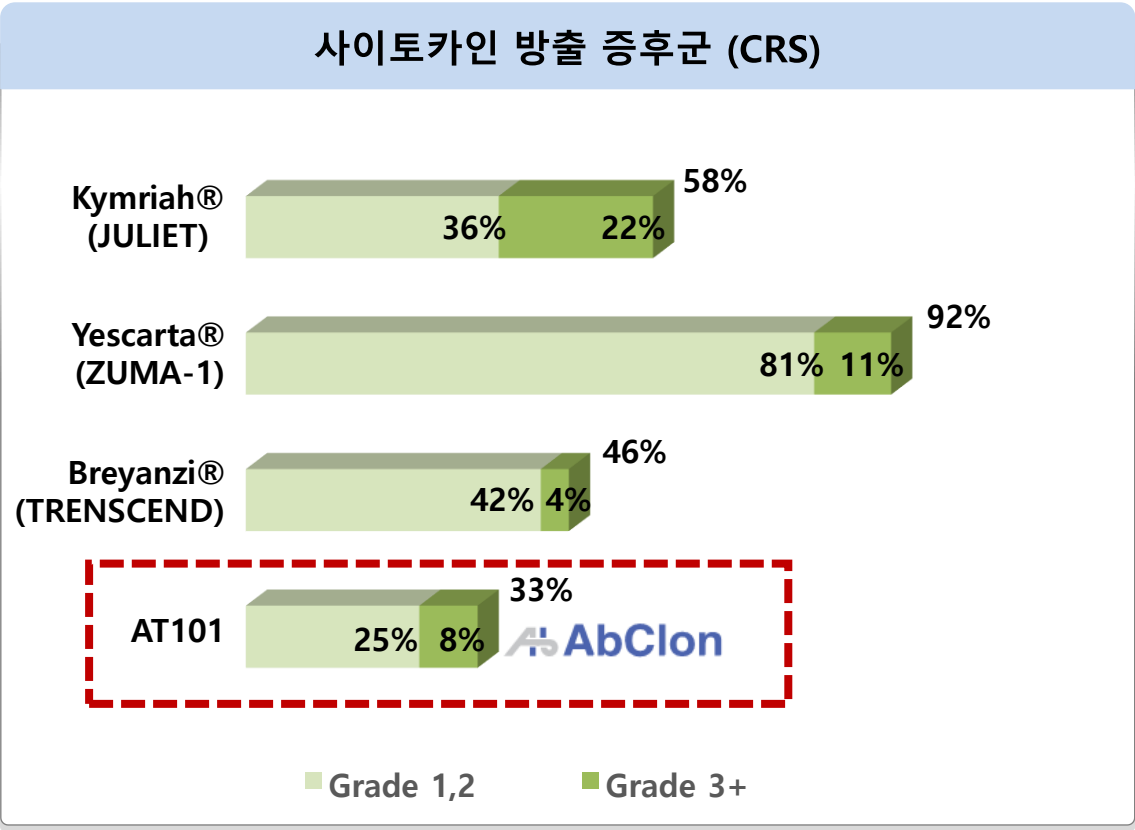
AT101의 투여군별 임상효능 (임상1상)

- DL1: 0.2 x 10⁶ cells/kg
- DL2: 1.0 x 10⁶ cells/kg
- DL3: 5.0 x 10⁶ cells/kg

	DL1	DL2	DL3	Total
Best Overall Response, n (%)				
CR	3 (50.0)	3 (100)	3 (100)	9 (75.0)
PR	2 (33.3)	0	0	2 (16.7)
ORR	5 (83.3)	3 (100)	3 (100)	11 (91.7)

출처 : N사, G사, B사 홈페이지 및 애플론

현저히 낮은 부작용 발생빈도 : CRS 33% (등급3이상 8%), ICANS 25% (등급3이상 8%)



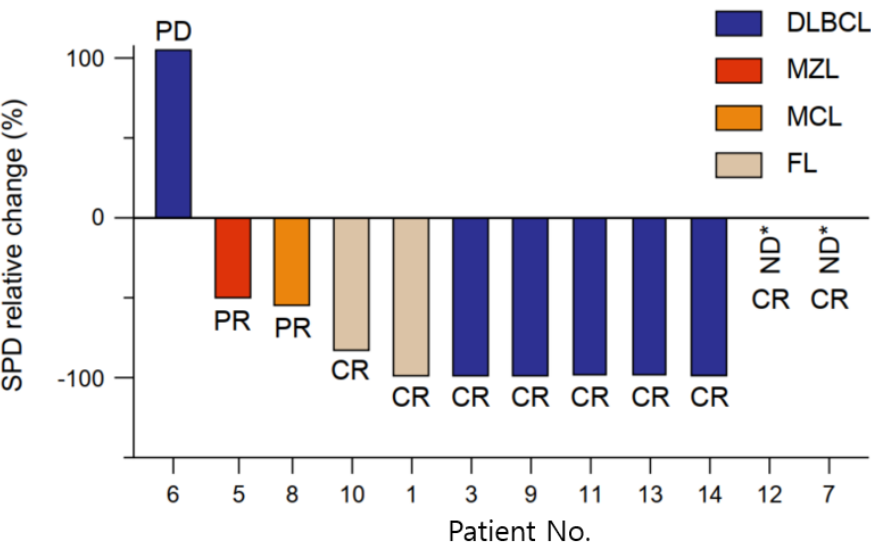
CRS : cytokine release syndrome
ICANS : immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome

출처 : N사, G사, B사 홈페이지 및 애플론

완전관해 75%, 전체반응률 92%

종양감소 변화

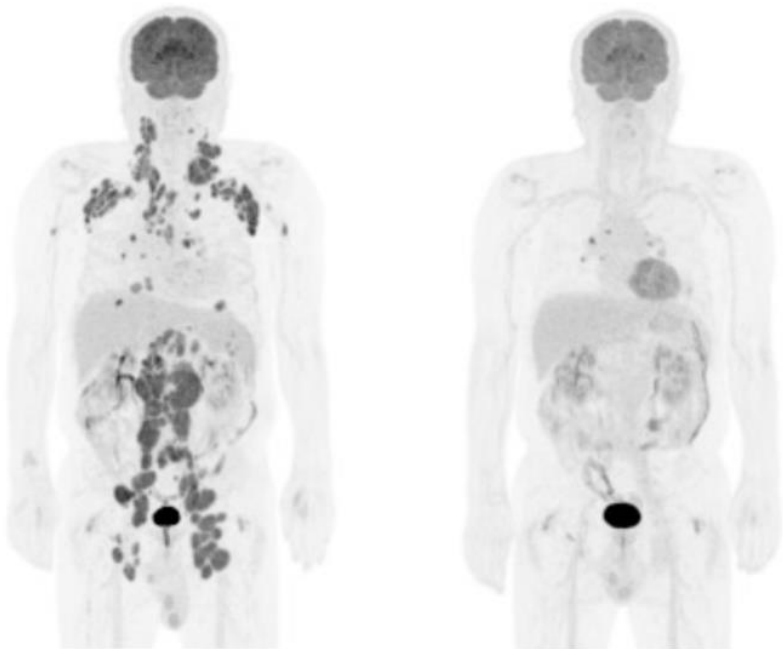
- 완전관해 (complete response, CR) 75% (9/12)
- 객관적 반응률 (objective response rate, ORR) 92% (11/12)
- 1명의 환자를 제외하고 11명의 환자에게 효과



SPD : Sum of the product of the diameter

PET-scan

- AT101 투여 후 종양이 완전히 사라짐



투약전

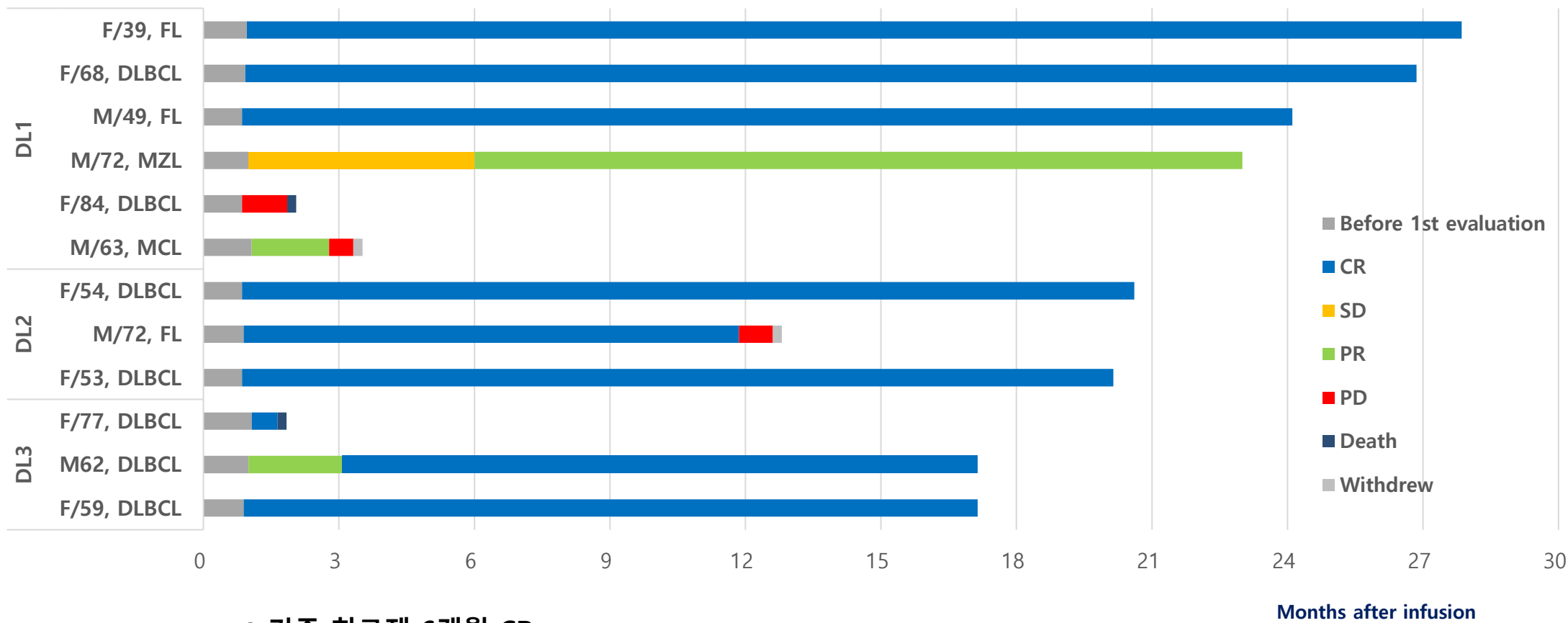
AT101 투여후

출처 : 애플론

임상 1상의 뛰어난 반응 유지 효과



AT101 Phase 1(2024. 07.05)



● 기존 치료제 6개월 CR

	Kymriah	Yescarta
6M CR	29%	51%

출처 : 앱클론



Follow-Up on Phase 1 Study of AT101, a Novel Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy (CAR-T) in Relapsed or Refractory (r/r) B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Patients

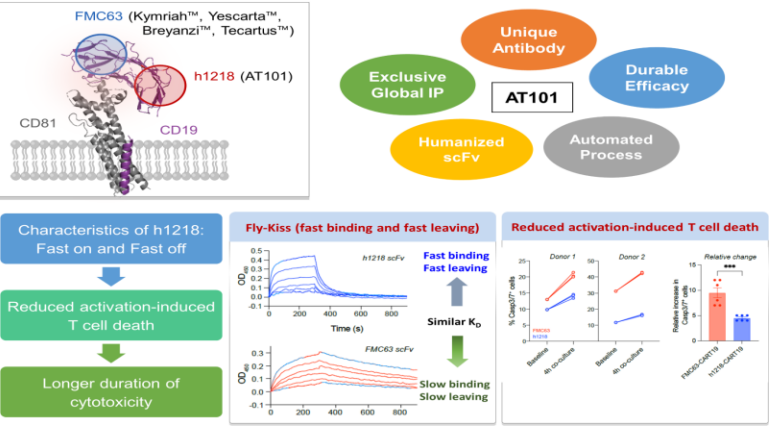


Ki Hyun Kim¹, Jae-Cheol Jo³, Seong Hyun Jeong⁴, Sung Yong Oh⁵, Hyungwoo Cho², Yoon Seok Choi⁴, Sung-Hyun Kim⁵, Ji Hyun Lee⁵, Lei-Guang Cui¹, Tae-bum Lee¹, In-Sik Hwang¹, Young-Ha Lee¹, Yong-Jun Lee¹, Yoon Lee¹, Jong-Hoon Kim¹, Marco Ruella⁶, Jong-Seo Lee^{1*}, Junho Chung⁷, and Dok Hyun Yoon²

¹ R&D Center, AbClon Inc., Seoul, Rep. of Korea; ² Asan Medical Center, Univ. of Ulsan College of Medicine, Seoul, Rep. of Korea; ³ Ulsan Univ. Hospital, Univ. of Ulsan College of Medicine, Ulsan, Rep. of Korea; ⁴ Ajou Univ. Hospital, Suwon, Rep. of Korea; ⁵ Dong-A Univ. Hospital, Busan, Rep. of Korea; ⁶ Center for Cellular Immunotherapies, Perelman School of Medicine at the Univ. of Pennsylvania, PA, USA; ⁷ Cancer Research Institute, Seoul National Univ. College of Medicine, Seoul, Rep. of Korea. * Corresponding author.

Background

- We have developed a novel humanized anti-CD19 Ab (h1218) that binds to an epitope more proximal to the membrane than that of the FMC63, which is currently be used in all FDA-approved CD19 CAR-T therapeutics.
- The h1218 scFv (single chain variable fragment) demonstrated fast on- and off-rates and reduced CAR-T cell exhaustion, resulting in more effective and prolonged cytotoxicity against cancer cells (Zhang et al. Molecular Cancer, 2023).



Objectives

- Primary objectives: To assess the safety of AT101 and determine the RP2D
- Secondary objectives: To evaluate the efficacy and the PK of AT101

Methods

- A multi-center phase 1 trial with 3+3 design.
- Enrolling patients with histologically confirmed r/r B-cell NHL, ≥19 years of age



AT101 exhibited potent and long-lasting efficacy with remarkable suppression of relapse after CR in r/r B-cell NHL patients

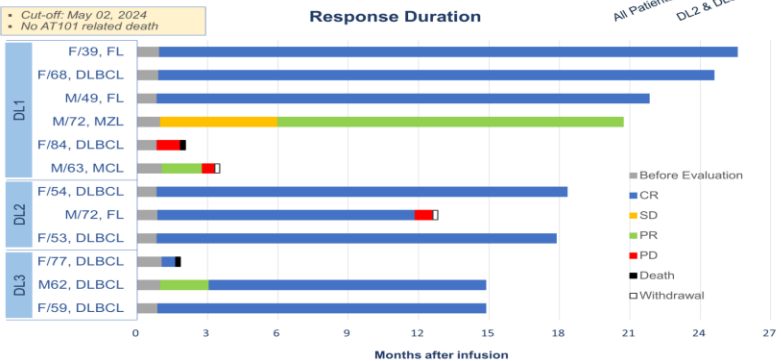
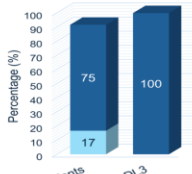
- The best overall response rate (ORR) and complete response (CR) rates were 91.7% and 75%.
- At dose level (DL) 2 and 3, CRs were 100%.
- The overall survival (OS) rate was 82.5% and progression-free survival (PFS) rate was 66.7% and mPFS and mOS were not reached (mF/U: 16.4 months).

* Contact person: jhkim@abclon.com

Results

Clinical response in each subject

	DL1	DL2	DL3	Total
Best Overall Response				
CR	3 (50.0)	3 (100)	3 (100)	9 (75.0)
PR	2 (33.3)	0	0	2 (16.7)
Overall Response Rate	5 (83.3)	3 (100)	3 (100)	11 (91.7)



Patients characteristics

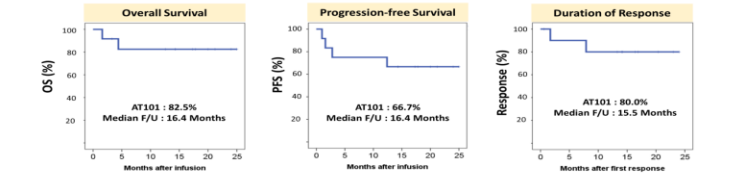
	DL1 (n=6)	DL2 (n=3)	DL3 (n=3)	Total (n=12)
Age, n (years)				
< 60	2	2	1	5 (41.7)
≥ 60	4	1	2	7 (58.3)
Median, yr-old	62	60	66	63
Histology, n (%)				
DLBCL	2	2	3	7 (58.3)
FL	2	1	0	3 (25.0)
MCL	1	0	0	1 (8.3)
MZL	1	0	0	1 (8.3)
Prior ASCT, n (%)	2	2	1	5 (41.7)
Number of prior chemo., n (%)				
2	2	1	2	5 (41.7)
≥3	4	2	1	7 (58.3)
Refractory to prior chemo., n (%)	3	2	2	7 (58.3)
Received bridging therapy, n (%)	0	1	1	2 (16.7)

Safety profile of AT101

n (%)		DL1	DL2	DL3	Total
Any AE	Any grade	6	3	3	12 (100)
	Grade ≥3	5	2	2	9 (75.0)
	Dose-limiting toxicities	1	0	0	1 (8.3)
CRS	Any AE	0	1	3	4 (33.3)
	Grade 1/2	0	1	2	3 (25.0)
	Grade ≥3	0	0	1	1 (8.3)
	Median onset (range) in days	-	11	2	2 (2-11)
	Median duration (range) in days	-	1	1	1 (1-2)
	Any grade, n (%)	1	1	1	3 (25.0)
ICANS	Grade 1/2	0	1	1	2 (16.7)
	Grade ≥3	1	0	0	1 (8.3)
	Median onset (range) in days	12	12	8	12 (8-12)
	Median duration (range) in days	6	2	3	3 (2-6)

Discussion

- 12 patients of Phase 1 (DL1=6, DL2=3, DL3=3)
- Among 9 patients who had the CR, 77.8% maintained the CR over 12 months.



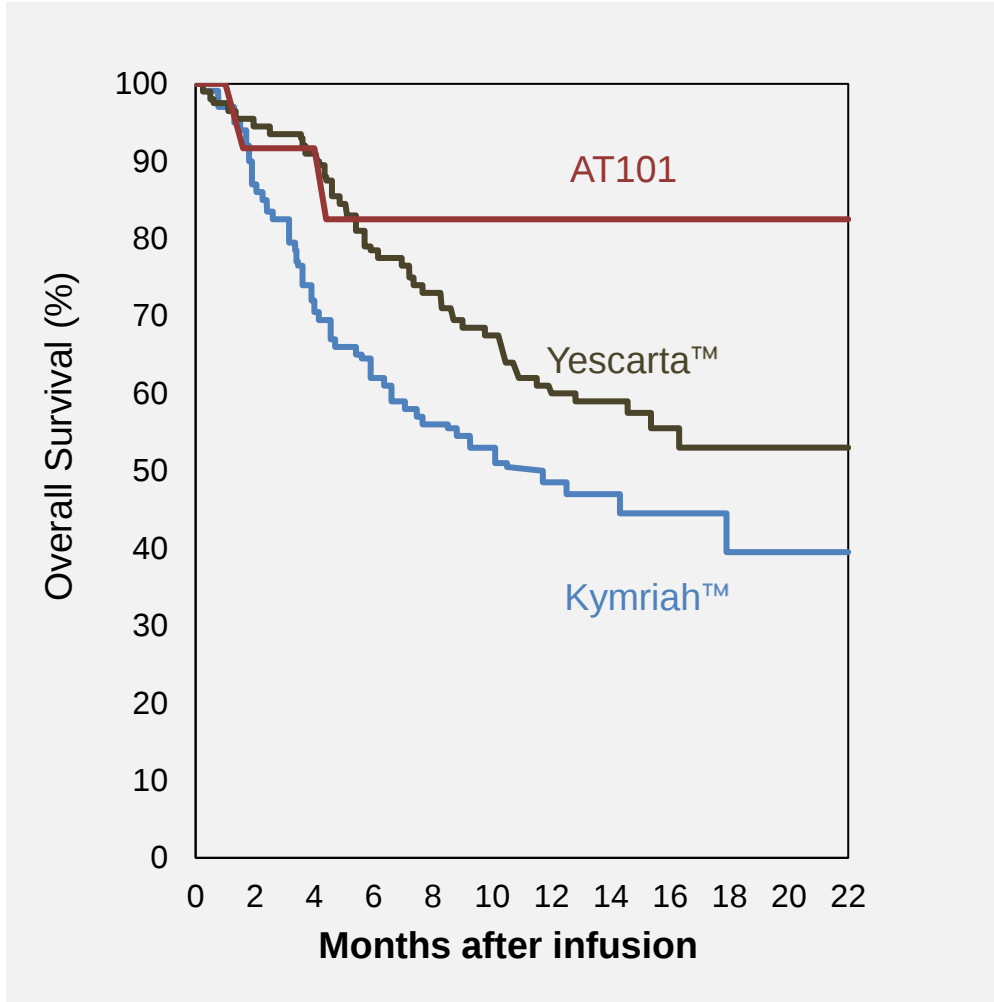
- At median follow-up of 16.4 months, AT101 showed 82.5% of the overall survival (OS) rate and 66.7% of the progression-free survival (PFS) rate. The mPFS and mOS were not reached.
- Phase 2 clinical study of AT101 is ongoing in Korea.

This research was supported by Korea Drug Development Fund (KDDF) funded by the Ministry of Science and ICT, the Ministry of Trade, Industry, and Energy, and the Ministry of Health and Welfare (HN22C0009, Republic of Korea).

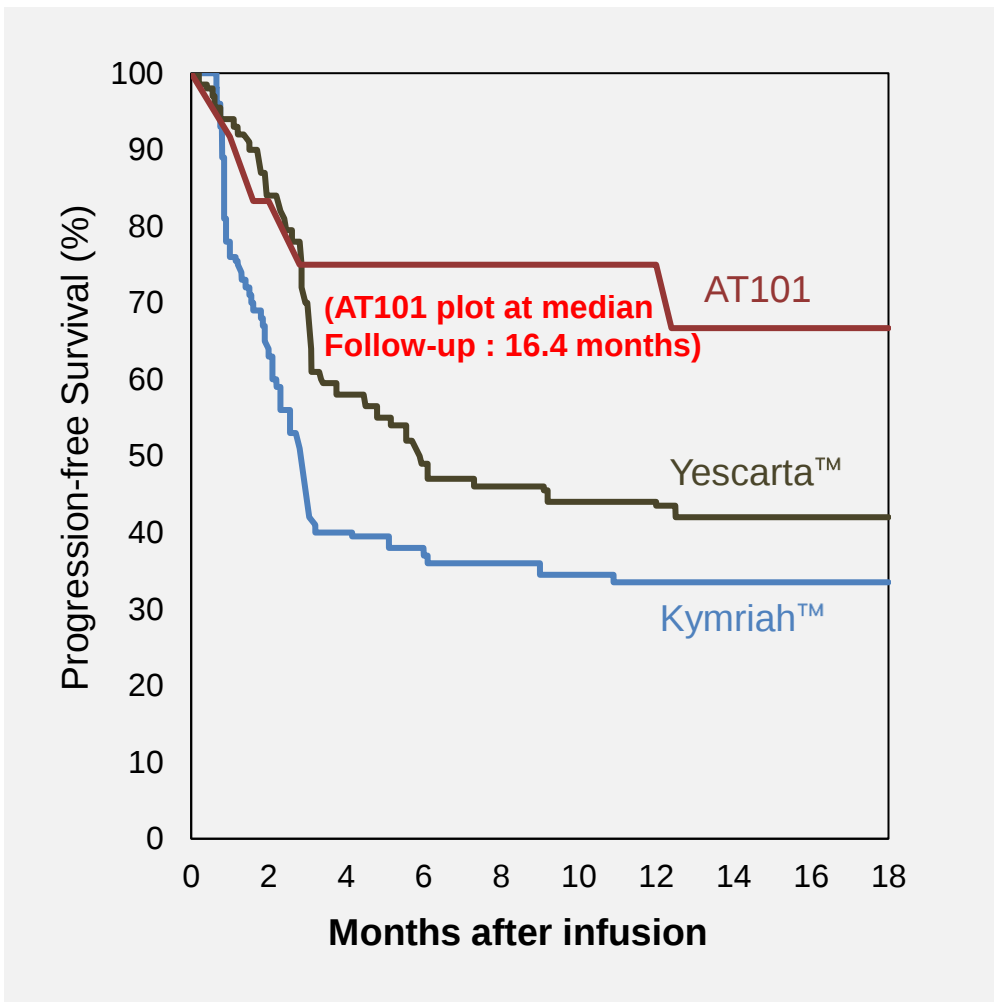
무진행 생존기간 (PFS) 과 전체 생존 기간 (OS)



Overall Survival



Progression-free Survival



출처 : (Yescarta™, ZUMA-1) N Engl J Med 2017;377:2531-44. (Kymriah™, JULIET) N Engl J Med 2019;380:45-56, 애플클론

임상2상의 신속 진행을 위해 7개병원으로 확대

임상 2상 개요	
임상시험 제목	재발성 또는 불응성 B 세포 비호지킨 림프종 환자에서 AT101 (항-CD19 키메릭항원수용체 T 세포)의 안전성, 내약성 및 유효성을 평가하기 위한 공개, 단일군, 다기관, 제1/2상 임상시험
적응증	- 미만성 거대 B 세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified, DLBCL, NOS) - 3B 등급의 소포림프종(grade 3B follicular lymphoma, FL3B) - 고도 B 세포 림프종(high grade B-cell lymphoma, HGBCL) - 원발성 종격동 거대 B 세포 림프종(primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL)
시험대상자 수	82명
임상시험 설계	공개, 단일군, 다기관 임상시험
시험기관	7개 기관 서울아산병원, 아주대병원, 울산대병원, 동아대병원, 삼성서울병원, 서울대병원, 여의도성모병원
임상 시험 목적	
1차 목적	객관적 반응률 (overall response rate, ORR) 평가
2차 목적	- AT101의 안전성과 내약성 평가 - AT101의 유효성을 평가 - AT101의 약동학적 특성 평가

Yescarta의 허가 임상 (ZUMA-1)과 AT101 1상 DL3 비교할 때, 높은 효과 및 좋은 안전성 기대

			ZUMA-1	AT101 (DL3)	
환자의 특성	Subtype	DLBCL	77 (76%)	3 (100%)	
		PMBCL	8 (8%)	0	
		TFL	16 (16%)	0	
	Age (median)		58 yrs	62 yrs	
투여 용량	CAR-T dose		2x10 ⁶ CAR+ T cells/kg	5x10 ⁶ CAR+ T cells/kg	임상2상
	Lymphodepletion	Fludarabine	30 mg/m ² x 3 days	25 mg/m ² x 3 days	
		Cyclophosphamide	500 mg/m ² x 3 days	250 mg/m ² x 3 days	
효과	Best of Response	ORR	82%	100%	30 mg/m ² x 3 days 400 mg/m ² x 3 days
		CRR	55%	100%	
부작용	CRS	Grade 1 or 2	80%	66.7%	
		Grade ≥ 3	13%	33.3%	
	ICANS	Grade 1 or 2	37%	33.3%	
		Grade ≥ 3	28%	0	

국가과제 수행실적



AT101 국가과제 수행 실적 내역

(천원)

사업명	연구개발과제명	연구개발개발기간	연구개발비
범부처전주기신약개발사업	신규 CD19 항체 기반 CAR-T 치료제 개발	2018.02.01~2019.01.31	731,813
범부처전주기신약개발사업	신규 CD19 항체 기반 CAR-T 치료제 비임상 개발	2019.07.01-2020.06.30	2,660,000
국가신약개발사업	혁신 CD19 표적 CAR-T 치료제 임상 1상 연구	2022.03.01~2023.12.31	3,500,000
국가신약개발사업	CD19 표적 혁신 CAR-T 치료제 임상 2상 연구	2024.04.01~2026.03.31	7,000,000
국가신약개발사업	FTO 분석 지원사업	2022.08.17~2022.10.12	24,000

출처 : KDDF



2024년 6월 14일 KDDF 과제 협약식

특히, 국내 등록된 CD19 표적 CAR-T 관련 주요 특허에 저촉 없이 자유실시 가능

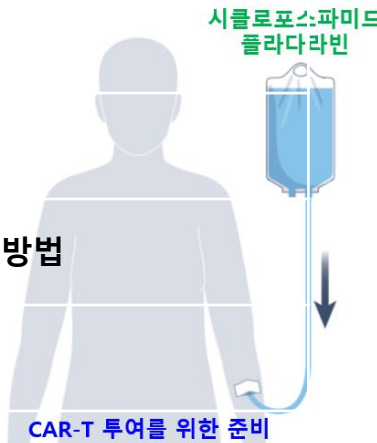
국내 출시 시 유의해야 할 특허 1

특허번호	KR 10-2243575 B1
특허권자	UPENN / 노바티스 등재 특허
발명의 명칭	암을 치료하기 위한 키메릭 항원 수용체 변형 T 세포의 용도
예상만료일	2031.12.09

- FMC63/CD8α/CD8α/4-1BB/CD3ζ 구성 CAR 사용은 저촉
- AT101은 h1218을 사용하므로 자유실시 가능

국내 출시 시 유의해야 할 특허 2

특허번호	KR 10-2349677 B1
특허권자	Kite Pharma, Inc / 미국 정부
발명의 명칭	T 세포 요법을 위해 환자를 컨디셔닝하는 방법
예상만료일	2036.05.27



시클로포스파미드
플루다라빈

CAR-T 투여를 위한 준비

- 시클로포스파미드 500mg/m²/일, 플루다라빈 30mg/m²/일 사용하는 경우 저촉
- AT101은 각각 400mg, 30mg 사용할 것이므로 자유실시 가능

출처: 특허청 특허정보검색 서비스

출처 : 특허청 특허정보검색 서비스, Nat Rev Clin Oncol. 2023 Jun;20(6):359-371

- AT101의 가격 경쟁력:
- (1) 자동화된 공정에 의한 생산성
 - (2) FTO 확보
 - (3) 품질분석 시험법의 간소화 실현으로 원가 절감

FDA 승인 CAR-T 치료제				
제품명	승인일	Target	적응증	판매가 (USD)
 NOVARTIS 킴리아	2017.08.30	CD19	DLBCL (Diffuse large B-cell lymphoma)	373,000
			ALL (Acute lymphocytic leukemia)	475,000
 GILEAD Creating Possible 예스카타	2017.10.18		DLBCL / Follicular lymphoma (FL)	373,000
테카투스	2020.07.24		Mantle cell lymphoma (MCL)	373,000
 Bristol Myers Squibb™ 브레얀지	2021.02.05		DLBCL	410,300

출처 : HIS 마킷

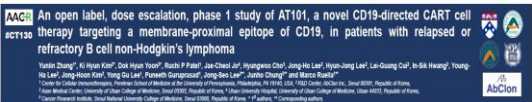
국내 승인 CAR-T 치료제			
제품명	승인일	적응증	보험약가
킴리아®	2021.03.05	DLBCL ALL	3억 6천만원

출처 : 건강보험정책 심의위원회

- (1) 학회 뿐 아니라, peer review를 통과해 발표되는 논문 발표
- (2) 논문이 수록된 Molecular Cancer는 인용지수(IF)가 41에 이르는 최상위 학술잡지

해외 학회 활동

AACR 발표 (2023.04)



ASCO 발표 (2023.06)



BIO USA (2023.06)

BIO Japan 전시 및 파트너링 미팅 (2023.10)



ASCO (2024.06)

BIO USA (2024.06)

EHA (2024.06)

Molecular Cancer 지 논문 게재

BMC Part of Springer Nature

Molecular Cancer

Zhang et al. *Molecular Cancer* (2023) 22:200
<https://doi.org/10.1186/s12943-023-01886-9>

Molecular Cancer

RESEARCH

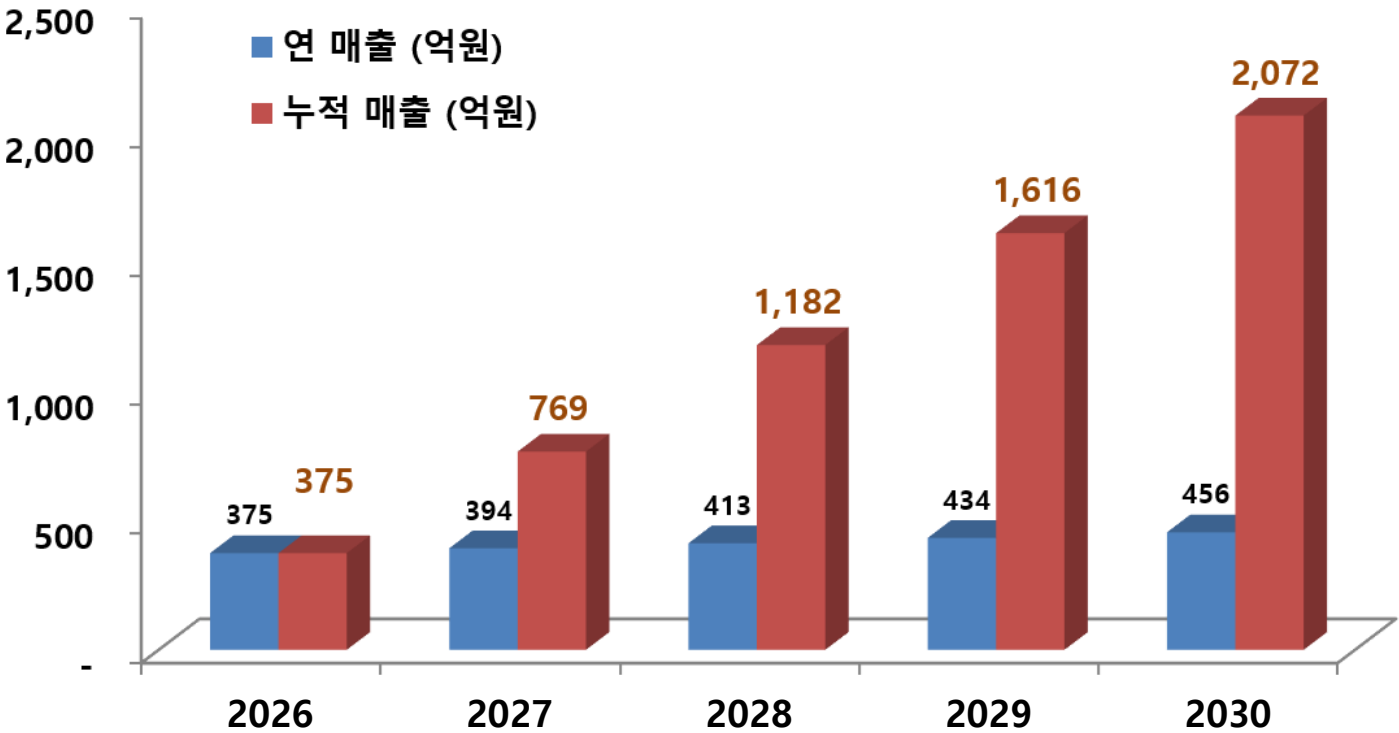
Open Access

Safety and efficacy of a novel anti-CD19 chimeric antigen receptor T cell product targeting a membrane-proximal domain of CD19 with fast on- and off-rates against non-Hodgkin lymphoma: a first-in-human study

Check for updates

출처 : AACR 2023 홈페이지, ASCO 2023 홈페이지, Molecular Cancer 홈페이지, 애플론

AT101 국내 예상 매출



출처 : 애플론

AT101의 경쟁력

- 탁월한 효능과 안전성
- 재발율이 낮은 장기 지속성
- 가격 경쟁력

매출 산출 근거 (보수적 접근)

- 카티 치료대상 r/r DLBCL 발생자수 : 약 300명 이상
- 점유율 50%, 연 5% 성장
- 3억 이하로 약가 적용

※ 위 매출 정보는 당사 내부에서 합리적인 근거 사항을 기초로 하여 성실하게 매출 전망을 예측한 자료입니다.
다만, 해당 자료와 실제내용이 다를 수 있는 점 참고하시기 바랍니다.

글로벌 제약사의 CAR-T needs



Opportunity: (1) CAR-T 파이프라인 부재 기업에 대한 접근 가능성
(2) 기존 CAR-T Asset의 실패 (예. 동종유래)에 의한 보강 접근 가능성

글로벌 제약사	파트너사	카테고리	글로벌 제약사	파트너사	카테고리
Johnson & Johnson	Legend	자가 CAR-T (2017)	Sanofi	Innate	NK Cell (2016)
Lilly			Amgen		
AbbVie	Caribou	동종 CAR-T (2017~2023 종료)	Gilead Sciences	Kite	CAR-T 및 합병 (2017)
	Calibr	스위처블 CAR-T (2018)	CSL Ltd		
Novo Nordisk			Regeneron	Bluebird bio	CAR-T (2018)
Merck & Co	Artiva	CAR-NK (2021)	Vertex		
Roche	Adaptimmune	동종 CAR-T (2021)	GSK	Lyell Immunopharma	TCT-T (2019-2022 종료)
Pfizer	Allogene	동종 CAR-T (2018)	Daiichi Sankyo	Gilead	Yescarta 판매 (2022 종료)
AstraZeneca	Cellectis	유전자조작 세포치료제 (2023)	Bayer	Atara	동종 CAR-T (2020-2022 종료)
Novartis	Carisma	CAR-M (2022)	Moderna	Carisma	CAR-M & mRNA 공동 (2022)
Bristol-Myers Squibb	Century	iPSC-der. 세포치료제 (2022)			

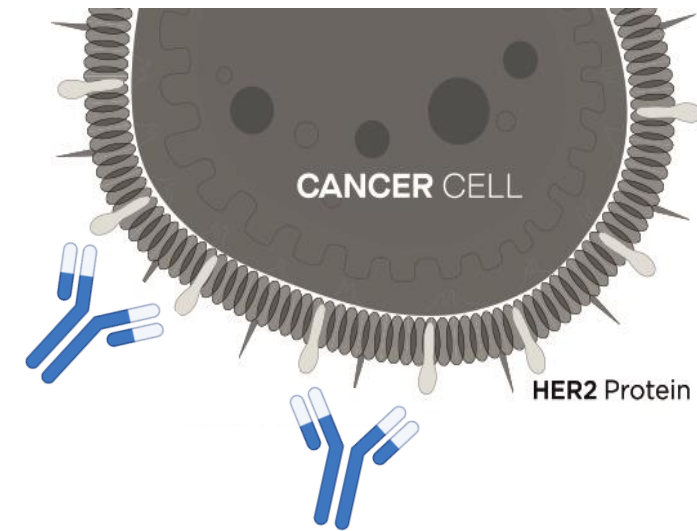
출처 : GlobalData (2023 1Q)

연구자 임상 개요

연구자임상 개요	
임상시험 제목	항-CD19 Chimeric antigen receptor T cell (CAR T) 치료에 노출된 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종 환자에서 AT101 (humanized 항-CD19 키메릭항원수용체 T 세포)에 대한 탐색적 임상연구
적응증	항-CD19 Chimeric antigen receptor T cell(CAR T) 치료에 노출된 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)
시험대상자 수	10명
임상시험 설계	공개, 단일군, 단일기관 임상연구
시험기관	서울아산병원
첨단재생의료의 범위	유전자치료제
임상연구의 위험도 구분	고위험
임상 연구 목적	
1차 목적	치료제의 안전성 확인 : 안전성/내약성 평가 변수
2차 목적	치료제의 효과 확인 : 유효성 평가변수, 약동학적 평가변수, 탐색적 평가변수

출처 : 1) 보건복지부 첨단재생의료 임상 연구소식지
2) 첨단재생의료포털 2024년 제2차 심의위원회 회의록

AC101, Gastric Cancer therapeutic Antibody (HLX22)

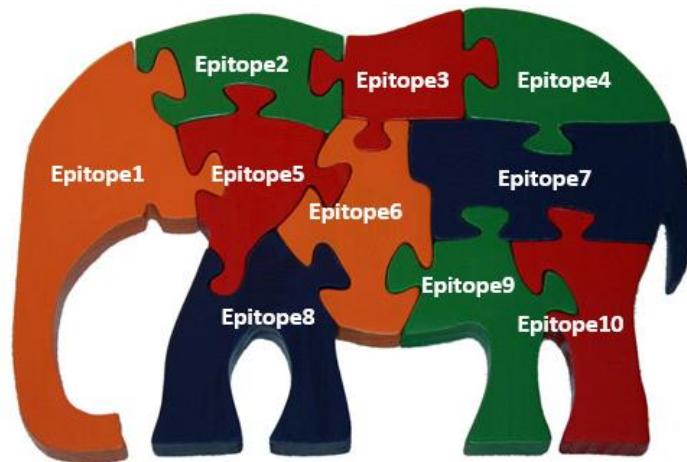


NEST 플랫폼을 통한 AC101 개발

전임상 단계에서 Shanghai Henlius Biotech에 기술이전 (2016)

Different epitope → Different effect

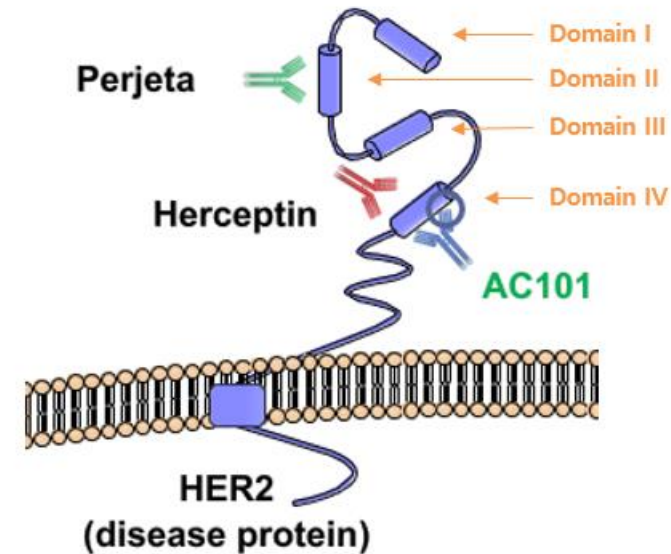
- 에피토프
: 항체가 결합하여 작용하는 질환 단백질의 특정 부위
- 항체가 질환단백질의 어떤 에피토프에 결합하느냐에 따라 전혀 다른 작용기전을 가질 수 있음
- NEST (Novel Epitope Screening Technology)
: 질환 단백질의 새로운 에피토프에 결합하는 항체를 개발하는 애플론의 핵심 플랫폼 기술



출처 : 애플론

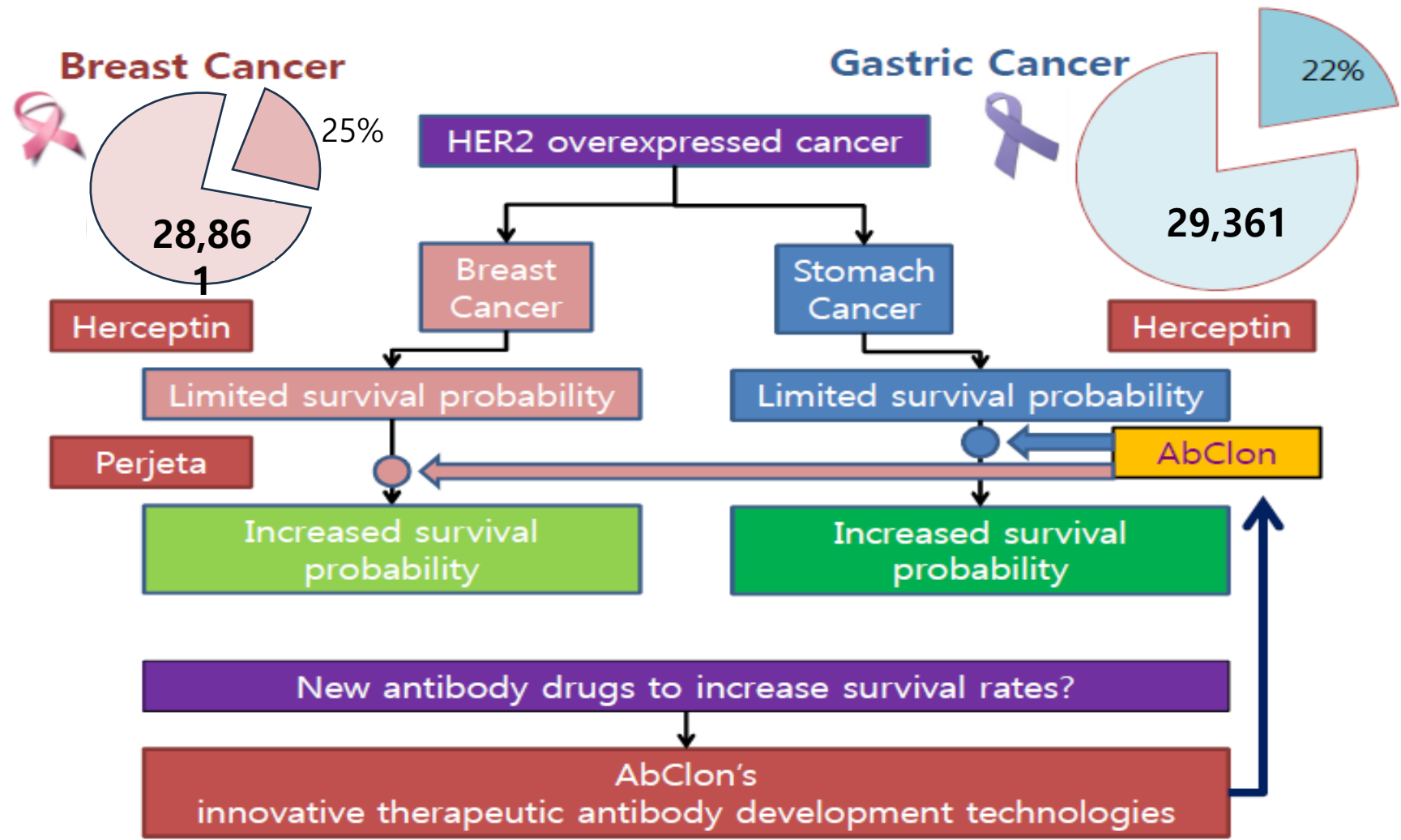
AC101

- AC101 : HER2 단백질의 Domain IV에 결합
- Herceptin (Trastuzumab) : Domain IV에 결합
- Perjeta (Pertuzumab) : Domain II에 결합
- AC101과 Herceptin은 HER2 단백질 Domain IV의 다른 에피토프에 결합하여 작용

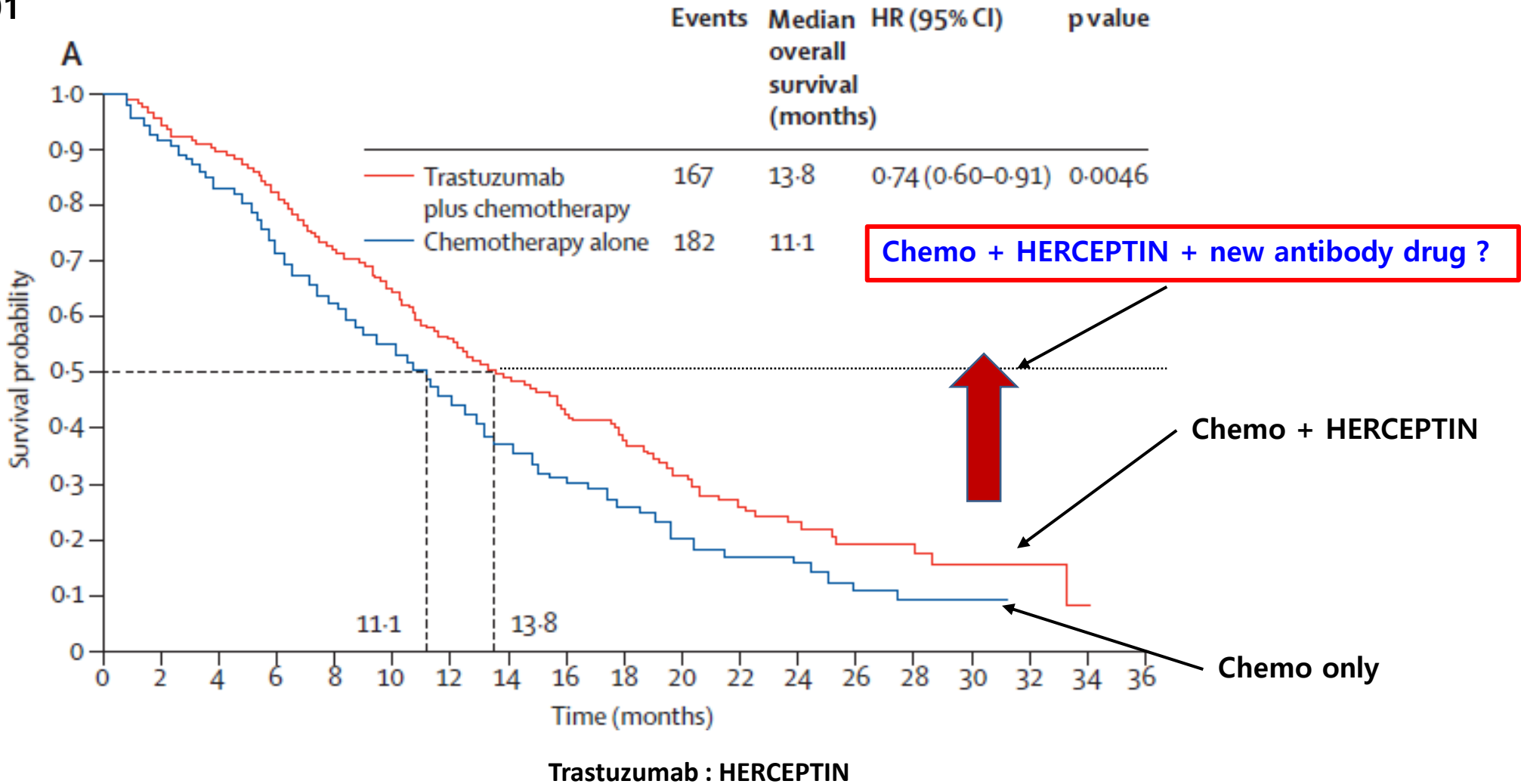


출처 : 애플론

AC101_ HER2 Biosynergy



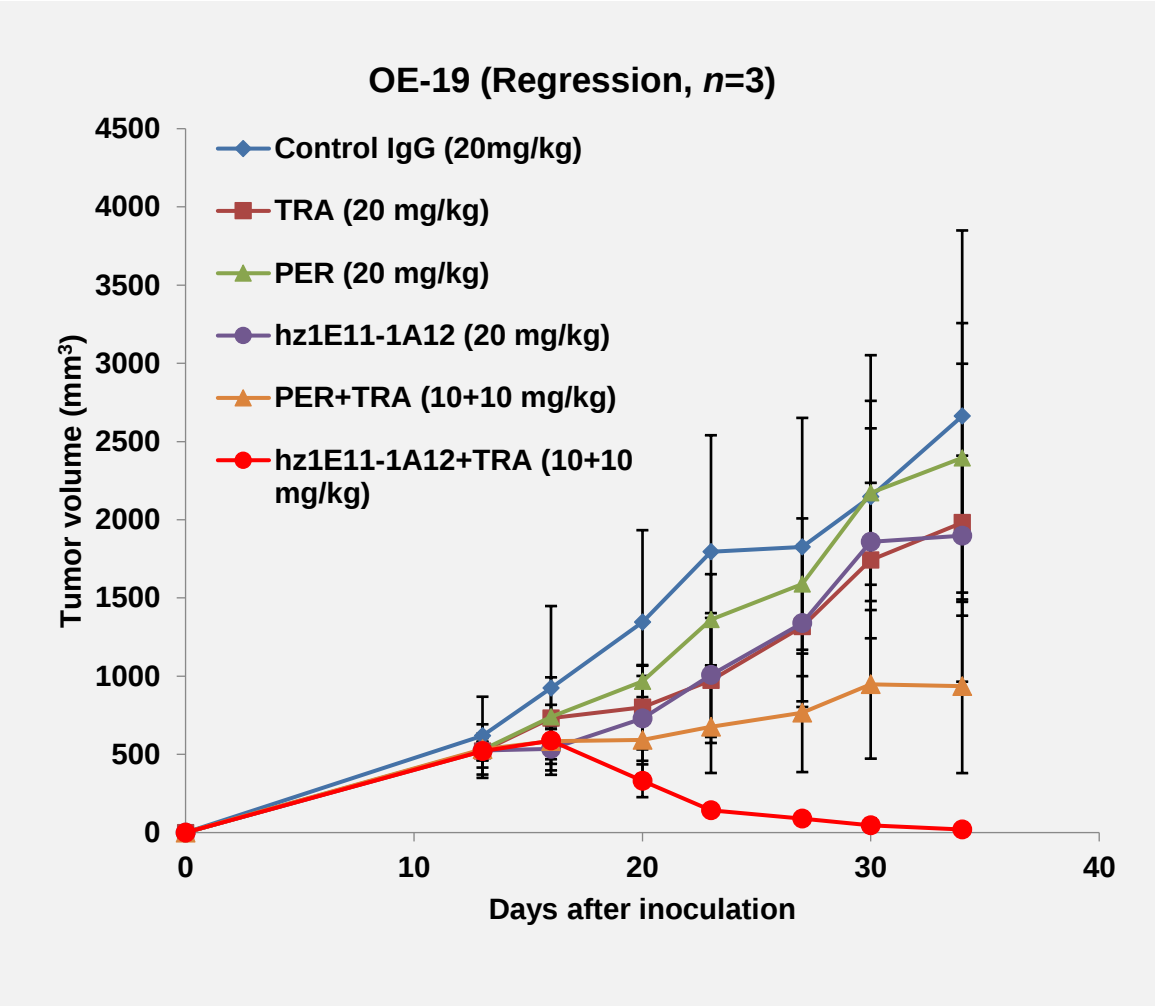
■ AC101



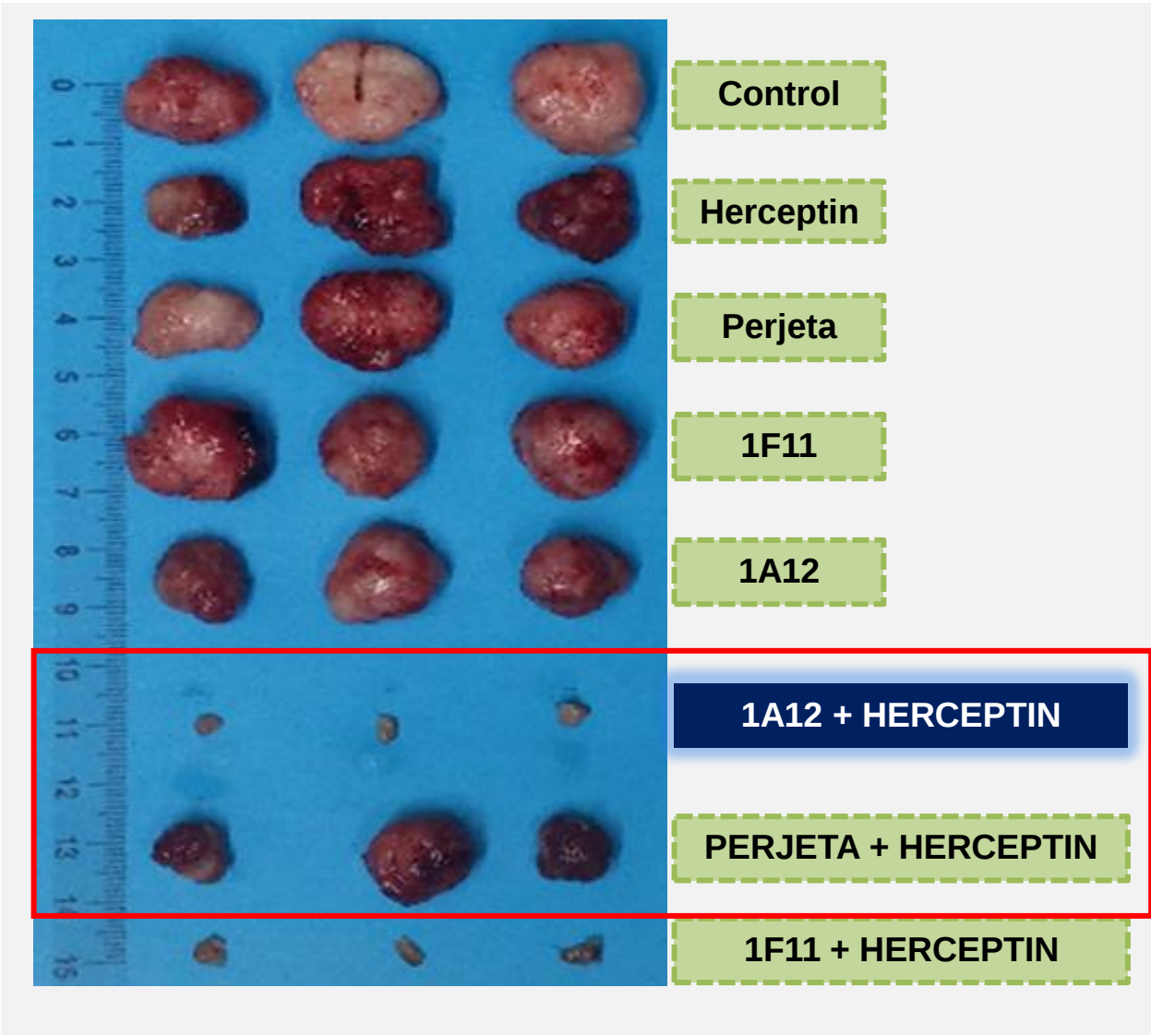
출처 : Bang YJ et al. (2010) Lancet. 376(9742):687-97, 애플클론

■ *In vivo* efficacy of 1A12: OE-19 xenograft model

- Tumor regression study



TRA, HERCEPTIN; PER, PERJETA



출처 : 애플론

AC101 병용 요법의 임상2상 PoC 연구



전이성 위암에서 1차 치료제 가능성 확인

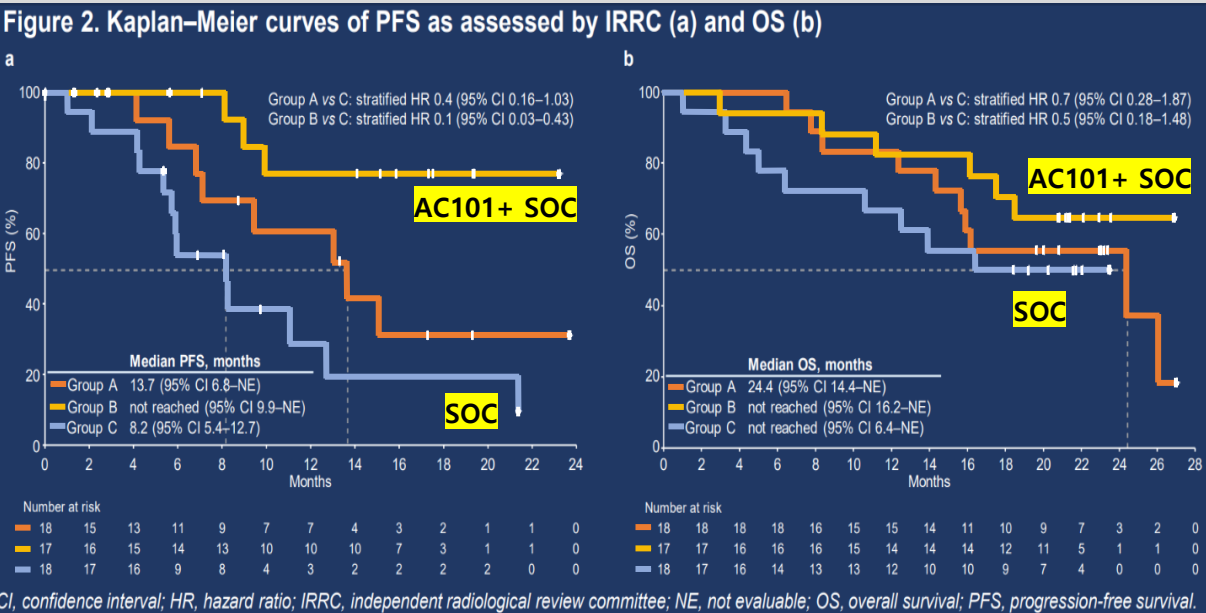
AC101(HLX22) 병용 임상 2상 디자인

- 대상환자: HER-2 양성 국소 진행성/전이성 위암환자(G/GEJ cancer)
- AC101(HLX22)+HLX02(허셉틴 바이오시밀러)+XELOX(화학요법) 병용투여
- 무작위, 이중맹검, 다기관(28개 기관) 임상 2상
- 1차평가변수: IRRC(RECIST v1.1)에서 평가한 PFS와 ORR
- 2차평가변수: PFS(Investigator), ORR(Investigator), OS, DOR, Quality of life, Safety, PK, Immunogenicity

	Group A (n=18)	Group B (n=17)	Group C (n=18)
Dosing	High dose HLX22, IV 25mg/kg HLX02, IV 6mg/kg XELOX	Low dose HLX22, IV 15mg/kg HLX02, IV 6mg/kg XELOX	Control group HLX22 placebo, IV HLX02, IV 6mg/kg XELOX
ORR, %(95%CI)	77.8(52.4-93.6)	82.4(56.6-96.2)	88.9(65.3-98.6)
ORR at week 18, %(95%CI)	55.6(30.8-78.5)	82.4(56.6-96.2)	66.7(41.0-86.7)
ORR at week 36, %(95%CI)	44.4(21.5-69.2)	64.7(38.3-85.8)	27.8(9.7-53.5)
ORR at week 75, %(95%CI)	16.7(3.6-41.4)	41.2(18.4-67.1)	5.6(0.1-27.3)
Median DOR, month95%CI)	11.8(5.5-NE)	NR(8.6-NE)	6.8(4.4-11.3)

Interim results of AC101(HLX22) phase 2 study

- AC101 병용투여군(Group B)에서 표준치료제군(Group C)에 비해 우수한 치료 효과 확인
 - 75주 ORR : 대조군(5.6%) < 고용량(16.7%) < 저용량(41.2%)
 - PFS(중간값) : 대조군(8.2개월) < 고용량(13.7개월) < 저용량(not reached)



이중 HER2 차단요법 작용 기전 발표

Home > Journal of Translational Medicine > Article

Dual targeting non-overlapping epitopes in HER2 domain IV substantially enhanced HER2/HER2 homodimers and HER2/EGFR heterodimers internalization leading to potent antitumor activity in HER2-positive human gastric cancer

Research | Open access | Published: 09 July 2024

Volume 22, article number 641, (2024) [Cite this article](#)

Journal of Translational Medicine, a prestigious medical journal, published a research article describing mechanism of action (MOA) of Henlius' innovative anti-HER2 monoclonal antibody (mAb), HLX22, in dual HER2 blockade therapy. The research analysed the structure foundation and mechanisms of action associated with HLX22, further validating its potential in combination with trastuzumab in the first-line treatment of HER2-positive gastric/gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer to benefit more patients worldwide.

Science that inspires

50 Med Supports open access

This journal Journals Publish News & events About

ARTICLE | ONLINE NOW

A randomized phase 2 study of HLX22 plus trastuzumab biosimilar HLX02 and XELOX as first-line therapy for HER2-positive advanced gastric cancer

Ning Li • Meng Qiu • Yanqiao Zhang • Mudan Yang • Linzhi Lu • Wei Li • Yuntao Ma • Xiaoming Hou • Guoping Sun • Mingquan Cai • Jingran Wang • Jianwei Lu • Diansheng Zhong • Zhibin Huo • Jingdong Zhang • Xianli Yin • Jun Deng • Zimin Liu • Hongming Pan • Ye Chen • Futang Yang • Haoyu Yu • Jing Li • Qingyu Wang • Jun Zhu • Jin Li 23 Show less Show footnotes

Published: July 09, 2024 • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medj.2024.06.004>

Highlights

- HLX22 is a novel anti-HER2 antibody, and HLX02 is an approved trastuzumab biosimilar
- First-line HLX22 plus HLX02 and XELOX improves PFS and antitumor response
- Safety is manageable with this combination in HER2-positive advanced gastric cancer
- This dual HER2 blockade treatment regimen represents a new therapeutic option

Working model

Binding model

HER2 HER2

HER2 EGFR

PI3K AKT

RAS RAF MEK ERK

Proliferation Apoptosis Inhibition

HLX22

HLX02 (Trastuzumab biosimilar)

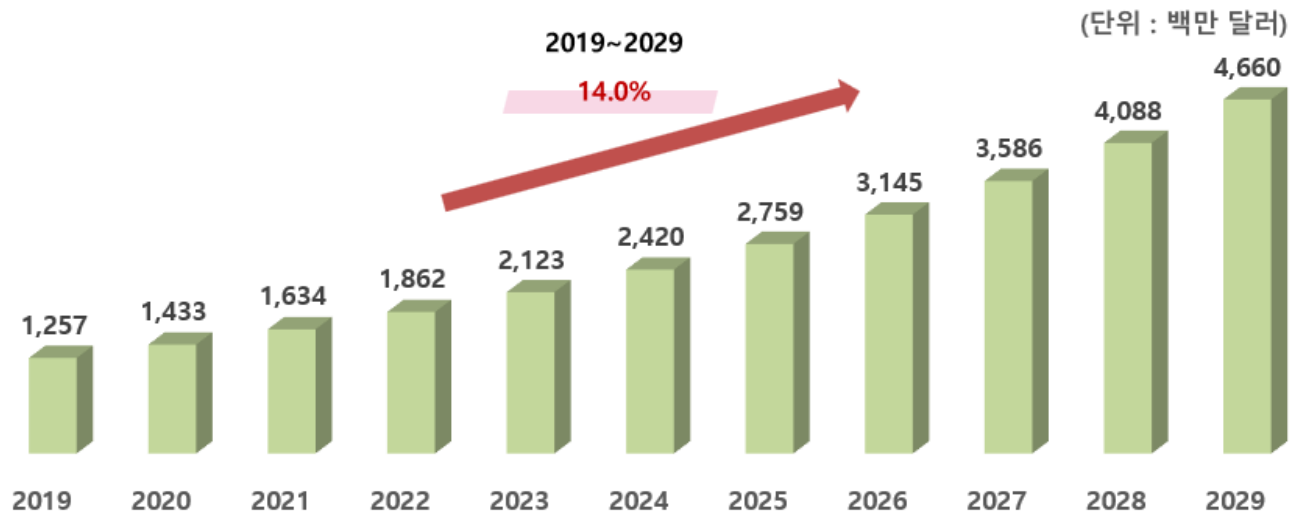
Non-overlapping Epitopes

MED, a flagship clinical and translational research monthly journal by Cell Press

2019년 약 1.6조 규모에서 2029년 약 6조원 치료제 시장으로 예측

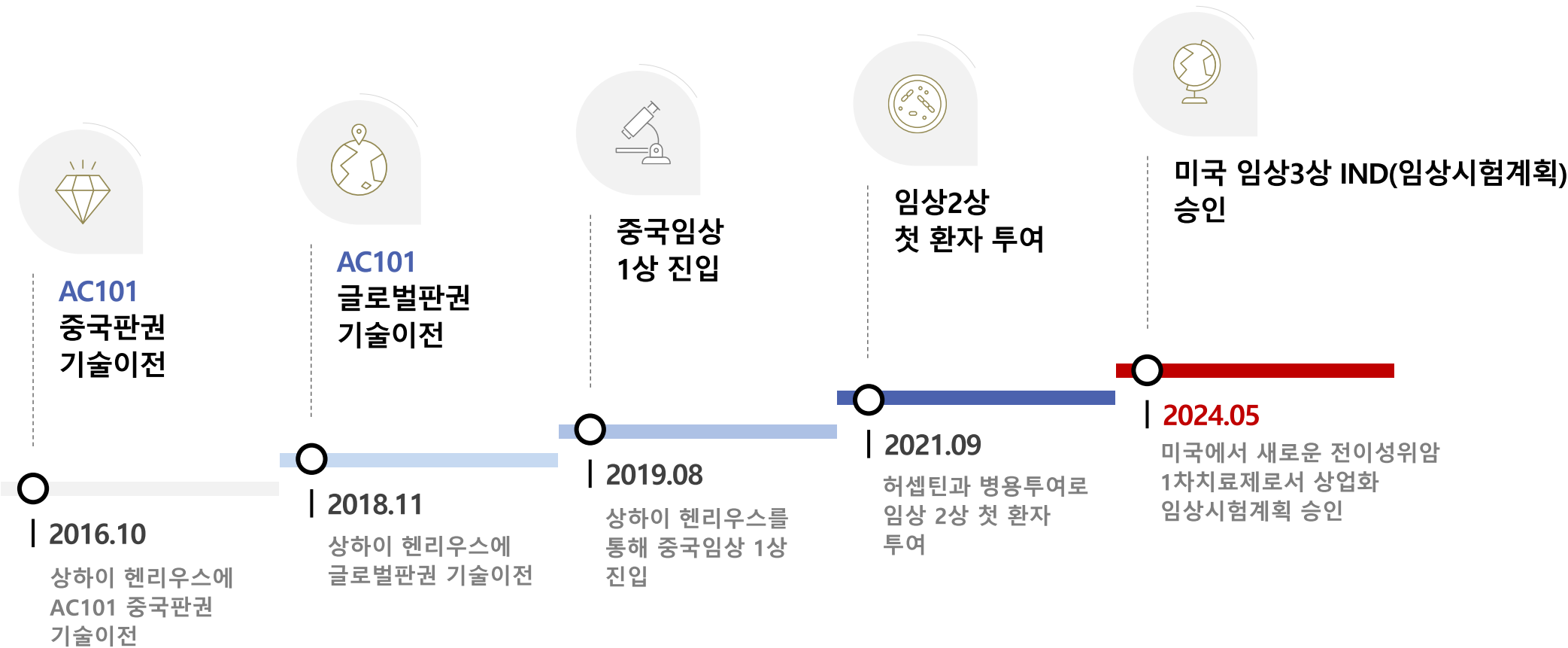
위암 치료제 세계 시장 규모 및 전망

- 위암 치료제 세계시장규모는 2019년 12.57억 달러 규모에서 CAGR 14%로 성장하여 2029년 46.6억 달러 규모에 이를 것으로 전망



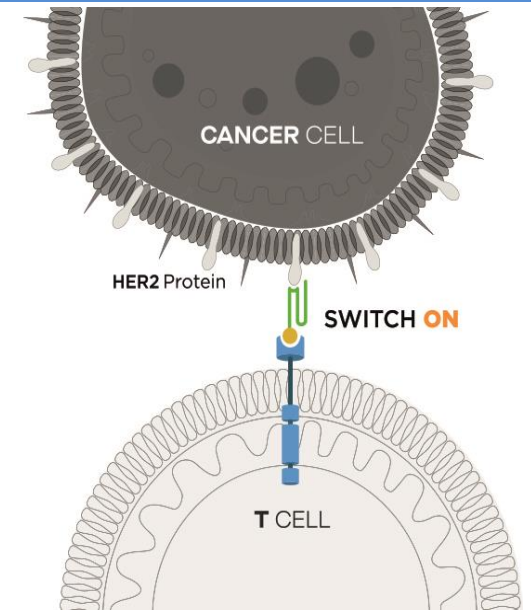
- 매년 100만명 신규환자
- 진행성 단계에서 5년간 생존율 6%
- HER2 양성환자 약 20%
- HER2 양성환자의 경우 예후가 좋지 못함

상하이 헨리우스 탁월한 임상2상 중간결과 바탕 2024년 미국 3상 IND(임상시험계획) 승인

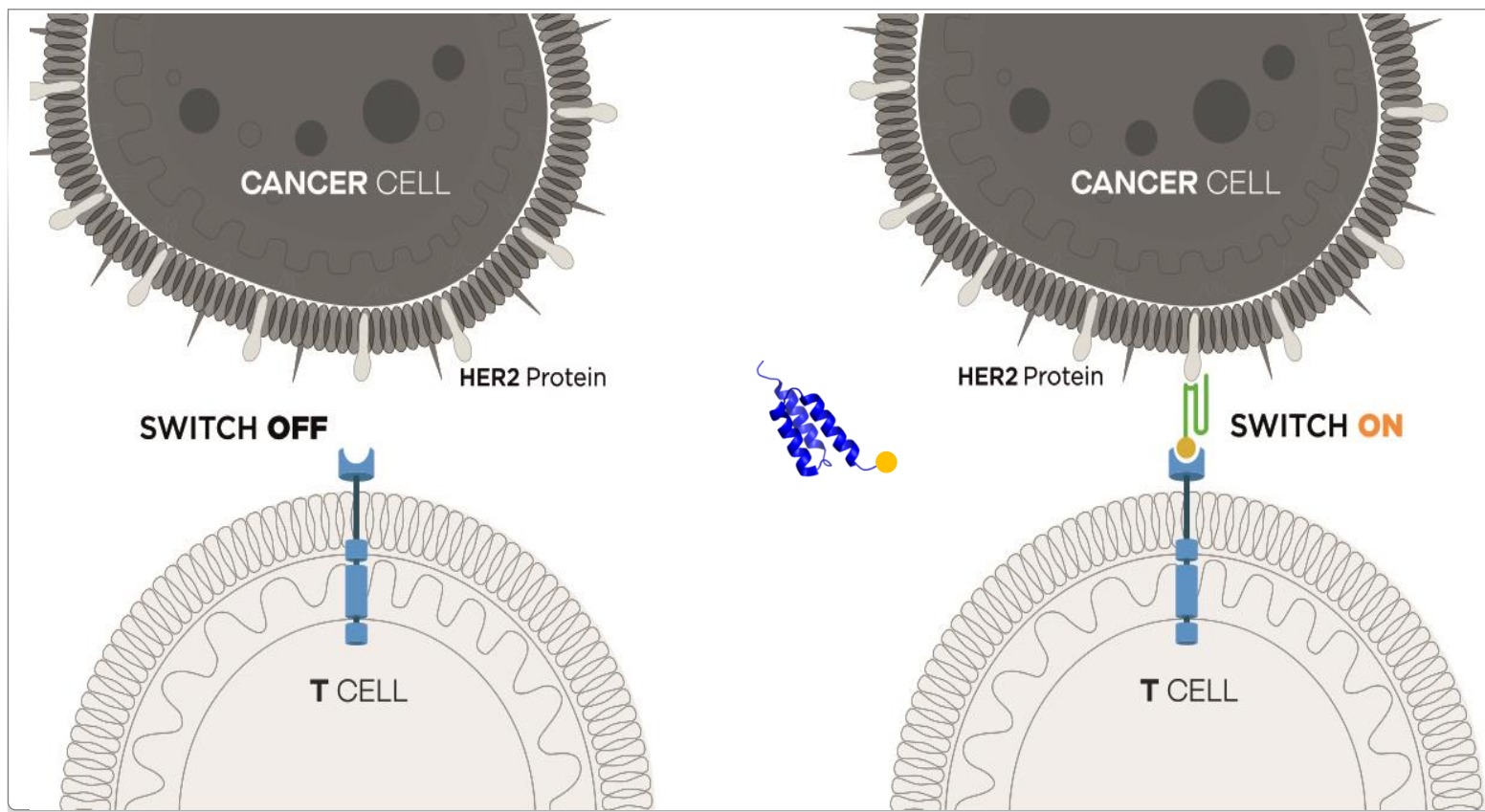


출처 : 상하이 헨리우스 홈페이지 및 애플론

AT501, HER2 targeted switchable CAR-T



다양한 암 질환에 따라서 간단히 스위치 분자만 변경시 강력한 CAR-T 치료제가 되는
스위처블 CAR-T 플랫폼 구축



코티닌

- 니코틴 대사체
- 생리학적 불활성
- 비독성 : LD₅₀=2~4 g/kg

어피바디

- 항체의 1/25 크기
- 생체내 안정성 및 안전성 확인
- 합성가능

출처 : 애플론

Switchable CAR-T (zCAR-T)



활성 조절을 통한 효과 증대, 안전성 확보 및 다중 타겟을 통한 효능 극대화 플랫폼

	Conventional CAR-T	zCAR-T	
개념			1개의 zCAR-T를 이용하여 다양한 표적항원에 대한 CAR-T치료제 활용이 가능
적응증	혈액암	혈액암 및 고형암	고형암으로의 확장성
특성	다양한 종류의 암세포에 대한 표적항원 부족으로 인한 저항성	병용요법이나 분자전환을 통해 효능 극대화	효능 극대화를 통한 저항성 극복
독성	투여 후 CAR-T 활성 조절이 불가능	스위치 분자의 농도 및 투여 주기를 조절하여 활성 조절	사이토카인 방출 증후군 등 부작용 조절 가능

출처 : 애플론

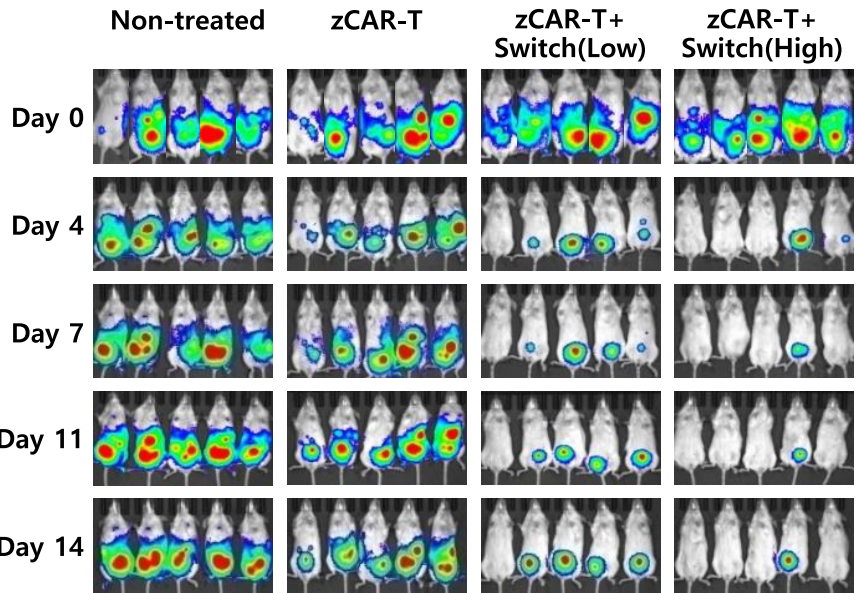
AT501 (HER2 zCAR-T)의 유효성



HER2 zCAR-T의 우수한 항암효과

스위치 물질 농도에 따른 zCAR-T 활성 평가

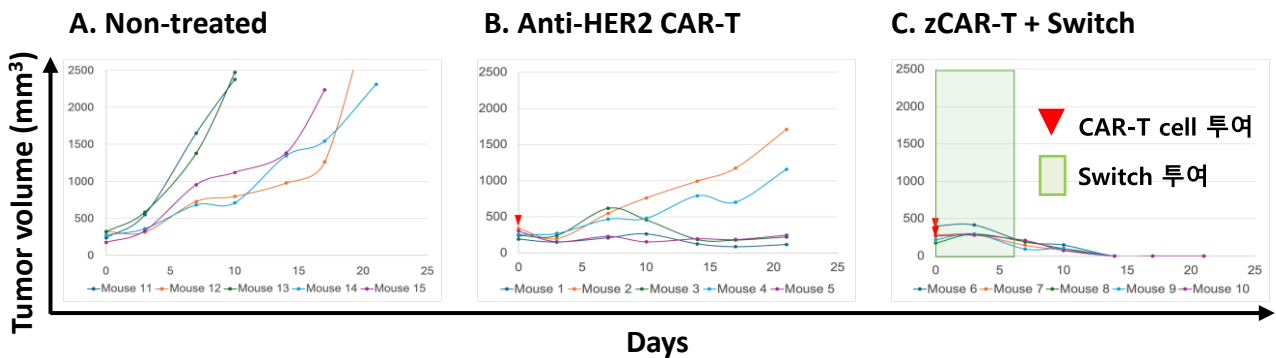
- 투여한 스위치 물질의 농도에 따른 zCAR-T의 항암효과 확인
- 스위치 물질 부재시 zCAR-T 항암활성이 발휘되지 않음



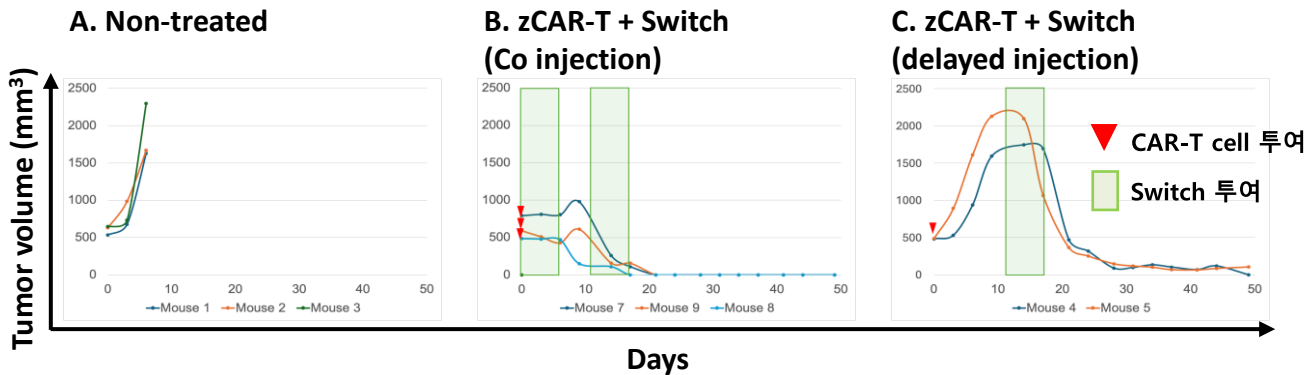
출처 : 애플론

스위치 투여 여부에 따른 항암활성 평가

- Anti-HER2 CAR-T 대비 우수한 zCAR-T의 항암효과 확인

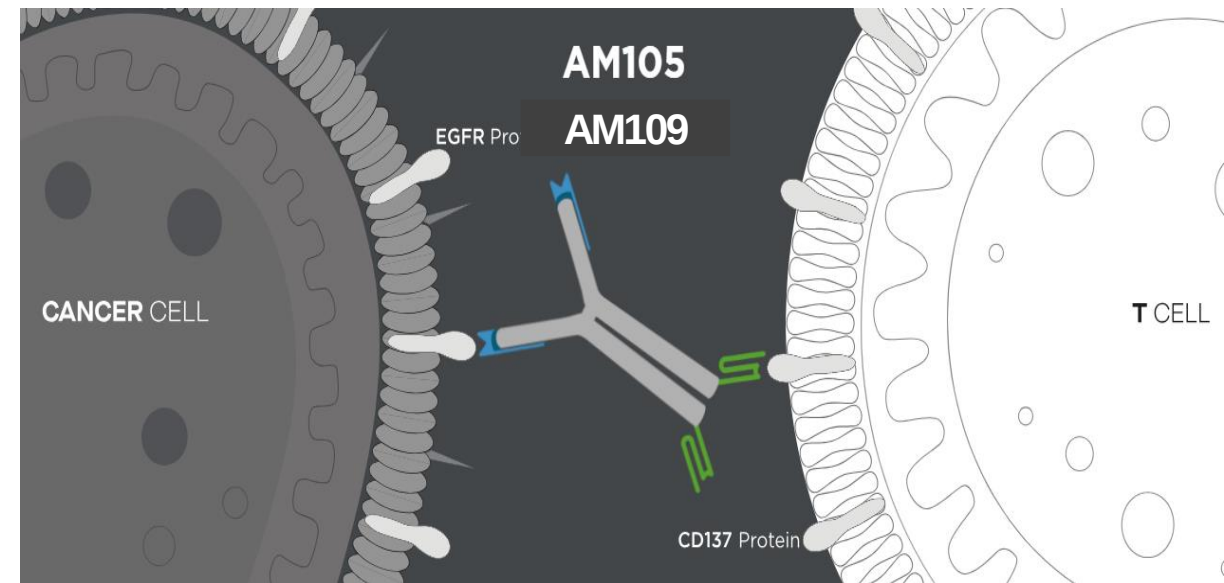


- 스위치 물질의 투여 시점에 따른 zCAR-T의 항암효과 확인



출처 : 애플론

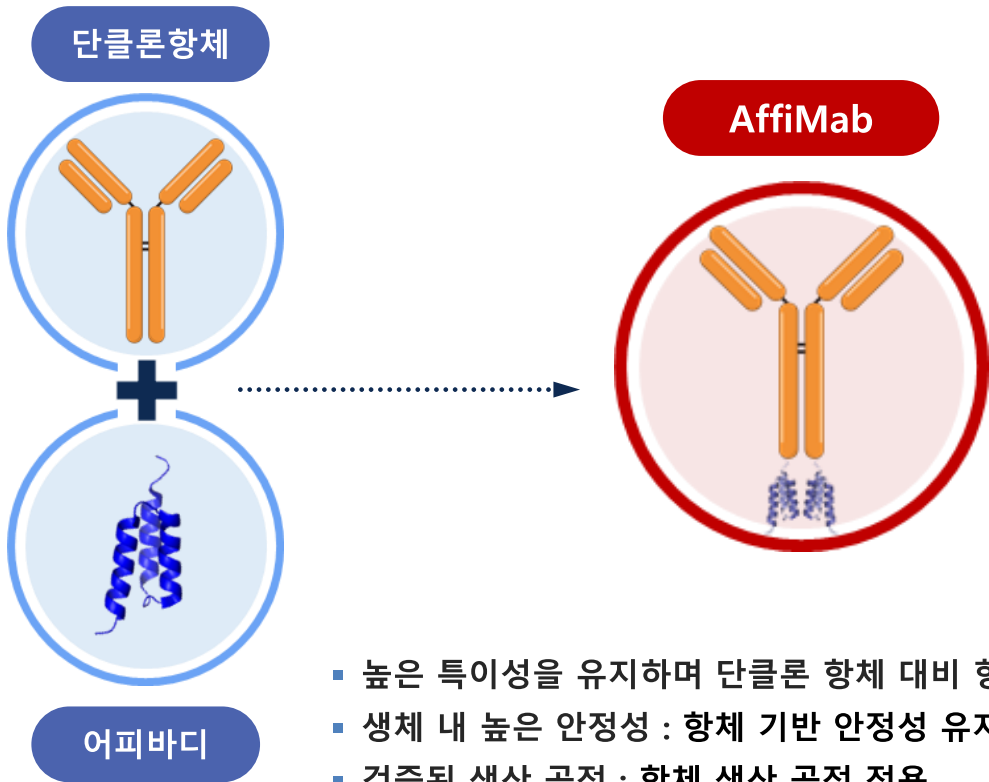
AM105, AffiMab targeting 4-1BB & EGFR



애플론만의 독창적인 이중항체, AffiMab

- 암세포의 항원에 결합 후
순차적으로 T cell을 활성화
- 암세포 주위의 면역 세포만을
활성화 함으로써 부작용 제거

- 4-1BB를 타겟하는 어피바디로서
T-cell engager 역할
- CD3를 통한 T cell 활성화에서
나타나는 독성문제 해결



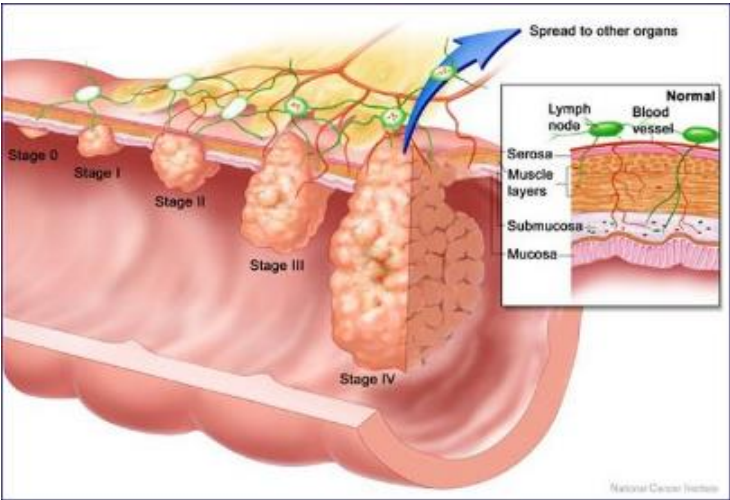
- 높은 특이성을 유지하며 단클론 항체 대비 향상된 효능
- 생체 내 높은 안정성 : 항체 기반 안정성 유지
- 검증된 생산 공정 : 항체 생산 공정 적용

출처 : 애플론

암세포 특이적 강력한 T-cell engager 이중 면역 항암제

전이성대장암

- 대장암은 전세계 190 억 달러규모 (2022년)
- 항체 치료제로는 VEGF, EGFR 타겟 치료제 사용
- 대장암의 진단 당시 25 % 가 전이확인
40-50 % 전이성 병변 확인
- 전이성 대장암의 치료제는 희귀 의약품 지정가능



출처: Colorectal cancer alliance

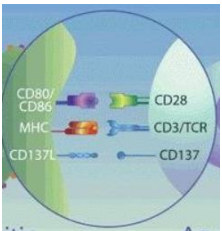
미충족 수요

Erbitux (EGFR antibody)

- 대장암 1-3차 치료제
- 매출 100 억 유로 (2022, MERCK)
- 하위 신호체계변이에 효과없음
- 치료후 재발, EGFR 변이 유도

Keytruda (면역관문억제제)

- 면역세포활성 억제 차단
- 면역세포가 적은 “Cold tumor” 에 효과 적음

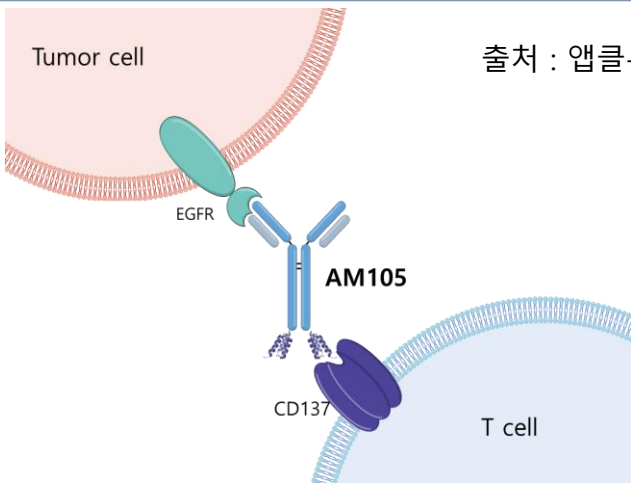


면역활성 타겟 (CD3 or CD137)

- 종양 주위 면역세포활성화
- 시스템 면역활성에 따른 부작용

출처: Thermo Fisher scientific

AM105

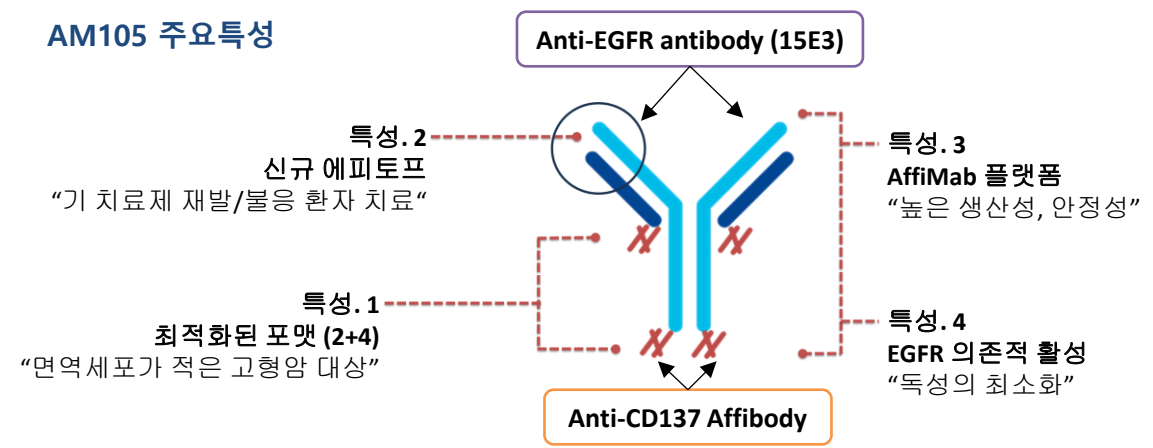


- EGFR 결합후, 면역세포의 활성 메커니즘
→EGFR 하위신호의 돌연변이 무관
- 폭넓은 환자군
→ Cetuximab 불응/재발 환자 적용 포함
- CD137 기반의 이중항체
→ “Cold tumor” 효과적
- 타겟(EGFR) 의존적인 활성
→ 부작용 감소

AM105의 4가지 중요 특성

AffiMab 플랫폼 기반 AM105 중요 특성

AM105 주요특성



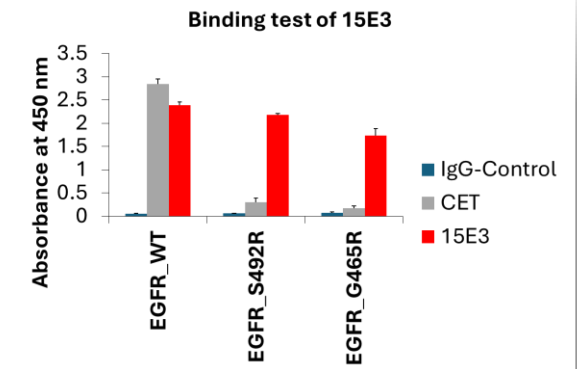
특성 2. 신규 에피토프

EGFR의 외부도메인의 주요 돌연변이

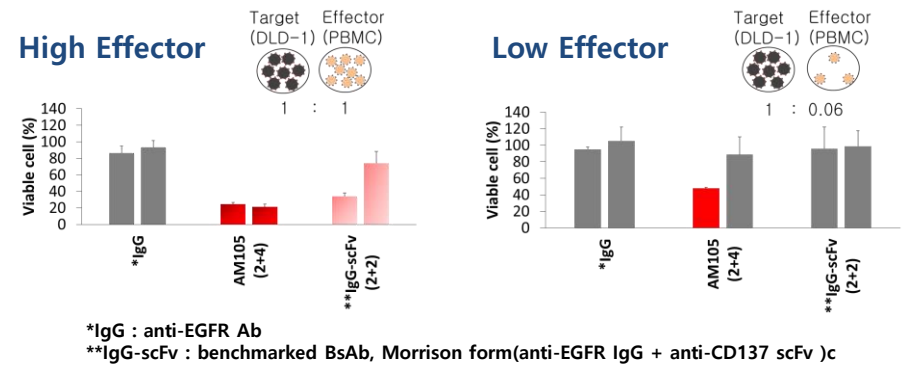
Mutation	Frequency
S492R	16 %
G465R	16 %

Nature com. 13, Article number:4431 (2022)

EGFR_mutant를 이용한 결합 확인

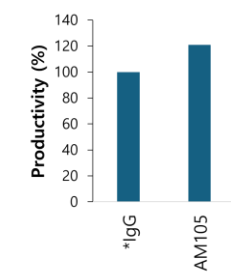


특성 1. 최적화된 포맷 - 적은 면역세포 환경에서의 활성화

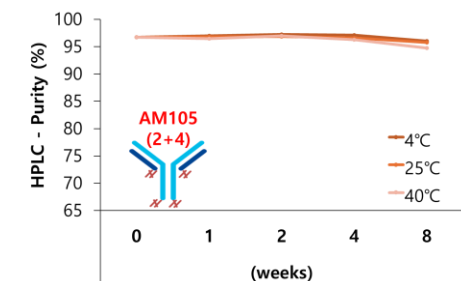


특성 3. AffiMab 플랫폼 - 높은 생산성, 안정성

생산성



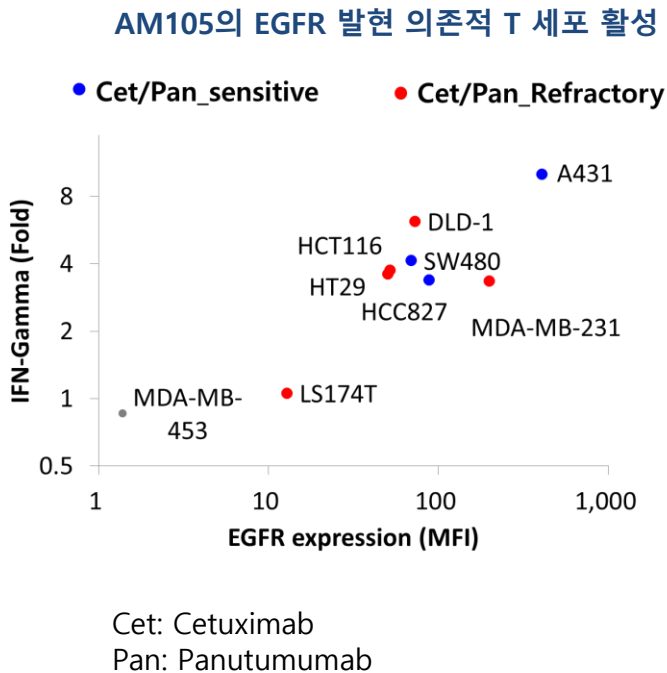
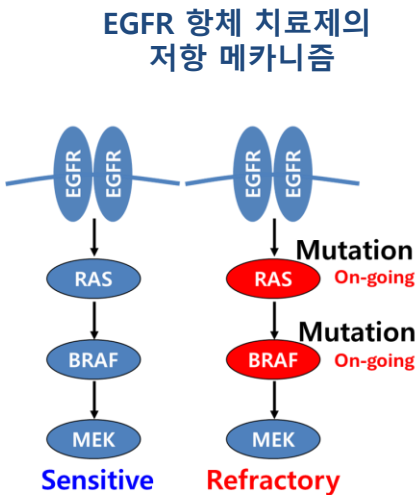
높은 단백질 안정성



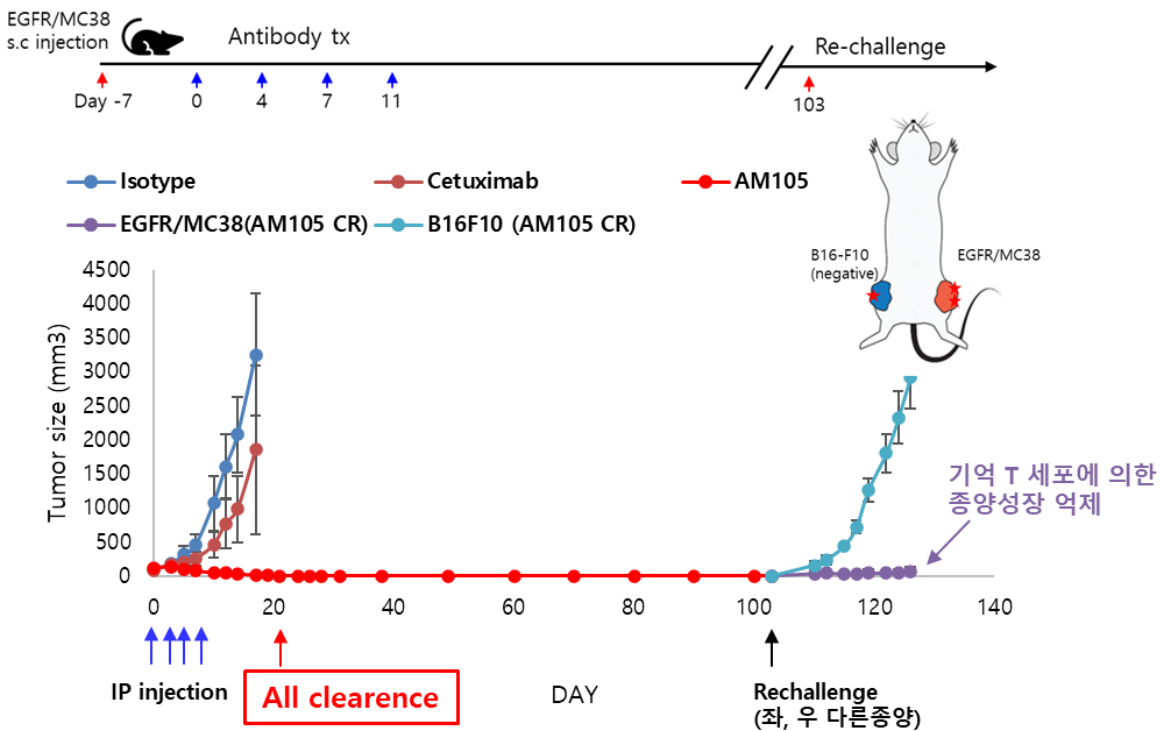
*IgG : AM105 Parental clone 15E3, IgG type

종양세포 사멸 효과 및 강력한 기억 T세포의 치료 활성 유지

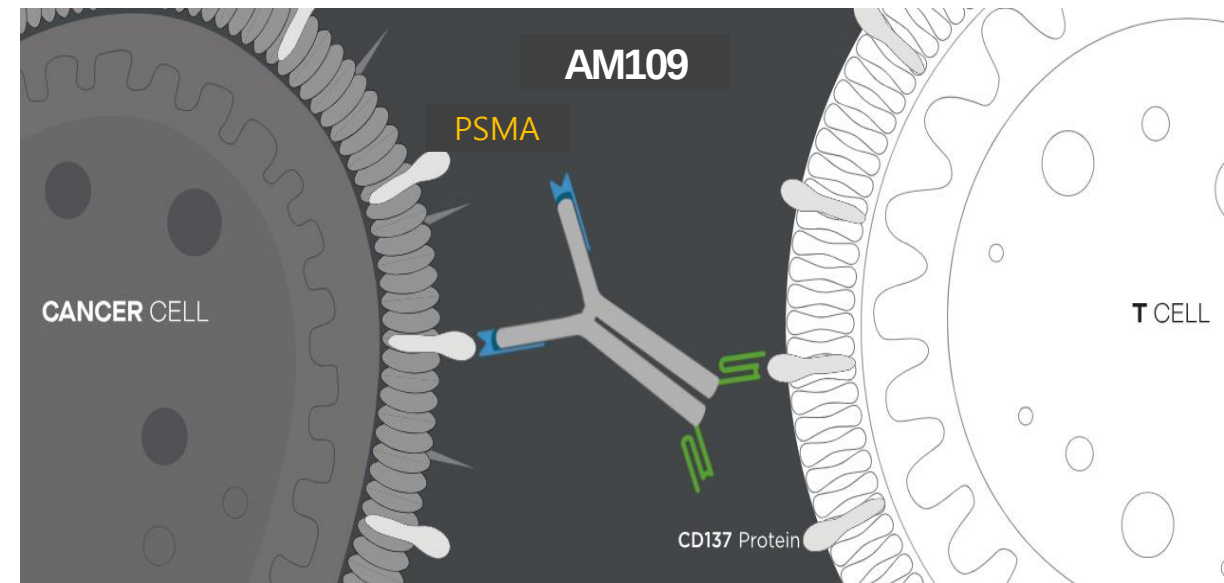
특성4. EGFR 의존적 활성



in vivo 동물모델에서 종양사멸과 rechallenge



AM109, AffiMab targeting 4-1BB & PSMA

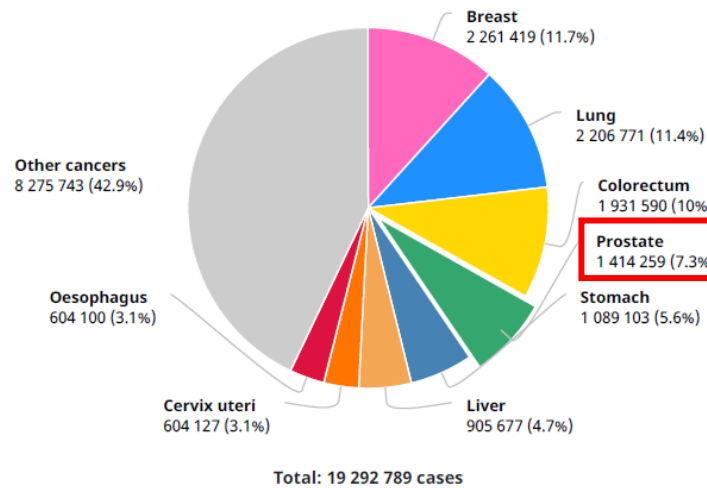


전이성 거세저항성 전립선암(mCRPC)

타겟 의존적 활성 이중 면역 항암제

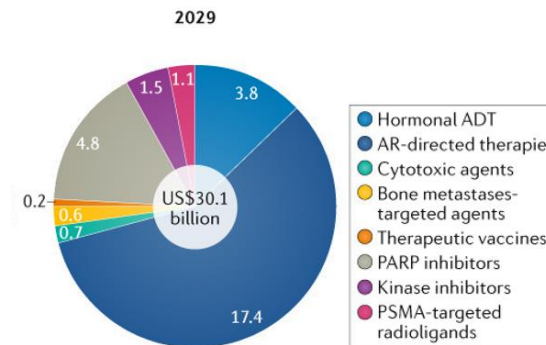
전이성 거세저항성 전립선암 (사망률 50%)

- 전체 암 발병률 4위 (전립선암)
- 2022년 약 1.4백만명으로 추정되며 전체암의 7.3%
- 거세 저항성 전립선암(CRPC) 환자의 70-90%가 전이성 거세저항성(mCRPC)으로 발전
- mCRPC의 사망률은 50 % 이상



출처 : Globocan 2020

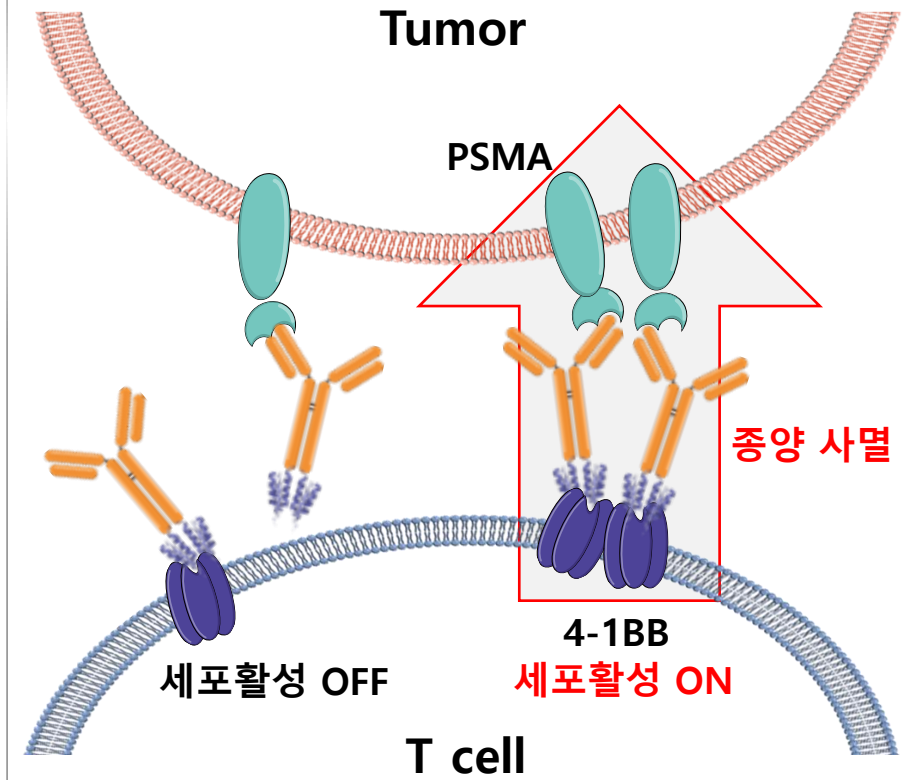
치료제 현황 (효과적인 면역치료제 부재)



- 타겟의 편중화 (androgen)
- 대부분 재발
- 전이성 거세저항성 환자에 효능 미비
- TMB>10이상에서 제한적 효능

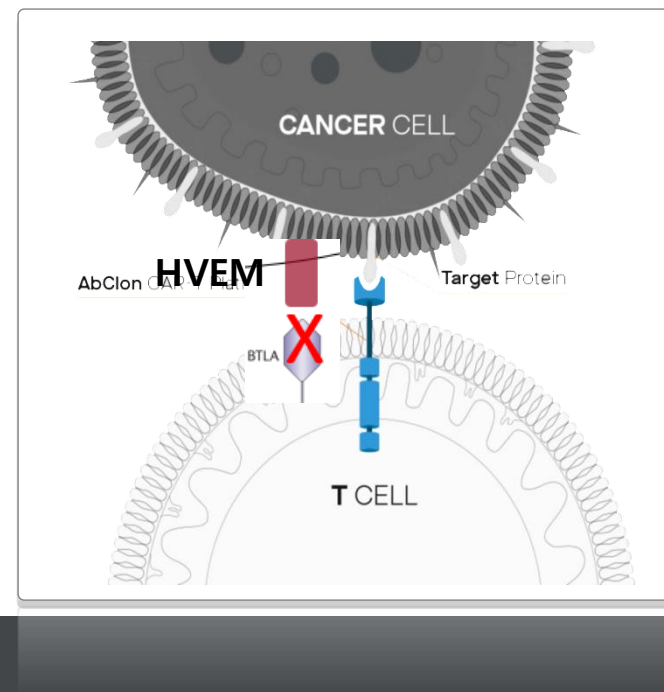
출처 : Nat Rev Drug Discov. 2021

PSMA-AffiMap (타겟 의존적 활성 메커니즘)



출처 : 애플론

AT601, anti CD30 CAR-T



Nature Immunology 2024. 6월호 (IF. 30) 발표

nature immunology

Article

<https://doi.org/10.1038/s41590-024-01847-4>

The BTLA–HVEM axis restricts CAR T cell efficacy in cancer

Received: 8 May 2023

Accepted: 17 April 2024

Published online: 3 June 2024

 Check for updates

Puneeth Guruprasad^{1,2,3,4}, Alberto Carturan^{2,3,4}, Yunlin Zhang^{2,3,4}, Jong Hyun Cho⁵, Kingsley Gideon Kumashie⁶, Ruchi P. Patel^{2,3,4}, Ki-Hyun Kim⁷, Jong-Seo Lee⁷, Yoon Lee⁷, Jong Hoon Kim⁷, Junho Chung⁸, Akshita Joshi^{2,4}, Ivan Cohen^{2,3,4}, Maksim Shestov^{2,3,4}, Guido Ghilardi^{2,3,4}, Jaryse Harris^{2,3,4,9}, Raymone Pajarillo^{2,3,4}, Mathew Angelos^{2,3,4}, Yong Gu Lee^{2,3,4,10}, Shan Liu¹¹, Jesse Rodriguez^{2,4}, Michael Wang^{2,3,4}, Hatcher J. Ballard^{3,4}, Aasha Gupta^{2,4}, Ositadimma H. Ugwuanyi^{2,3,4}, Seok Jae Albert Hong^{2,3,4}, Audrey C. Bochi-Layec^{2,3,4}, Christopher T. Sauter^{2,3,4}, Linhui Chen^{2,3,4}, Luca Paruzzo^{2,3,4}, Shane Kammerman⁶, Olga Shestova^{2,3,4}, Dongfang Liu⁵, Laura A. Vella⁶, Stephen J. Schuster^{3,4}, Jakub Svoboda^{3,4}, Patrizia Porazzi^{2,3,4} & Marco Ruella^{1,2,3,4} ✉

The efficacy of T cell-based immunotherapies is limited by immunosuppressive pressures in the tumor microenvironment. Here we show a predominant role for the interaction between BTLA on effector T cells and HVEM (*TNFRSF14*) on immunosuppressive tumor microenvironment cells, namely regulatory T cells. High BTLA expression in chimeric antigen receptor (CAR) T cells correlated with poor clinical response to treatment. Therefore, we deleted *BTLA* in CAR T cells and show improved tumor control and persistence in models of lymphoma and solid malignancies. Mechanistically, BTLA inhibits CAR T cells via recruitment of tyrosine phosphatases SHP-1 and SHP-2, upon *trans* engagement with HVEM. *BTLA*

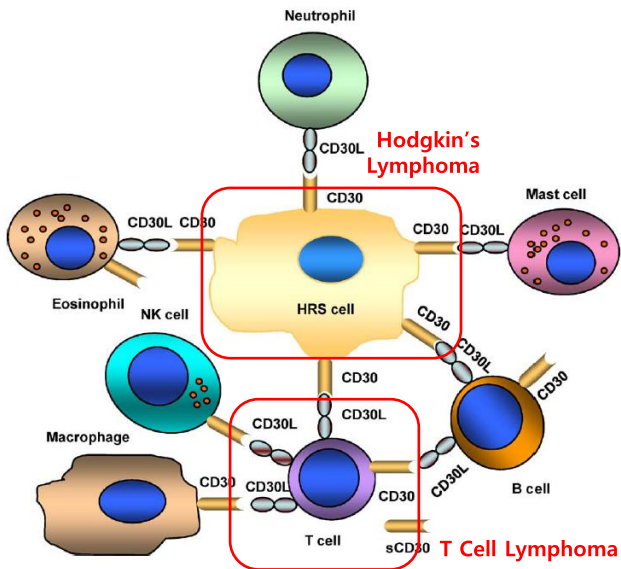


출처: nature immunology

희귀 질환인 일부 B 세포 및 T 세포 림프종의 활성 표지자: CD30

림프종 활성 표지자 CD30

- 일부 B 세포 및 T 세포 유래 림프종에서 발현되는 활성 표지자
- CD30 양성의 주요 림프종
 - Classical Hodgkin's Lymphoma (CHL)
 - Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL)
 - Cutaneous T Cell Lymphoma (CTCL)

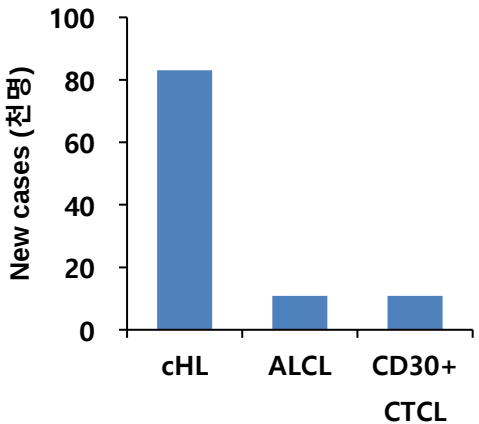


출처: Gerber et al., Biochemical Pharmacology, 2010

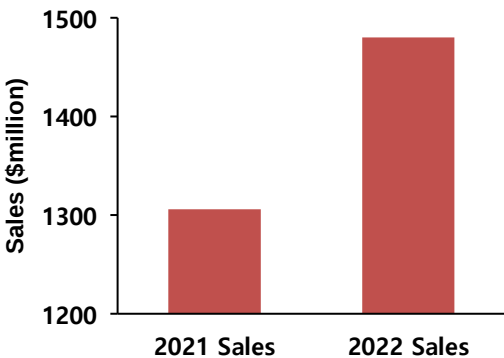
CD30 양성 림프종 발생률 및 시장

- 전세계 CD30 양성 림프종 환자는 2020년 약 10만명 발생 (주요 림프종 3종 모두 희귀 질환에 해당)
- CD30 양성 림프종 환자에 대해 유의한 개선 효과를 보이는 ADC인 애드세트리스의 매출은 2021년 약 13억달러, 2022년은 약 15억달러로 증가

CD30 림프종 발생자수 (2020Y)



항-CD30 ADC (애드세트리스) 매출



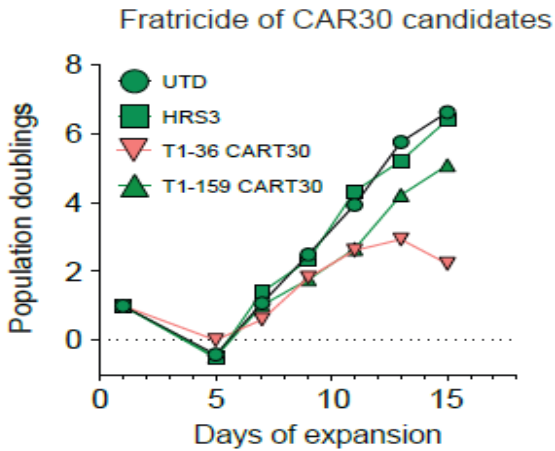
출처: global Sales of ADCs in 2022, Biopharma PEG

CD30 CAR-T 제조상의 문제를 극복한 신규한 항체 기반의 CAR-T 치료제

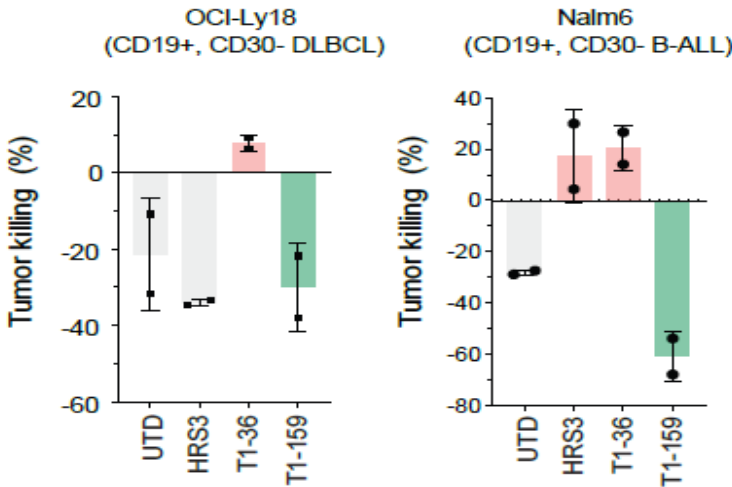
동족 살해(Fratricide)를 유도하지 않는 항체 선별

- CD30는 T세포의 활성 표지자이기 때문에, 항-CD30 항체가 포함된 CAR-T를 제조하는 경우 스스로를 죽이는 동족 살해(Fratricide) 현상 발생
- 개발된 T1-159 항체가 포함된 CAR-T는 비특이적 세포독성이 확인되지 않으며, 세포 증식에도 영향을 미치지 않음을 확인

CD30 CAR-T의 세포 증식



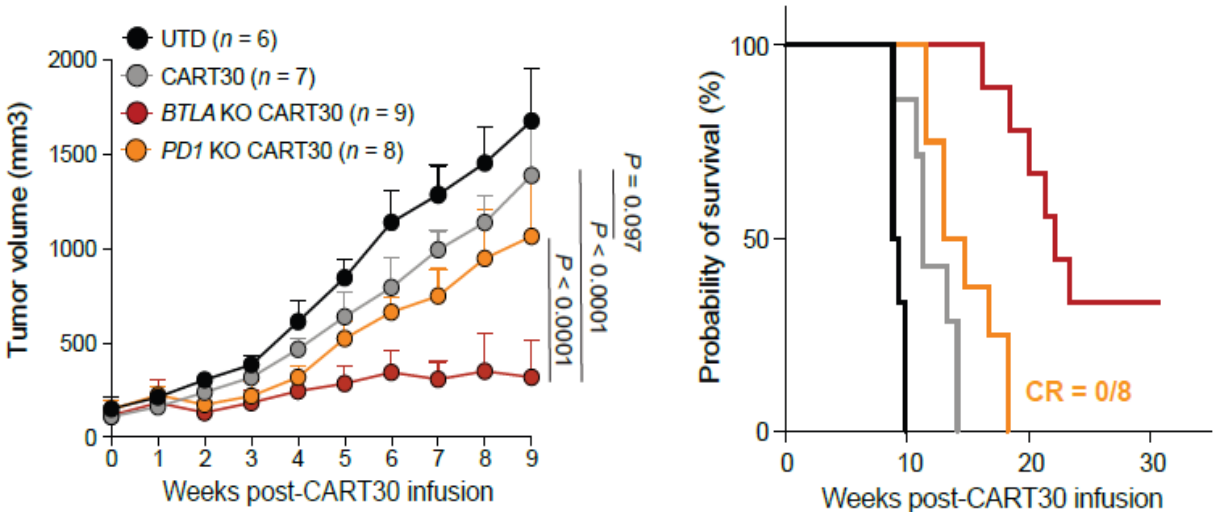
CD30 CAR-T의 비특이적 세포독성



종양미세환경을 극복 가능한 신규한 항체 기반의 CAR-T 치료제 개발

BTLA 유전자 교정된 CD30 CAR-T의 *in vivo* 항암 효능

- CD30 양성 세포주를 이용한 질환모델에서 BTLA 유전자가 교정된 CD30 CAR-T의 활성 평가
- BTLA 유전자가 교정된 CD30 CAR-T는 유전자 교정되지 않은 CAR-T 혹은 PD1 유전자 교정 CAR-T 대비 우수한 항암 효능을 보임



출처: Guruprasad et al., Nature Immunology, 2024

혁신항체 디스커버리 플랫폼 기반으로 Multi-Modality 파이프라인 보유

	Pipeline	Target	Indication	Discovery	Pre-clinical	Phase I	Phase II	Phase III	License Status
단클론 항체	AC101 (HLX22*)	HER2	Gastric cancer	글로벌 임상 (FDA) 3상 시험계획 승인					*Partnered Henlius
	AT101	CD19	DLBCL						-
CAR-T	AT101(IIT)	CD19	CAR-T r/r DLBCL				IIT (연구자 임상)		
	AT201	CD19 (dual/tandem)	Blood cancer						-
	AT301	PSMA	Prostate cancer						-
	AT501	HER2	Solid cancer						-
	AT601	CD30	CD30+ Lymphoma						
이중항체	AM105	4-1BB & EGFR	Colorectal cancer						-
	AM109	4-1BB & PSMA	Prostate cancer						-

* Shanghai Henlius Biotech 코드명

감사합니다.

YOUR HOPE WE KEEP

AbClon은 인류의 건강을 위하여 새로운
치료 가능성을 만들고 있습니다.

